



蒲公英
ouryao.com

制药技术的传播者 GMP理论的践行者
知识如氧气无处不在，沟通如呼吸轻松自然

田少雷 邵庆翔 ● 编著
桑国卫 ● 审阅

A Practical Guide to Drug
Clinical Trials and GCP

药物临床试验与 GCP实用指南

(第2版)



北京大学医学出版社

药物临床试验与 GCP实用指南

(第2版)



蒲公英
ouryao.com

制药技术的传播者 GMP理论的践行者
知识如氧气无处不在，沟通如呼吸轻松自然

责任编辑：张彩虹

封面设计：[Logo] 张彩虹设计

ISBN 978-7-81116-636-1



9 787811 166361 >

定价：33.00元

药物临床试验与 GCP 实用指南

A Practical Guide to Drug Clinical Trials and GCP
(第 2 版)

田少雷 邵庆翔 编著
桑国卫 审阅

本书扫描：nmwang66
校 对：anne
整理制作：jjb2005



制药技术的传播者 GMP理念的践行者
提供药品生产平台，为医药企业提供解决方案

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物临床试验与 GCP 实用指南/田少雷, 邵庆翔编著.
2 版. —北京: 北京大学医学出版社, 2010. 1
ISBN 978-7-81116-636-1

I. 药… II. ①田…②邵… III. ①临床药学—药效试验—指南②临床药学—药效试验—质量管理—规范—指南
IV. R969. 4-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 155095 号

药物临床试验与 GCP 实用指南 (第 2 版)

编 著: 田少雷 邵庆翔

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 张彩虹 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 15.5 字数: 461 千字

版 次: 2010 年 1 月第 2 版 2010 年 1 月第 1 次印刷 印数: 1-4000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-636-1

定 价: 33.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

再版说明

《药物临床试验与 GCP》作为一本介绍药物临床试验和 GCP 知识的普及性、基础性读物，自 2003 年出版以来，受到了医疗机构医护人员、医药企业新药研发人员以及药品监督管理人员的广泛欢迎，尤其随着全国药物临床试验机构资格认定工作的开展，许多申报单位的医护人员纷纷将本书作为学习药物临床试验和 GCP 知识的必备参考书。

第一版出版后的 6 年间，我国 GCP 已经从起步推进阶段过渡到了全面强制实施阶段。随着 GCP 的实施和推进，在药物临床试验机构、新药研发企业和药品监督管理部门的共同努力下，我国药物临床试验无论在技术水平上还是在规范化程度上都有了显著的发展和提高。同时我国药物临床试验的相关法规，包括 GCP 和《药品注册管理办法》也进行了修订再版。因此，原书中某些内容与此形势已不完全相适应。并且，编者在近年从事的有关工作中对我国临床试验中存在的问题或尚需加强的环节也有了进一步的认识和思考。所以，有必要对原书修订后再版。

在进行修订时，编者作了如下努力：一是对全书的整体结构进行了调整，对第一版中某些重要内容以独立的章节进行讨论，例如，临床试验应遵循的基本原则（第 3 章）、临床试验的设计（第 6 章）、临床试验方案和病例报告表（第 8 章）、临床试验标准操作规程（第 13 章）等，以突出这些内容的重要性。二是增加了若干重要专题的论述，例如，临床试验用药物的制备、使用和管理（第 11 章）、临床试验的总结报告（第 16 章）、临床试验机构的资格认定（第 19 章）等，并特邀浙江省医学科学院药物研究所邵庆翔教授编写了“临床试验的数据处理与统计分析”（第 15 章），以增加全书内容的系统性和实用性。三是根据国内外最新参考资料以及法规的变化对第一版内容

进行了充实和修订，特别增加了反映国际临床试验技术和法规要求发展趋势的“临床试验的电子化（第 18 章）”一章，以增加全书内容的时效性。此外，根据出版社的建议将书名更改为《药物临床试验与 GCP 实用指南》。如果说本书第一版的定位是普及临床试验和 GCP 知识的基础读物，第二版则期望为读者提供一本较为全面、系统介绍临床试验原理、GCP 及其他相关法规要求的实用参考书。

本书承蒙全国人大常委会副委员长、中国药学会理事长、中国工程院院士桑国卫教授百忙中审阅。邵庆翔教授认真审校了全书。在编写过程中，编者参考了大量国内外法规和文献资料，并得到了所在单位领导和同事们的大力支持。在此一并致以最诚挚的感谢。

囿于编者的学识和对法规的理解水平，书中谬误或不当之处在所难免，恳请各位读者不吝批评指正。

田少雷

2009 年 9 月 20 日

第一版序言

药物临床试验是指在人体（病人或健康志愿者）进行的药物系统性研究，以证实或发现试验药物的作用、不良反应并了解其体内代谢情况等，目的是确定试验药物的疗效与安全性。应该铭记的是任何涉及人体的临床试验都可能具有其风险性，因此，在药物临床试验中必须注意两个必不可少的重要方面：其一，保护人类受试者的安全和权益；其二，保证试验数据及结果的科学性、准确性和可靠性。为此，《中华人民共和国药品管理法》明确规定药物临床研究机构必须执行《药物临床试验质量管理规范》，即 GCP 指导原则。

迄今，世界上大多数国家都实施了临床试验的 GCP 规范化管理。世界卫生组织（WHO）于 1995 年颁发了 GCP 指导原则。美国、日本、欧盟于 1996 年通过国际协调会议制定了统一的 GCP 标准，即 ICH GCP 指导原则。因其详尽而规范，该原则已逐渐成为国际上认可的临床试验的准则，但其着眼点在于新药研发与科学注册的管理，主要基于发达国家的现行法规。WHO 的 GCP 则更强调严格遵循《赫尔辛基宣言》和 CIOMS 的伦理学原则。我国的 GCP 从引入、推动到实施经历了近十年时间。国家药品监督管理局于 1999 年 9 月正式颁发并开始实施我国的 GCP。

在国家药品监督管理局、科技部和卫生部的全力推动和支持下，经过全国从事临床研究和相关工作的科学家及有关人员的艰苦努力，我国临床试验的整体水平及规范化程度已有显著的改善和提高，若干临床试验的结果已获国际药品管理当局的认可。但是，从总体上看，距 ICH GCP 的要求仍然有相当大的差距，仍不能适应我国医药事业发展的急需。必须尽快推动我国 GCP 的实施以实现与国际标准的接轨，其关键是严格要求和加强培训。

这本由我局药品认证管理中心田少雷研究员编著的 GCP 实用读

物无疑为正在和准备参加药物临床试验相关工作的人员提供了一本非常适用的培训教材和参考书。田少雷在 SDA 成立以来主要从事 GLP 和 GCP 认证及药品临床研究基地的管理工作，参与了我国与 GLP 和 GCP 实施有关的法规建设及其他基础性准备工作，对国内外 GCP 实施情况有较全面的了解，并积极宣传和探索我国 GCP 的实施思路，近年来在有关刊物上发表了十余篇有关 GCP 的文章。我欣喜地感到，该书浅入深出，语言流畅，不仅紧密结合我国的实际情况和最新法规，而且兼具介绍国外的先进经验和发展趋势，体现了普及性和实用性。相信该书的出版将对我国药物临床试验的监督管理人员、临床医生、药师、护士及新药研究开发的企事业单位的有关人员了解临床试验的基础知识、掌握 GCP 的内容会有较大的帮助，从而促进我国药物临床试验 GCP 水平和我国医药事业的健康发展，其在我国正式加入 WTO 之后的重要性是不言而喻的。这既是我的希望相信也是作者的初衷。

中国工程院院士



2003 年 3 月 30 日

第一版编者的话

临床试验是新药上市前必经的关键环节。通过在人类受试者（病人或健康志愿者）的体内进行试验药物的临床试验来对新药的安全性、有效性和不良反应进行科学的评价，为药品监督管理部门进行新药审评和批准上市提供重要的依据。为了保护受试者的安全和权益，保证临床试验过程规范、结果可靠，必须实施《药物临床试验质量管理规范》（GCP）。我国 2001 年 12 月 1 日开始实施的《中华人民共和国药品管理法（修订）》明确将药物临床试验执行 GCP 作为法定要求。

正如我国著名临床药理学家桑国卫院士所指出的那样，实施 GCP 的关键是“严格要求，加强培训”。这八个字道出了实施 GCP 的两个必不可少的条件。一方面，要通过政府部门完善相应的法律法规，建立科学而行之有效的监督管理机制，促使药物临床试验的申办者、研究者及其他有关人员必须严格遵守 GCP 的原则。另一方面，要通过广泛而有效的培训，使有关人员真正认识实施 GCP 的重要意义，增强 GCP 意识，熟知 GCP 的原则及内涵，明确自己的职责，从而将 GCP 的准则自觉地落实在药物临床试验的各项具体工作之中。作者在近年从事的 GCP 认证管理工作中，深感培训的重要性。许多临床试验中存在的问题就是由于有关人员对临床试验的程序及 GCP 的要求了解不够所致。许多在医药企事业单位从事新药研究开发、临床试验组织和监查工作的人员及在医疗单位从事临床试验或相关工作的人员反映，尽管国内已有一些有关临床药理和 GCP 的大部头教材，但仍缺少一本既简明扼要，又兼具普及性和适用性的介绍药物临床试验和 GCP 知识的基础读物。针对这一要求，作者根据我国最新的有关法规及发达国家或国际组织的 GCP，主要是 WHO 和 ICH GCP 指导原则，参考近年从事 GCP 工作收集的一些国内外资料，结合参与

和组织国内外 GCP 培训的心得和体会，勉力编成此书。该书主要供医疗单位从事药物临床试验的医生、护士、药师和档案管理人员以及制药企业从事新药注册或 GCP 监查员工作的人员作为入门读物，也可供各级药品监督管理部门从事 GCP 监督检查的人员参考，并可作为各类 GCP 培训班的参考书。限于笔者水平，谬误之处在所难免，敬请各位专家同仁不吝指正。

在本书的编写过程中得到了国家药品监督管理局安全监管司、药品认证管理中心各位领导和同仁的鼎力支持和帮助；国家药品监督管理局副局长、中国药品生物制品检定所所长、中国工程院院士桑国卫教授在百忙中审阅了全书并为本书作序；北京诺华制药公司的赵戩博士提供了部分国外参考资料并审校了全书；北京大学人民医院刘均娥博士也为本书的编写和出版提供了宝贵意见。在此一并致以最诚挚的感谢。

编著者

2003 年 2 月

目 录

1 药品研究开发概述	1
1.1 药品研究开发的特点	1
1.2 新药研究开发的程序	4
1.2.1 发现苗头化合物	5
1.2.2 非临床研究	5
1.2.3 I 期临床试验	7
1.2.4 II 期临床试验	8
1.2.5 受益-风险评估	9
1.2.6 III 期临床试验	10
1.2.7 申请药品注册或上市许可	11
1.2.8 IV 期临床试验	12
1.2.9 不良反应监测和上市许可的撤销	13
2 临床试验的目的和意义	16
2.1 评价新药的临床应用价值	16
2.2 确定新药的最佳使用方法	17
2.3 提供新药注册的资料	19
2.4 为企业新药及市场开发决策提供依据	20
2.5 为医生和病人正确使用新药提供依据	21
2.6 药物经济学评价	21
3 临床试验应遵循的基本原则	23
3.1 遵循伦理道德原则	24
3.1.1 《纽伦堡法典》	24
3.1.2 《赫尔辛基宣言》	26
3.1.3 《贝尔蒙报告》	29
3.1.4 《涉及人类受试者生物医学研究的国际伦理准则》	30

3.2	符合科学性原则	31
3.3	遵循 GCP 和现行法律法规	32
3.3.1	遵循 GCP	32
3.3.2	遵循现行法规	33
3.3.3	药物临床试验的申请	34
3.3.4	《药品注册管理办法》对临床试验的要求	35
4	GCP 概述	39
4.1	GCP 的概念	39
4.2	GCP 的宗旨	40
4.3	GCP 的历史回顾	41
4.4	GCP 的国际一体化	43
4.5	GCP 的重要作用	44
4.6	GCP 的基本原则	46
4.7	GCP 的基本内容	47
4.8	GCP 在我国的实施情况	47
4.8.1	引入与制订	47
4.8.2	发布与实施	48
4.8.3	进展	48
4.8.4	存在问题	49
4.9	我国 GCP 的主要内容	51
4.10	在我国实施 GCP 的重要意义	51
4.10.1	保护受试者的安全与权益	52
4.10.2	保证临床试验资料和质量的结果	52
4.10.3	提高新药注册资料的质量	53
4.10.4	促进新产品打向国际市场	53
4.10.5	开展国际多中心临床试验	54
4.10.6	提高我国临床研究和用药水平	54
4.11	实施 GCP 面临的挑战与对策	55
4.11.1	相关人员观念需转变	55
4.11.2	临床试验经费会提高	56

4.11.3 有关人员的培训需加强	57
4.11.4 监管机制需创新	58
5 临床试验的实施程序	59
5.1 制订研究计划	59
5.1.1 试验目的	60
5.1.2 试验项目的科学性和伦理学要求	61
5.1.3 试验的可行性	61
5.2 制订试验方案	62
5.3 设计病例报告表	63
5.4 获得药品监督管理部门和伦理委员会的批准	64
5.5 准备研究资料和试验用药物	65
5.6 选择研究者	66
5.7 现场评估	67
5.8 研究开始前的初访	67
5.9 入选受试者	68
5.10 定期监查	70
5.11 试验结束	70
5.12 数据处理和统计分析	71
5.13 总结报告	72
5.14 试验结果的发表	73
6 临床试验的设计	75
6.1 临床试验设计的“四性”原则	75
6.1.1 代表性	75
6.1.2 重复性	76
6.1.3 随机性	76
6.1.4 合理性	77
6.2 对照试验	77
6.2.1 对照试验的含义和目的	77
6.2.2 安慰剂对照	78
6.2.3 阳性对照	80

6.3 对照试验的设计	81
6.3.1 平行分组设计	82
6.3.2 交叉对照设计	83
6.4 随机化	85
6.4.1 随机的含义和目的	85
6.4.2 随机化的方法	86
6.5 盲法试验	87
6.5.1 单盲	88
6.5.2 双盲	88
6.5.3 三盲	89
6.5.4 双盲双模拟技术	90
6.5.5 提前破盲	90
6.6 样本量	91
6.7 受试者的选择	92
6.7.1 入选标准	93
6.7.2 排除标准	94
6.7.3 脱落标准	95
6.7.4 剔除标准	97
6.8 多中心试验	97
6.9 基线和终点	98
6.10 给药方案	99
6.11 剂量-反应关系	100
6.11.1 平行分组	100
6.11.2 交叉设计	100
6.11.3 强制滴定	101
6.11.4 随意滴定	101
6.12 依从性	101
6.12.1 受试者的依从性	101
6.12.2 研究人员的依从性	104

7 临床试验中疗效和安全性的评价	105
7.1 疗效的评价	105
7.2 结果指标	108
7.2.1 主要结果指标和次要结果指标	108
7.2.2 替代指标的选择	108
7.2.3 疗效判断的综合性	109
7.2.4 提高结果指标观测的客观性	109
7.3 安全性的评价	110
7.4 不良事件和不良反应	110
7.4.1 不良事件和不良反应的定义	110
7.4.2 不良事件与药物因果关系的判断	111
7.4.3 严重不良事件和严重不良反应	113
7.4.4 预期和非预期不良事件	114
7.4.5 不良事件的严重程度	115
7.4.6 不良事件的处理	115
7.4.7 不良事件的记录	116
7.4.8 严重不良事件的报告	118
8 临床试验方案和病例报告表	121
8.1 临床试验方案	122
8.1.1 临床试验方案的内容	122
8.1.2 临床试验方案的基本结构和内容要求	123
8.1.3 临床试验方案制订应注意的问题	130
8.1.4 临床试验方案的修订	132
8.1.5 临床试验方案的执行	132
8.2 病例报告表	133
8.2.1 CRF 的内容	133
8.2.2 CRF 的设计	133
8.2.3 CRF 的填写	135
8.2.4 CRF 的更正	136
8.2.5 CRF 的监查	137

9 临床试验中对受试者的保护	138
9.1 GCP 保护受试者的措施	138
9.2 伦理审查	139
9.2.1 伦理委员会的组成	139
9.2.2 伦理委员会的职责	140
9.2.3 伦理委员会审核的资料	141
9.2.4 伦理委员会审查临床试验的程序	141
9.2.5 伦理委员会审查临床试验的重点	142
9.2.6 伦理委员会的审核决定	146
9.2.7 伦理委员会对临床试验的持续审查	147
9.2.8 伦理委员会的工作程序	148
9.3 知情同意	148
9.3.1 知情同意书的内容	149
9.3.2 知情同意过程	151
9.3.3 知情同意书的签署	151
9.3.4 获得知情同意需注意的问题	152
9.3.5 我国知情同意书中存在的问题	152
10 临床试验中有关人员的职责	154
10.1 有关人员职责概述	154
10.1.1 研究者	154
10.1.2 申办者	155
10.1.3 监查员	156
10.1.4 伦理委员会	156
10.1.5 药品监督管理部门	157
10.2 研究者的资格及职责	157
10.2.1 研究者的类型	157
10.2.2 研究者应具备的条件	158
10.2.3 研究者的职责	159
10.2.4 合格研究者的金标准	162
10.3 申办者的资格与职责	166

10.3.1	申办者的资格	166
10.3.2	申办者的职责	167
10.3.4	合同研究组织的职责	169
11	临床试验用药物的制备、使用和管理	170
11.1	临床试验用药物制备和管理的基本原则	171
11.2	GCP 对临床试验用药物的要求	171
11.2.1	试验用药物的制备	171
11.2.2	试验用药物的供应管理	172
11.2.3	试验用药物的使用管理	173
11.3	试验用药物的 GMP 生产	179
11.3.1	质量管理	179
11.3.2	人员	179
11.3.3	厂房和设备	180
11.3.4	文件	180
11.3.5	生产	182
11.3.6	质量控制	185
11.3.7	批放行	186
11.3.8	发运	187
11.3.9	投诉	187
11.3.10	召回和退货	187
11.3.11	销毁	187
12	临床试验记录和资料的管理	189
12.1	药物研究资料的范围	190
12.2	对药物研究记录的一般要求	191
12.2.1	原始性	191
12.2.2	真实性	191
12.2.3	及时性	192
12.2.4	完整性	192
12.2.5	规范性	194
12.3	药物临床试验资料的管理	195

12.3.1	制订数据管理计划	195
12.3.2	任命临床研究助理或试验护士	195
12.3.3	文件资料的分类管理	196
12.3.4	保证数据资料的安全	196
12.4	药物临床试验必须保存的文件及要求	197
12.4.1	原始文件	197
12.4.2	病例报告表	199
12.4.3	研究者手册	200
12.4.4	试验方案	200
12.4.5	知情同意书	201
12.4.6	伦理委员会和药品监督管理部门批文	201
12.4.7	研究者名单及简历	201
12.4.8	实验室记录	203
12.4.9	试验用药物记录	203
12.4.10	试验监查报告	204
12.4.11	受试者筛选表、入选表及代码表	204
12.4.12	数据质疑和更正表	204
12.4.13	不良事件及报告的记录	206
12.4.14	试验报告	207
12.4.15	其他文件	207
12.5	药物临床试验资料的归档和保存	208
12.5.1	内容的完整性	208
12.5.2	归档的及时性	208
12.5.3	专人管理	208
12.5.4	保存地点的安全性	208
12.5.5	保存时限	209
13	临床试验标准操作规程	211
13.1	SOP 的概念	211
13.2	制订 SOP 的意义	212
13.2.1	统一操作标准	212

13.2.2	明确人员职责	212
13.2.3	保障物质条件	212
13.2.4	保证数据质量	212
13.3	标准操作规程与 GCP 及试验方案的关系	213
13.3.1	与 GCP 的关系	213
13.3.2	与试验方案的关系	213
13.4	SOP 的制订范围和类型	214
13.4.1	制订范围	214
13.4.2	类型	215
13.5	SOP 的制订程序	216
13.6	制订 SOP 应遵循的原则	216
13.7	SOP 的培训和实施	217
14	临床试验的质量保证	220
14.1	质量控制	221
14.2	监查	222
14.2.1	监查员的资格	222
14.2.2	监查员的职责	222
14.2.3	监查员的工作内容	223
14.2.4	监查的程序	226
14.3	稽查	228
14.3.1	稽查员的资格	229
14.3.2	稽查员的职责	230
14.3.3	稽查的类型	230
14.3.4	稽查的程序	231
14.4	检查	234
14.4.1	检查的类型和目的	235
14.4.2	检查的方式	236
14.4.3	检查的内容	236
14.4.4	检查的程序	238
14.4.5	检查的结果和处理	239

14.5 研究者如何为稽查和检查做准备	239
14.5.1 足够重视	239
14.5.2 充分准备	240
14.5.3 密切配合	241
15 临床试验的数据处理与统计分析	243
15.1 统计学在药物临床试验中的作用	243
15.1.1 统计学在临床试验中的重要作用	243
15.1.2 统计人员在临床试验中的主要职责	244
15.2 临床试验整体上需考虑的问题	245
15.2.1 试验的类型	245
15.2.2 观察指标	245
15.2.3 偏倚及控制	247
15.3 临床试验设计中需考虑的问题	249
15.3.1 试验设计的类型	249
15.3.2 多中心试验	250
15.3.3 比较的类型	251
15.3.4 样本量	253
15.3.5 资料的收集	256
15.4 临床试验进行中需考虑的问题	256
15.4.1 期中分析	256
15.4.2 试验方案的修改	257
15.4.3 独立数据监查委员会	257
15.5 数据管理	258
15.5.1 数据获取与传送	258
15.5.2 数据录入和数据库的建立	259
15.5.3 数据核查	259
15.5.4 数据质疑	259
15.5.5 盲态审核	259
15.5.6 数据锁定	260
15.5.7 揭盲	260

15.6	统计分析	260
15.6.1	统计分析计划	260
15.6.2	统计分析集	261
15.6.3	缺失值及离群值	262
15.6.4	数据转换	262
15.6.5	统计分析方法	262
15.6.6	安全性评价	264
15.7	统计分析报告	266
15.7.1	统计分析报告的内容	266
15.7.2	有效性资料	268
15.7.3	安全性资料	268
15.8	临床试验数据管理与统计分析中存在的问题	269
16	临床试验的总结报告	272
16.1	对试验报告的基本要求	273
16.2	试验报告的结构	273
16.2.1	首篇部分	274
16.2.2	正文部分	274
16.2.3	附件部分	274
16.3	试验报告首篇部分的内容及要求	275
16.3.1	封面标题	275
16.3.2	目录	276
16.3.3	研究摘要	276
16.3.4	伦理学相关资料	277
16.3.5	试验研究人员	278
16.3.6	缩略语	278
16.4	试验报告正文部分的内容及要求	278
16.4.1	引言	278
16.4.2	试验目的	278
16.4.3	试验管理	278
16.4.4	试验设计	279

16.4.5	研究对象	283
16.4.6	有效性评价	284
16.4.7	安全性评价	285
16.4.8	讨论和结论	288
16.4.9	统计分析报告	288
16.4.10	多中心临床试验中各中心的小结	288
16.4.11	参考文献	288
16.5	临床试验报告撰写注意事项	288
17	临床试验的影响因素与对策	291
17.1	什么是成功的临床试验	291
17.2	临床试验失败的代价	292
17.2.1	增加受试者及患者的风险	293
17.2.2	延长新药开发的周期, 增加研究的费用	294
17.2.3	影响新药的审批和上市	295
17.3	影响临床试验成功的因素	296
17.3.1	开发计划	296
17.3.2	试验设计	297
17.3.3	操作变异和试验误差	299
17.4	保证临床试验成功的策略	300
17.4.1	改善研究队伍间的信息交流	300
17.4.2	充分利用已有知识或信息	300
17.4.3	明确临床试验的目标	300
17.4.4	利用先进的技术和方法	302
17.4.5	提高研究的效率	302
17.4.6	严格遵循 GCP、现行法规、试验方案和 SOP	302
17.5	结束语	303
17.5.1	基本原则	303
17.5.2	关键策略	303
18	临床试验的电子化	305
18.1	“纸质化”临床试验及其弊端	305

18.2 电子记录与电子档案	307
18.2.1 电子记录与电子档案的概念	307
18.2.2 电子记录的特点	308
18.2.3 电子签名的概念	309
18.3 临床试验的电子化系统	310
18.3.1 互动式语音或网络应答系统	310
18.3.2 电子数据采集	311
18.4 电子化系统的安全性问题	312
18.4.1 对电子签名的要求	313
18.4.2 对稽查痕迹的要求	313
18.5 FDA 对临床试验用计算机系统的最新要求	314
18.5.1 研究方案	315
18.5.2 标准操作规程	315
18.5.3 源文件及其保存	316
18.5.4 内部安全防范措施	317
18.5.5 外部安全防范措施	318
18.5.6 系统的其他方面	318
18.5.7 人员培训	319
18.6 电子化是我国临床试验的必然趋势	320
19 临床试验机构的资格认定	321
19.1 临床试验机构资格认定的法律依据	321
19.2 临床试验机构资格认定的重要作用	322
19.3 获得临床试验机构资格的意义	322
19.3.1 提高医院的科研学术水平	322
19.3.2 促进合理用药, 提高医疗水平	323
19.3.3 有利于开展循证医学研究	323
19.3.4 促进 ADR 监测和药物警戒学的研究	323
19.4 临床试验机构申报条件	323
19.5 临床试验机构资格认定程序	324
19.5.1 申请	324

19.5.2	初审	324
19.5.3	受理	325
19.5.4	现场检查	325
19.5.5	审核	325
19.5.6	公告	326
19.6	临床试验机构资格认定标准	326
19.7	临床试验机构的监督管理	326
19.7.1	定期报告	327
19.7.2	监督检查	327
19.7.3	定期复查	327
19.7.4	违规查处	327
附录 I	药物临床试验质量管理规范	328
附录 II	ICH 三方协调指导原则 E6. ICH GCP 指导原则	345
附录 III	赫尔辛基宣言	398
附录 IV	涉及人类受试者生物医学研究的国际伦理学准则	404
附录 V	药品注册管理办法	412
附录 VI	药物临床试验机构资格认定办法 (试行)	443
	专业术语英中文对照表	460
	参考文献	468

药品研究开发概述

医药工业发展的宗旨在于不断研究开发并生产出具有更好疗效和更低毒副作用的药品，以满足人民不断增长的防病治病和保持身体健康的需要。另一方面，医药工业和其他行业一样，也是以获得更多的利润作为生产经营目的的。作为一个技术密集型行业，不断进行技术创新，开发新的产品是医药工业能够向前发展的动力和灵魂。为此，制药企业要不断地研究开发新的药物或购买新的专利药物的许可权并将其推向市场。

本章将就药品研究开发的特点及过程进行简要介绍，以使读者对临床试验在新药的安全性、有效性评价中所起的关键作用有个初步的认识。

1.1 药品研究开发的特点

新药研究开发具有涉及学科多、投入高、开发周期长、成功率低，但一旦成功收益高等特点。

首先，新药的研发和注册是一项庞大而复杂的系统工程，涉及多个不同学科，例如，化学合成、植物化学、微生物学、分析化学、生物学、生物化学、药剂学、药理学、毒理学、病理学、临床医学、统计学、材料学等，需要成千上万的专业人员的共同努力和合作。

其次，新药研发的投入高且周期长。据统计，开发每个新化学实体（new chemical entity, NCE）药物的投资越来越大，1981年世界新药的研发费用为52亿美元，平均每个上市新药的投入为1亿美元，

而到了 1996 年世界药品研发投入达到 385 亿美元, 平均每个上市新药的投入为 11.25 亿美元。此数值仍在逐年攀升。新药的开发周期, 从最初的化合物的筛选到获得药品监督管理部门的批准上市, 平均需要 11~15 年的时间。曾有报道对 2002 年上市的 33 个 NCE 的开发周期进行分析, 最短需要 5.5 年, 最长超过 23 年。

而且, 新药研发的风险大, 成功率低。据统计, 每合成或分离 9000~10000 个化合物, 平均只有 1 个能够真正上市。在一万个左右的新化合物中, 通过实验室细胞模型的筛选, 才能发现少量的一百个左右值得进一步研究的新化合物。这些化合物再经过在实验动物体内进行的药理学、毒理学研究, 又将可进一步应用于人体研究的化合物的数目减少至十个左右。而进入临床试验后, 在 I 期又淘汰掉 30%, 在 II 期和 III 期再淘汰掉 50%~55%, 最后仅剩 1~2 个能够获准上市。甚至有些化合物在完成了所有临床研究后, 在申请新药注册时, 不能获得药品管理当局的上市批准, 而以开发失败而告终。FDA 统计的新药临床试验的通过率如表 1.1 所示。

表 1.1 FDA 对进入临床试验的新药批准率

临床阶段	患者例数	时间长度	目的	试验成功药物所占百分比* (%)
I 期	20~100 人	数月	主要评估安全性	70
II 期	几百人	数月到 2 年	主要评估有效性及评估定期安全性	33
III 期	几百到几千人	1~4 年	评估安全性、剂量和有效性	25~30

注: 上述数据既包括 NCE, 也包括对已获批准的药物的改进品

新药开发举步维艰, 无怪乎有人将从得到一个新的分子结构到开发出新药并取得上市许可所走过的艰难之路比喻为“比将一个骆驼穿过针眼还难”。

但是, 新药开发的回报也是很高的。一种新药的开发成功, 能够为开发企业带来巨大的经济利益。专利制度为新药开发的高回报提供

了保障。每种新投放市场的药品几乎在开发的初期就被其研究开发公司在几个国家,甚至世界范围内申请了专利。药品专利保证了该公司在药品上市后的数年内能够独占市场,或者通过专利许可权转让而得到巨大的商业利益。例如,葛兰素威康的雷尼替丁在1994年的销售额达到了36.6亿美元。再如,辉瑞1998年4月上市的盐酸西地那非(Sildenafil Hydrochloride, Viagra)当年销售额即达5.51亿美元,第二年达6.17亿美元。也正因为如此,国际上许多制药公司纷纷投入其每年销售额15%~20%的资金用于开发新药。2005年PhRMA出版的《制药行业概述》中给出的数据表明,美国2004年全部生物医药年投入费用为493亿美元,这个数字几乎占全年药品销售收入的17%,而全美所有行业的研发费用占年度销售收入的百分比仅为3.9%。表1.2比较了2004—2005年国际上几家主要制药或生物公司公布的销售额和研发费用。

表 1.2 制药公司 2004—2005 年的研发费用

公司	2004			2005		
	销售额 (亿美元)	研发费用 (亿美元)	比值 (%)	销售额 (亿美元)	研发费用 (亿美元)	比值 (%)
辉瑞	52.52	7.68	14.62	51.30	7.40	14.50
葛兰素史克	39.22	5.47	13.95	37.30	5.40	14.50
诺华	28.25	4.21	14.90	32.50	4.90	14.90
默克	22.94	4.01	17.48	22.00	3.90	17.50
施贵宝	19.38	2.59	12.90	19.20	2.80	14.30
礼来	13.86	2.69	19.41	14.70	3.00	20.70
安进	10.55	2.03	19.24	12.40	2.30	18.60
基因技术	4.62	0.95	20.56	46.60	1.30	19.00

(摘自: Paul J. Resnik, C. F. A., Principal, Resnik Asset Management Company, Inc. Personal Communication, 2006)

我国药品的自主创新能力比较差。新中国成立以来我国的药品开发模式主要以仿制为主。但是随着我国改革开放的深入和国民经济的高速发展,特别是2001年加入WTO后,我国知识产权保护机制和专利制度得到了不断完善并与国际接轨,可仿制的国外药品越来越少,仿制的路子也越来越窄,迫使我国医药企业必须走自主创新之

路。我国政府在政策上也支持和鼓励企业、院校研究开发新药。

1.2 新药研究开发的程序

尽管不同的国家或地区在药品审评制度上存在差异，但开发新药的过程基本相同（图 1.1）。

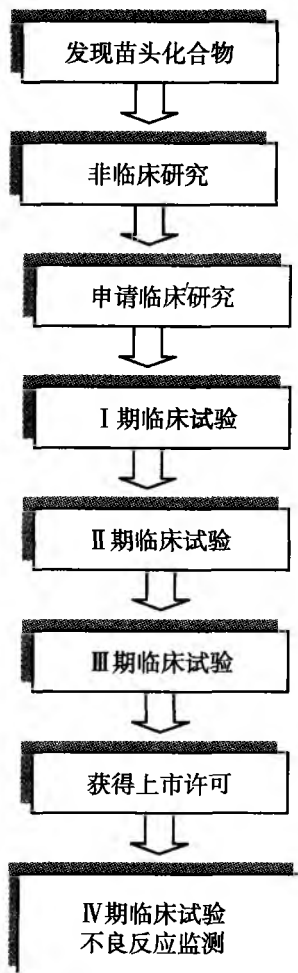


图 1.1 新药的研究开发过程

1.2.1 发现苗头化合物

为了发现一个单一的活性化合物往往要在实验室制备并筛选数以万计的化合物。因此，每年在国际上有成万上亿的化合物被进行药理活性筛选。这些化合物大部分来源于化学合成，也有一部分来自天然产物，包括从植物、动物或人体内提取的化合物分子。对已知药物构效关系的研究，有助于预测可能存在药理活性的分子结构。计算机辅助设计系统（computer-aid-design, CAD）可用于设计新的分子结构并预测它们的药理活性和不良反应，大大地提高了药物筛选的效率。

采用体外和生物实验筛选大量的化合物，是制药公司为了发现新的活性化合物通常采用的方法。这一方法常被指责为过于昂贵，对研究者来说缺乏主动性、创造性，结果也不可预测。此外，对活性化合物的分子修饰也经常被批评为只能产生一些时髦的模仿性药物，其疗效不能明显超过先导化合物。尽管如此，筛选仍然是寻找新药的最有效方法之一。而“me-too”化合物的合成和筛选更是各公司最常用的和行之有效的新药开发战略。近年，组合化学（combinatorial chemistry）和基因芯片（gene-chip）高通量筛选技术的发展为活性化合物的筛选提供了更为快捷和高效的手段。

在新化合物的活性被发现并进行初步的实验后，其开发过程或者终止，或者需进行进一步的结构修饰，或者被直接确定为候选药物，进行进一步的化学分析、剂型选择、处方筛选、质量标准制订、稳定性研究以及药效学、药物代谢、毒理学研究等。

1.2.2 非临床研究

大多数经体外筛选出的苗头化合物，要继续开展非临床研究（non-clinical study）或临床前研究（pre-clinical study），包括严格控制条件下的动物实验。

广义地讲，为申请药品注册而进行的药物临床前研究，包括药物的合成工艺、提取方法、理化性质及纯度、剂型选择、处方筛选、制备工艺、检验方法、质量指标、稳定性、动物药理、毒理、药代动力

学研究等。中药制剂还包括原药材的来源、加工及炮制等的研究。生物制品还包括菌毒种、细胞株、生物组织等起始原材料的来源、质量标准、保存条件、生物学特征、遗传稳定性及免疫学的研究等。

动物实验包括非临床药理学研究、药代动力学研究和毒理学研究。动物试验的目的是获得评价或预测新的化合物在用于人体时是否有效或安全的重要信息和资料。尽管用动物进行试验一直存在非议，但迄今尚没有发现任何其他能够具有同样可靠性的代用模型。

通过非临床药理研究可以回答下列与疗效有关的问题：这一化合物确实具有所期待的药效吗？新化合物对特定受体的化学结构具有强的亲和力吗？在正常及病理动物模型中，剂量-效应关系的数值是多少？在不同的种属、品系或动物体内，对新化合物的反应差异怎样？该化合物的有效剂量和治疗指数如何？

通过药代动力学的研究可提供有关药物吸收、分布、生物转化、排泄速率及程度方面的信息，例如，药物是否容易运转到药效作用部位？是否有合适的半衰期？吸收是否良好？生物转化方式如何？代谢途径是否复杂？等等。这些信息对确定药物的开发过程是极其重要的，例如，从比较口服和静脉给药后的吸收程度，可以确定最佳的给药途径和剂型；生物转化途径是了解药效强度、持续时间和不良反应的主要决定因素；代谢途径是否复杂也会成为决定是否进一步开发该药物的考虑因素，因为代谢途径复杂的药物将增加不同种属或人群间药效与毒性的不可预测性，给进一步的开发带来困难。

通过临床前毒理学研究，主要对药物的安全性进行评价，要达到如下目的：发现新化合物产生毒性反应的剂量（LD₅₀），包括单次给药的毒性剂量，也包括连续长期给药产生毒性的剂量；确定新化合物产生疗效但不产生毒副反应的安全剂量范围、最大耐受剂量；评价新化合物是否致癌、致畸、致突变或产生其他严重的毒副反应，例如免疫抗原性或过敏反应；评价化合物的药物依赖性等等。

近年来，为了避免药物引起的类似沙利度胺（反应停，Thalidomide）和苯噁洛芬（Benoxaprofen）这样的严重不良反应事件，保证动物实验数据的可靠性，在国际上对临床前安全性评价研究的法规要求

更加严格, 各个国家纷纷实施《药物非临床研究质量管理规范》(Good Laboratory Practice, GLP)。我国也不例外, 我国 2001 年 3 月 28 日颁发并于 2001 年 12 月 1 日开始实施的新修订后的《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》) 中将药物非临床安全性评价研究机构必须执行 GLP 作为法定要求。原国家药品监督管理局 (SDA) 于 1999 年 10 月 14 日发布了我国的《药品非临床研究质量管理规范 (试行)》, 2003 年 8 月国家食品药品监督管理局 (SFDA) 对该规范进行了修订并更名为《药物非临床研究质量管理规范》, 并于 2003 年 9 月发布了《药物非临床研究质量管理规范检查办法 (试行)》, 自 2003 年 10 月开始对药物非临床研究机构进行检查。此后, SFDA 对检查办法进行了修订, 于 2007 年 4 月发布了《药物非临床研究质量管理规范认证管理办法 (试行)》, 逐步要求以药品注册为目的开展的非临床安全性研究必须在经过 GLP 认证的研究机构或实验室进行。

对动物毒性的充分评价和准确解释, 对决定有希望的候选药物是否进行人体临床试验是至关重要的。在动物实验的基础上, 可选择出进一步用于人体试验的化合物。

新的药物在进入人体开展临床试验之前往往需要向药品监督管理部门提出申请并获得批准。在美国称为“研究新药申请” (investigational new drug application), 简称 IND 申请。在我国称为“药物临床试验批件”申请。未提交申请并获得批准, 不能开始任何临床试验。

1.2.3 I 期临床试验

在新药开发过程中, 将新药初次用于人体以研究新药的性质, 称之为 I 期临床试验。I 期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验, 目的在于观测人体对新药的耐受程度和药代动力学, 为制订给药方案提供依据。

人体耐受性试验 (clinical tolerance test) 是在经过详细的动物实验研究的基础上, 观察人体对该药的耐受程度, 也就是要找出人体对新药的最大耐受剂量及其产生的不良反应, 是人体的安全性试验, 为确定 II 期临床试验用药剂量提供重要的科学依据。

人体药代动力学研究 (clinical pharmacokinetics) 是通过研究药物在人体内的吸收、分布、生物转化及排泄过程的规律, 为Ⅱ期临床试验给药方案的制订提供科学的依据。人体药代动力学观察的是药物及其代谢物在人体内的含量随时间变化的动态过程, 这一过程主要通过数学模型和统计学方法进行定量描述。药代动力学的基本假设是药物的药效或毒性与其所达到的浓度 (如血液中的浓度) 有关。

Ⅰ期临床试验一般从单剂量开始, 在严格控制的条件下, 给少量试验药物于少数 (10~100 例) 经过谨慎选择和筛选出的健康志愿者 (对肿瘤药物而言通常为肿瘤病人), 然后仔细监测药物的血液浓度、排泄性质和任何有益反应或不良作用, 以评价药物在人体内的药代动力学和耐受性。通常要求志愿者在研究期间住院, 每天对其进行 24h 的密切监护。随着对新药的安全性了解的增加, 给药的剂量可逐渐提高, 并可以多剂量给药。

1.2.4 Ⅱ期临床试验

通过Ⅰ期临床研究, 在健康人身上得到了为达到合理的血药浓度所需要的药品剂量的信息, 即药代动力学数据。但是, 通常在健康人体上是不可能证实药品的治疗作用的。

在临床研究的第二阶段即Ⅱ期临床试验, 将对少数病人志愿者 (一般为 100~500 例) 给药, 重新评价药物的药代动力学和排泄情况。这是因为药物在患病状态的人体内的作用方式常常是不同的, 对那些影响肠、胃、肝和肾的药物尤其如此。以一个新的治疗关节炎的止痛药的开发为例, Ⅱ期临床研究将确定该药缓解关节炎病人的疼痛效果如何, 还要确定在不同剂量时不良反应发生率的高低, 以确定疼痛得到充分缓解但不良反应最小的剂量。

Ⅱ期临床试验是对治疗作用的初步评价阶段。其目的是初步评价药物对目标适应症*患者的治疗作用和安全性, 了解患病人群的药代

* 医学规范术语应为“适应症”, 但与现行药品法规文件保持一致, 本书仍采用“适应症”——编者注。

动力学情况，也包括为Ⅲ期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。此阶段的研究设计可以根据具体的研究目的，采用多种形式，包括随机盲法对照临床试验。

1.2.5 受益-风险评估

通过前两期临床的研究，药品开发单位必须对试验药物的受益-风险比 (benefit/risk ratio) 进行评估，以确定是否有必要对该产品进行进一步的研究。一般来讲，为治疗某种疾病而摄入一种药品的受益应当超过该药带来的风险。例如，为了缓解头痛而服用一种止痛药却带来了严重脱发的不良反应，那么该种治疗肯定是不能接受的。但是一个身患晚期癌症的病人却可以接受具有更为严重的毒副作用的药物治疗。这两个例子表明每种药品和每个治疗领域可能具有不同的可接受的受益-风险比。因此，在开发新药过程中，在决定是否继续开发之前，总要首先考虑针对不同的治疗（包括已有的相似药品）的受益-风险比。一个具有不可接受的受益-风险比的药物是得不到药品监督管理部门批准的，而且如果有其他更好的药物存在，医生也不应当给病人使用该种药物。

到了该阶段已花费了大量的人力和财力，如果决定中止开发将会造成惨重的经济损失，但是由于下列原因，开发公司往往又必须中止研究：

- 不可接受的受益-风险比；
- 不良耐受性导致许多不良反应；
- 生物利用度低导致疗效很小或无疗效；
- 药品的剂型不稳定或易分解；
- 生产投资超过预计的收益；

如果该药物值得进一步研究，那么将进行更多的临床试验来证明该药物对大量病人的有效性和安全性。

1.2.6 Ⅲ期临床试验

在Ⅰ、Ⅱ期临床研究的基础上，将试验药物用于更大范围的病人志愿者身上，进行扩大的多中心临床试验，进一步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，评价受益与风险关系，称之为Ⅲ期临床试验。

Ⅲ期临床试验是治疗作用的确证阶段，也是为药品注册申请获得批准提供依据的关键阶段。该期试验一般为具有足够样本量的随机化盲法对照试验（random control trial, RCT）。临床试验将对试验药物与安慰剂（不含活性物质）或已上市药品的有关参数进行比较。试验结果应当具有可重复性。

Ⅲ期临床试验的目标是：

- 增加患者接触试验药物的机会，既要增加受试者的人数，还要增加受试者用药的时间；
- 对不同的患者人群确定理想的用药剂量方案；
- 评价试验药物在治疗目标适应症时的总体疗效和安全性。

该阶段是临床研究项目的最繁忙和任务最集中的部分。除了对成年病人研究外，还要特别研究药物对老年病人，有时还要包括儿童的安全性。

一般来讲，老年病人和危重病人所要求的剂量要低一些，因为他们的身体不能有效地清除药物，使得他们对不良反应的耐受性更差，所以应当进行特别的研究来确定剂量。而儿童人群具有突变敏感性、迟发毒性和不同的药物代谢动力学性质等特点，因此在决定药物应用于儿童人群时，权衡疗效和药物不良反应应当是一个需要特别关注的问题。在国外，儿童参加的临床试验一般放在成人试验的Ⅲ期临床试验后才开始。但如果一种疾病主要发生在儿童，并且很严重又没有其他治疗方法，美国食品与药品管理局（Food and Drug Administration, FDA）允许Ⅰ期试验直接从儿童开始，即在不存在成人数据参照的情况下，允许从儿童开始药理评价。我国对此尚无明确规定。

1.2.7 申请药品注册或上市许可

在完成 I ~ III 期临床试验后, 要对所收集的成百上千的病人或健康受试者的数据进行评估处理和统计分析, 然后由研究者或/和申办者(药厂或开发院所)写出总结报告, 并将该报告和有关数据连同临床前的动物实验和实验室数据报送药品监督管理部门, 申报新药上市许可证或生产批文, 再由药品监督管理部门进行技术审评。

药品监督管理部门, 在美国为 FDA, 在英国为英国卫生部药品监督局 (Department of Health, Medicines Control Agency, MCA), 在日本为厚生省, 在我国为国家食品药品监督管理局 (State Food and Drug Administration, SFDA)。

通常新药的技术审评需要耗时数月, 甚至数年时间。如果评审结果认为该药物是安全和有效的, 而且比已有同类药品更优异, 那么将由药品监督管理部门颁发产品许可 (product license, PL) 或上市许可 (marketing approval/ authorization, MA) ——视不同的国家而定。在我国则颁发新药证书和生产文号, 如为境外生产则颁发进口注册证。得到许可证后, 该药品就可以在该国家或地区合法进行生产和销售了。

刚上市的新药往往仅能够作为处方药使用, 而且必须仅限于通过临床试验并经批准的适应症。在大多数国家, 治疗癌症和艾滋病的药品一般比治疗其他疾病的药品更易较快获得批准 (通过孤儿药或加快审评程序)。

过去, 我国新药的概念比国际上大多数国家具有更宽泛的意义, 我国把国内还没有生产过的药品统称为新药; 已生产的药品改变剂型、给药途径、增加适应症或制成新的复方制剂, 也按新药管理。新的《药品管理法》实施后, 我国对新药的定义进行了修改。《中华人民共和国药品管理法实施条例》(以下简称《药品管理法实施条例》) 将新药定义为: “未曾在中国境内上市销售的药品”。这与国际上新药的通行概念已完全接轨。我国的《药品注册管理办法》已经 1999 年、2005 年和 2007 年 3 次修订。SFDA 2007 年 7 月发布的《药品注册管

理办法》修订版规定：“新药申请，是指未曾在中国境内上市销售的药品的注册申请。对已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应症的药品注册按照新药申请的程序申报。”该办法的附件 1~3 分别对中药和天然药品、化学药品和生物制品进行了具体的分类，并对每类新药的申报资料进行了明确的要求，具体内容请参见该办法。

1.2.8 IV 期临床试验

一种新药在获准上市后，仍然需要进行进一步的研究，在广泛使用条件下考察其疗效和不良反应。上市后的研究在国际上多数国家称为“IV 期临床试验”。

在上市前进行的前三期临床试验是对较小范围、特殊群体的病人进行的药品评价，病人是经过严格选择和控制的，因此有很多例外。而上市后，许多不同类型的病人将接受该药品的治疗。所以很有必要重新评价药品对大多数病人的疗效和耐受性。在上市后的 IV 期临床研究中，数以千计的经该药品治疗的病人的研究数据被收集并进行分析。在上市前的临床研究中因发生率太低而没有被发现的不良反应就可能被发现。这些数据将支持临床试验中已得到的数据，可以使药厂让医生能够更好地和更可靠地认识到该药品对“普通人群”的治疗受益-风险比。

正规的 IV 期临床试验是药品监管部门所要求的，其研究结果要求向药品监管部门报告。但是新药的开发厂商，特别是其市场拓展或销售为了促销的目的往往会组织一些所谓的播种研究（seeding study）或市场研究（marketing trial），主要目的是通过这些研究让更多的医生了解其新产品并鼓励医生处方，为此，他们经常要将刚上市新药和同类竞争药品相比较，这样的研究往往在试验方案设计、实施及研究结果评价和报道上不够规范和科学，在许多国家是被药品法规明令禁止的。

进行上市后研究的另一目的是进一步拓宽药品的适应症范围。在产品许可证中清楚地限定了药品的适应症，该药品也可能用于除此之外的其他适应症，但必须首先有临床试验的数据。例如，一种治疗关

节炎疼痛的新药,可进行用其治疗运动损伤、背痛、普通疼痛等的临床试验来拓宽其适应症范围。如果这些试验表明在治疗这些病症时确实有效,那么就可以申请增加该药品的适应症。这种研究就拓宽了药品的使用范围,从而可以增加该药品潜在的市场和销售额。在有的国家将这种新适应症的临床研究也归为“Ⅳ期临床试验”,但也有国家将其称为“Ⅲ期临床试验 B”(Phase Ⅲ B),那么相应的第一适应症的Ⅲ期临床试验就被称为“Ⅲ期临床试验 A”(Phase Ⅲ A)。

前面各节已介绍了各期临床试验,现将Ⅰ~Ⅳ期临床试验的目的归纳为表 1.3。

表 1.3 各期临床试验的目的

临床试 验分期	目 的
Ⅰ	➤ 观测健康志愿者(或患者)的安全性或毒性 ➤ 药代动力学 ➤ 评价耐受性,确定最大耐受剂量
Ⅱ	➤ 观测少数患者的有效性及受益/风险比 ➤ 确定最小耐受剂量
Ⅲ	➤ 对较大量患者的疗效比较,既要增加用药人数也要增加用药时间 ➤ 确定不同患者人群的剂量方案 ➤ 观察较不常见或迟发的不良反应
Ⅳ	➤ 考察广泛使用条件下(使用人群及周期)药品的疗效和不良反应(罕见) ➤ 评价在普通人群或特殊人群中使用的受益与风险关系 ➤ 改进给药剂量 ➤ 发现新的适应症

1.2.9 不良反应监测和上市许可的撤销

药品的批准上市绝不意味着对其安全性评价的终止。药品上市后的不良反应监测对于继续评价药物的安全性是非常重要的,因为药物上市前所进行的临床研究通常是极其有限的。这些临床试验对于发现

一些常见的、发生率较高的不良反应是可能的，但对于一些罕见的不良反应，也许根本发现不了一点线索。不良反应监测的目的就在于寻找和识别药物在上市前没有发现和认知的问题，尽快地捕捉到潜在安全性的蛛丝马迹，以便药品监管部门和制药公司可以尽快地与医生和患者进行沟通，探索预防措施，避免对患者带来的安全性风险和威胁。

在药品上市后，在 IV 期临床研究中或在临床使用过程中发现的与该药品有关的不良事件（adverse event, AE）要及时向药品监督管理部门报告。药品开发厂家有责任对任何有关的不良事件进行研究，或由药品监督管理部门委托研究机构对此进行研究。如果发现该不良事件的确是由该药品引起的，那么药品监督管理部门可能就会要求药厂修改说明书、在说明书上增加警示语或限制该药品的使用范围，严重时，甚至要撤销其上市许可。

无论在美国还是在欧洲，每年总会有一些药品由于安全性问题而从市场上撤销。例如，从 1997 年到 2007 年的 10 年间，基于安全性的原因，美国从市场上撤下了 20 多个药品。其中包括非甾体抗炎药伐地昔布（Valdecocix）、抗组胺药特非那定（Terfenadine）、胃肠动力药西沙必利（Cisapride）、治疗糖尿病药曲格列酮（Trogliatzone）等。

在撤市的产品中既有官方撤销上市许可的情况，更多例子是制药公司发现其上市新药存在严重不良反应时，将产品主动从市场上撤下来。例如，罗氏公司 1997 年上市的降压药米贝拉地尔（Mibefradil, Posicor）因其潜在有害的药物相互作用而于 1998 年被罗氏公司从市场上撤销。再如 1997 年由 FDA 批准的拜尔公司开发的降低胆固醇的新药拜斯亭（Baycol, Cerivastatin）因严重的横纹肌溶解副作用的频繁报道，而于 2001 年由拜尔公司主动从市场撤销。

这种情况对药品开发厂商来讲无疑是场巨大的灾难，因为到了这个阶段，药厂已为该药品的开发投入了巨大的研究费用、市场开发费用和投产前后的费用。但是，为了人类的健康必须严格地将具有严重不良反应的药品从市场上撤下来，或者在严格监控下限制其使用。

导致撤市的安全性问题主要包括：

- 发生了预料外的罕见不良反应；
- 出现了比预期更严重的毒性；
- 发现了潜在的用药风险；
- 在联合用药或使用不当时容易产生很大的风险；
- 已有更为安全可靠的替代药物。

应当说明的是，被撤销下来的药品并不一定就被永远“判了死刑”。已有一些因严重副作用而被从市场上撤下来的药品，过了若干年后被发现并获准用于新的适应症的例子。这是因为正如前面所述，对不同的疾病有不同的受益-风险比要求。例如被视为人类医药史上最大悲剧的“反应停事件”在 20 世纪 50 年代发生后，被禁用的药品沙利度胺（反应停）在 1998 年 6 月又被 FDA 批准用于治疗麻风病病人的麻风性结节性红斑（erythema nodosum leprosum）。

临床试验的目的和意义

药物的临床试验是指任何在人体（病人或健康志愿者）进行的药物的系统性研究，以证实或发现试验药物的临床、药理和/或其他药效学方面的作用、不良反应和/或吸收、分布、代谢及排泄，目的是确定试验药物的安全性和有效性。

按照 ICH GCP 指导原则中的定义，临床试验（clinical trial）和临床研究（clinical study）为同义词。而我国《药品注册管理办法》则将一般意义上的临床试验加上生物等效性试验统称为临床研究。

在新药开发过程中，临床试验的目的主要包括两方面：

- 评价新药潜在的临床应用价值（安全性及有效性）；
- 确定新药的最佳使用方法。

临床试验在新药研究开发和药品上市中的意义主要包括三方面：

- 为新药审评和注册提供法规要求的申报资料；
- 为企业制定新药及市场开发决策提供依据；
- 为医生和病人正确使用新药提供依据。

此外，国际上越来越趋向于通过临床试验对药物经济学进行评价。本章将对临床试验的目的和意义进行简要阐述。

2.1 评价新药的临床应用价值

药物临床试验的最重要和直接的目的是评价新药的临床使用价

值，主要包括下列三方面涵义：

- 在人体使用时的安全性、主要的不良反应；
- 对治疗或预防某种或几种疾病或症状的有效性；
- 与现有治疗方法或药品相比是否提高了受益-风险比。

在实际的临床研究中，对不同的药物在评价其临床价值时，所针对的以上三方面的目的的侧重点可能会有所差别。对一个全新的化合物，即所谓的 NCE 在临床试验设计中要对上述三方面内容进行全面的评价。但对一个以发现新的适应症为目的的临床试验，可能会把试验目的的侧重点放在针对该适应症的有效性上。而对一个仿制药物、新的给药途径或新的剂型的药物进行的临床评价则可能把研究的重点放在第三方面，仅仅会对仿制药物或新的制剂与原药物或原剂型进行药物疗效的比较。表 2.1 列出了根据研究目的对临床研究分类的方法。

2.2 确定新药的最佳使用方法

一个药物的“有效”或“安全”是相对的，只有在采用了正确的使用方式（给药途径和用量），用在了适宜的人群，并避免了不当使用的因素时才能发挥其最佳的临床效果并避免或减小其不良反应。通过临床试验，可以为具有临床应用价值的药物上市后的正确使用提供极其重要的依据（结合非临床研究数据），主要包括下列内容：

- 适应症：发现最有可能从该新药治疗获益的病人人群；
- 剂量：揭示获得最佳疗效和最小毒副作用的剂量范围；
- 给药途径：探索最适宜（例如易达病灶或靶细胞、大的生物利用度和相对方便、经济）的给药途径；
- 剂型和配方：开发实际用药的剂型和配方；
- 个体使用差异：确定具有个体差异的病人的生理状态（例如年龄、体重、肝和肾功能等）对药品的分布、代谢、生物转化、消除和作用的影响；

表 2.1 根据研究目的对临床研究分类的方法

研究类型	研究目的	举例
人体药理学	• 评价耐受性 • 药物动力学及药效学确定和描述 • 药物代谢和药物相互作用研究 • 评估药物活性	• 剂量-耐受性研究 • 单剂量、多剂量药物动力学和/或药效学研究 • 药物相互作用研究
治疗作用探索	• 研究对目标适应症的作用 • 为后续研究估算剂量 • 为疗效确证研究的设计、终点、方法学提供依据	• 使用替代品、药理学终点或临床措施，在小范围的精选人群中进行相对短期的最早期试验 • 剂量-效应探索研究
治疗作用确证	• 证实、确定疗效 • 建立安全性数据 • 为支持注册提供评价受益-风险关系的足够依据 • 确定剂量-效应关系	• 适宜而规范的对照研究以确证疗效 • 随机平行剂量-效应研究 • 临床安全性研究 • 对照研究
临床应用	• 改进对药物在普通人群、特殊人群和/或环境中的受益-风险关系的认识 • 确定非常见不良反应 • 改进剂量推荐量	• 对照的疗效研究 • 伤亡率/发病率结果的研究 • 其他治疗终点研究 • 扩大到无对照试验 • 药物经济学研究

(译自 ICH: E8. General considerations for clinical trials)

- 禁忌症*：揭示对药物不良反应敏感、易发、不耐受的人群；
- 其他影响因素：例如食物、合并用药、并发症和病人依从性等；
- 耐药性：试验病人在长期接受这种药物的治疗后对药物的反应降低的可能性以及避免或延缓这种降低作用的对策；

* 医学规范术语为“禁忌证”，但为与现行药品法规文件保持一致，本书仍采用“禁忌症”——编者注

- 抗药性：探索潜在的病原体对抗菌、抗病毒及抗癌药物的耐药作用，并寻求避免或延缓这种作用的对策。

证实新药的治疗价值的试验主要采用大规模的临床研究。这些试验要回答“该药品对病人的风险/受益比是否能够接受？”和“该药品优于现有治疗药品或方法吗？”诸如此类的问题。这些研究有助于定量评价一种新药的使用前景和市场前景，并作为说服药品监督管理部门和医生接受该药的主要证据。因其在新药注册中和上市后的重要作用而往往成为新药研究开发过程中引人注目的亮点内容。

但是，正是那些回答“该新药如何最适当使用”问题的试验使得一种新药的潜在临床价值的最大利用成为可能。这些研究首先明确哪些病人可以获益，并保证具有个体差异的病人安全有效地使用该药品。这些小规模的研究（有时和大规模试验交织进行）在一种新药的开发决策、后续试验的计划、市场的优化、标签及使用中发挥着关键的作用。

2.3 提供新药注册的资料

临床研究的资料与非临床研究资料是药品监督管理部门审评药品注册申请资料并颁发上市许可或批文的主要依据，也是批准新药标准、新药标签、说明书及广告宣传资料的主要依据。

在美国提交 NDA，FDA 要求报送的临床研究资料包括：

- 人体药代动力学和生物利用度试验资料，包括研究方案、采用的分析和统计方法以及建立控制推荐和分析方法的基本有力的说明、研究结果和讨论；
- 临床药理学研究，包括人体试验结果与动物药理学、毒理学实验资料的比较；
- 拟订适应症的对照或非对照临床试验；
- 有关该药受益和风险的分析总结，包括在标签所属条件下为什么其受益大于风险的讨论；
- 临床试验的统计学评价。

根据《药品注册管理办法》的要求，在我国申报新药注册（包括化学药、中药、生物制品）需提交下列临床资料：

- 国内外相关的临床试验资料综述；
- 临床试验计划及研究方案；
- 临床研究者手册；
- 知情同意书样稿、伦理委员会批准件；
- 临床试验报告。

其中，国内外相关的临床试验资料综述是指国内外有关该品种临床试验的文献、摘要及近期追踪报道的综述；临床试验计划及研究方案应对拟订的适应症、用法用量等临床试验的重要内容进行详细描述，并有所报送的研究资料支持。临床试验计划及研究方案应科学、完整，并有对与拟定试验的潜在风险和受益相关的非临床和临床资料进行的重要分析的综合性摘要。

2.4 为企业新药及市场开发决策提供依据

通过临床试验过程中及结束后获得的信息，企业可以预测正在研发的新的药物获得药品监督管理部门批准的可能性，及新药上市后的风险及获益，从而决定新药进一步研究及市场开发的战略。例如可以及时中止一项没有开发前景的新药的开发，以避免花费更多的金钱和人力。还可以根据临床试验中的发现，及时调整研究的方向，发现新药的新的更有前途的适应症。

为辉瑞制药有限公司（Pfizer）带来巨额经济效益的治疗性功能障碍的药物盐酸西地那非（Sildenafil Hydrochloride, Viagra）的发现就是将临床试验中发现的副作用及时调整为主攻方向并取得巨大成功的典范。20 世纪 80 年代末期，辉瑞公司正在开展被称为 UK-92480 的化合物，即西地那非治疗心绞痛作用的多中心临床试验。在临床试验中发现，该化合物虽然在实验室和动物实验中显得很有前途，但在人体临床试验中却发现没有显示出有临床价值的疗效。然而，在该项

临床试验中，部分研究者却敏锐地发现了该化合物能够导致受试者阴茎充血的不良反应并及时建议辉瑞终止原来的临床试验，改弦更张去开发治疗 ED 的适应症。辉瑞公司随即于 1993 年在世界范围内申请了该药物的治疗 ED 的用途专利并开始开发 Viagra，然后于 1998 年 4 月获得美国 FDA 的上市批准。

新药获准上市后，临床试验的结果可以指导企业和管理部门确定该药品应当用于何种适应症、在促销中如何使用广告语、推荐的剂量、禁忌及标签、说明书的内容等。Ⅳ期临床试验的结果，特别是 ADR 的监测结果，可以保证企业及时调整其市场策略，决定是否加大市场开发力度或及时将新药从市场撤回或限制新药的使用。

2.5 为医生和病人正确使用新药提供依据

一旦医生开始接受并应用某种新药，他们必将需要更进一步的信息。例如，对每一病人的开始剂量多大，用药间隔时间多长；是否和食物同服或应在一天中的特定时间用药；显效时间多长；采用何种临床观测指标来监测药品的毒性和疗效；何时、如何进行剂量调整；有何种期望的药物相互作用；哪些药物不能合并使用等等。而这些信息在新药批准上市前绝大部分就应主要从新药的Ⅰ～Ⅲ期临床试验中获得，并归纳总结到新药说明书中，然后，随着新药上市后Ⅳ期临床试验的开展和临床应用的进一步扩大，会得到逐渐的补充和完善。

2.6 药物经济学评价

随着人们对健康产品的需求日益提升以及卫生保健资金投入的剧增，在国际上有一种逐渐增加的趋势，即在临床研究中还要评价新药是否在使用费用上也是有利的。各国政府要求临床医生选择最便宜的可用药品（在保证相似的疗效和安全性的前提下）的压力已迫使制药厂商对新药进行药物经济学评价（pharmacoeconomics evaluation）来表明使用它们的新药能够省钱。

可抵消新药价格昂贵的缺点的重要因素包括：可节省治疗副作用的费用、缩短住院时间从而降低整体治疗费用、降低所治疗病症的复发率因此无需重复治疗等等。在某些国家，例如加拿大、澳大利亚等，要求药厂必须作药物经济学评价以支持其产品许可的申请。

为了方便读者了解，现将临床试验获得的重要知识及应用情况归纳为表 2.2。

表 2.2 临床试验的信息及应用

获得的信息	制药公司的使用	医生的使用
安全和有效性	• 决定是否继续开发 • 申请主管部门批准 • 市场策略 • 广告宣传	• 评估风险/受益和费用/受益 • 选择治疗方法
药品-病人生理学	• 试验设计 ➢ 确定大规模试验的合适剂量 ➢ 确定大规模试验的研究人群 ➢ 确定和计划重点亚人群研究 ➢ 潜在的其他治疗用途 • 获得上市许可 • 产品标签 ➢ 剂量 ➢ 适应症 ➢ 禁忌	• 个体化用药剂量 ➢ 起始剂量 ➢ 用药间隔 ➢ 治疗周期 ➢ 剂量调整（何时、何量） • 治疗成功或失败的参数 • 确定药品不良反应或副作用 • 发现和处理过量用药 • 避免耐药性 • 避免药物相互作用 • 避免药物-食物相互作用

临床试验应遵循的基本原则

临床试验是确证新药有效性和安全性必不可少的步骤。进行临床试验需要多种专业技术人员的合作。一个好的临床研究队伍不仅应包括医学、药学、药理学、生物学、生物统计学等专业人员，还应包括非医学专业的但富有经验的文档管理人员。为了充分发挥这些人员的作用，他们应当充分了解临床试验的研究过程和有关的法规、标准和原则。由于临床研究的方法、手段、目的的特殊性，例如，需要人类受试者的参与、临床试验的资料和结果需要经过药品监督管理部门的审批等，临床研究与一般的科学研究不同，需要满足更多的条条框框，遵循更多的原则。可以讲，一个富有临床治疗经验的好医生，未必就是一个合格的临床研究者。准备和正在参与临床研究的医生及有关人员应当首先了解开展临床研究的基本原则、理念和法规要求，才能保证在将来的工作中处于主动地位。

概括地讲，所有药物临床试验必须遵循下列三项基本原则：

- 伦理道德原则；
- 科学性原则；
- GCP 与现行法律法规。

本章将对此三项基本原则进行扼要介绍。

3.1 遵循伦理道德原则

从医学的产生和发展史看,没有人体试验便没有现代医学,也没有医学的发展和进步。医学上任何一项新成果或治疗手段,不论通过体外模型或动物实验创立了多少假说,也不管在动物身上重复了多少次实验,在广泛应用到临床之前,为了确定其疗效和安全性,必须在人体进行进一步的研究。在完成大量的非临床研究之后,为了最终证实或揭示一种潜在药物对人体的作用、安全性和不良反应必须在人体(健康志愿者或病人)开展临床试验。临床试验的最终目的是为了减轻病人的痛苦,提高人民群众的健康水平,造福于人类。作为在人体内研究药物的有效性和安全性的手段,临床试验可能会对参加试验的受试者带来潜在的风险,有时甚至是致命的伤害。因此严格遵循伦理道德准则,保护受试者的权益、健康和安全是临床试验不容忽视的首要原则。

在涉及人体研究的科学研究中,必须坚持对人类受试者的安全、健康和权益的保护是人类付出了血淋淋的代价后得出的结论。为此,在国际上曾先后制订过多个涉及人类受试者的伦理学准则。下面介绍其中最重要也最具有普遍性指导意义的4个指导原则的文件,即《纽伦堡法典》、《赫尔辛基宣言》、《贝尔蒙报告》及《涉及人类受试者生物医学研究的国际伦理准则》。

3.1.1 《纽伦堡法典》

《纽伦堡法典》(The Nuremberg Code)是在第二次世界大战后提出的关于人体医学研究行为准则的第一个国际性公约。

在20世纪的前半叶,在人类研究历史上发生了极其悲惨的一幕,即在第二次世界大战期间纳粹“医生”的人体试验。数以千计的犹太人被强迫参加惨无人道的试验。在儿童身上进行了实验性创伤和烧伤试验,仅仅是为了观察伤情的自然发展过程。在未得到受试者同意的情况下进行了长期饥饿、负压、低温实验,以观察人体在饥饿、负压或

低温下的症状；观察人类对疾病的耐受程度以及人体对未经测试药物的反应的人体医学试验等等，导致了大批受试者死亡、畸形和残疾。在我国东北，臭名昭著的日本 731 部队也对我国和俄国的无辜贫民或被俘军人开展了类似的实验或细菌实验。这样的实验是灭绝人寰的，不仅对受试者没有任何益处而且导致了大量受试者的痛苦、伤残和死亡。无疑，德国纳粹和日本军国主义者均是出于战争和侵略的需要，毫无科学而言。

第二次世界大战结束后，1947 年对 23 名纳粹医生进行了纽伦堡审判，他们被指控“以医学的名义犯了谋杀、拷打以及其他残暴的罪行。”但是这些纳粹医生并未对他们的所作所为表现出任何悔意，仍力图为这些实验辩护，声称他们是以科学的名义进行实验的，强调这些研究有助于将来改善人类的生活质量，负压和低温实验有助于帮助在战争中遇到某些特殊情况的人们，如飞机内骤然减压，或在海洋中暴露于冰冷的海水中。就是在所谓的“科学”的名义下，很多人受到不堪的折磨直至死亡。

这个审判所揭露的纳粹分子的野蛮残忍、种族歧视和暴虐行为不仅令人感到毛骨悚然，而且引发了国际社会对现代医学使用活人来做实验的深刻反思。因为它严重违反了“不要进行伤害！”这个自古有之的医学道德准则。人们很早就已经认识到使用活人进行实验在道德上是成问题的，但是，直到纽伦堡医师的审判才引起了公众、医学和科学界人士以及公共权威的前所未有的注意力。作为这次审判的结局，在 1948 年颁布了著名的《纽伦堡法典》。这个文件的制订是为了防止这类暴行的再次发生。

《纽伦堡法典》是保护人类受试者的奠基石，包括十项基本原则：

- 以人体为试验对象时，事先征得受试者的自愿同意是绝对必要的；
- 人体试验必须在绝对必要时才可以进行，研究必须是为了社会的利益；
- 人体试验应该建立在动物实验和之前已获得的知识的基础上；
- 研究过程必须避免对受试者造成不必要的生理和心理的痛苦和伤害；

- 如果有理由认为人体试验研究将带来死亡或伤害，则不能进行试验，除非研究者本人也将作为受试者；
- 试验的危险程度不能超过所要解决问题的重要程度；
- 试验必须有适当的准备和充足的人员和设备，保护受试者免于受到伤害；
- 试验必须由合格的科学人员进行；
- 受试者可以在任何时候自由决定退出研究；
- 如果继续进行研究将导致受试者的伤害、残障或死亡，主管的研究者应随时终止试验。

3.1.2 《赫尔辛基宣言》

1964 年，在芬兰首都赫尔辛基召开的第 18 届世界医学大会上宣读并采纳了《赫尔辛基宣言——涉及人类受试者医学研究的伦理学原则》(Helsinki Declaration; Ethical Principle for Medical Research Involving Human Subjects)。该宣言以更丰富的条款补充和修正了《纽伦堡法典》中较为抽象和简单的伦理原则，进一步规范了人体医学研究的道德行为。该宣言之后于 1975 年在东京举行的第 29 届世界医学大会、1983 年在威尼斯举行的第 35 届世界医学大会、1989 年在香港举行的第 41 届世界医学大会、1996 年在西萨默塞特举行的第 48 届世界医学大会、2000 年在爱丁堡举行的第 52 届世界医学大会以及 2008 年在首尔举行的第 59 届世界医学大会上进行了累计 6 次的修订。

2000 年 10 月在爱丁堡进行的这次修订，进一步将这个基本原则性的文件变成了一个更具有针对性的法规性文件。世界医学大会已经将《赫尔辛基宣言》发展成为涉及人类受试者的医学研究的医师及其他参与者提供伦理学指导原则的声明。涉及人类受试者的医学研究包括可识别的人体材料或人体数据的研究。然而，这一次修订也由于涉及安慰剂的条款与某些国家的法规及医学领域的习惯方式存在抵触之处而饱受争议。为此于 2002 年在华盛顿举行的第 53 届世界医学大会、2004 年在东京举行的第 55 届世界医学大会上分别对 2000 版的

第 29 条和 30 条提供了补充说明。

《赫尔辛基宣言》规定的涉及人类受试者的医学研究行为准则有：

- 受试者必须是自愿的知情同意，对受试者为无行为能力者时的知情同意，需要获得其父母或者监护人的同意，而且要证明“该研究对促进代表人群的健康是必要的”以及“该研究无法由具有法定行为能力的人完成。”
- 要求由独立的伦理审查委员会对研究项目进行伦理审查并批准试验方案后方可进行研究：“每一项人体实验的设计及其实施均应在试验方案中明确说明，并应将试验方案提交给一个专门任命的独立于研究者和申办者的委员会审核，以征求意见和得到指导。该委员会须遵守试验所在国的法规。”
- 在涉及人的医学研究中，对受试者利益的保护的考虑应该优先于对所有的科学和社会利益的考虑。
- 研究目的的重要性要远大于给研究对象所带来的危险和负担。每一个以人为试验对象的医学研究都应该事先进行风险负担和效益分析，综合考虑可能存在的危险或负担以及受试者和他人预期收益之间的关系，只有在研究目的的重要性与受试者的内在风险评估具有合理性时，研究才能合法地在人体中进行。
- 受试者必须得到当时最好的诊断和治疗：对任何一种新的诊疗方法均须与现有的最佳诊疗方法做比较，只有在“不存在业已证实的最佳诊疗方法时”才能使用安慰剂（空白对照），而且接受安慰剂治疗的患者不会有任何严重的额外风险。

其他的一些重要原则还包括：人体医学研究遵循的原则要与公认的科学原则一致；要由有资格的人员进行研究；医生有义务在出版物中保证数据的准确性等等。人体生物医学试验应该建立在充足的动物实验基础上，这样可以提供更多的证据来证明该研究成功的可能性，并且可以说明其没有危险。

《赫尔辛基宣言》规定了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。该宣言还引入了研究者应对受试者

的医疗照顾负责的观念。参加者的知情同意应以书面形式报告，而非口头同意。而且，宣言的内容还通常体现在了国家关于研究伦理委员会的法律和法规中。

《赫尔辛基宣言》的重大意义不仅在于以文本的形式表达了详尽的关于人体研究的伦理原则，而且还在于：第一，它对整个西方国家以及其他国家的医学研究、人体研究都产生了很大的影响，因为它强调了研究者在从事有关的研究之前，必须了解相应的伦理、法律和法规，并为研究者与医疗实践者提供了明确的伦理指导。第二，宣言的发表还引发了其他有效的规范措施，使之建立起了权威性和约束性。如许多生物研究机构要求研究者签名声明遵守《赫尔辛基宣言》，如果不签署，就不能在该机构的会议上宣布其研究成果。医学与基础科学杂志也提出了类似的要求，如果研究者没有确认其研究是符合医学伦理原则要求的，他的文章就会被拒绝发表。第三，宣言还为揭露违背伦理原则的生物医学研究提供了依据，从而得以通过媒体舆论等手段对不人道的研究予以鞭挞和遏制。

2008 年 10 月在第 59 届世界医学大会上通过的《赫尔辛基宣言》修正案主要体现了如下特点：一是扩展了宣言的适用对象，宣言不仅要求参加人体医学研究的医师遵守这些原则，更鼓励其他的研究参与者也遵循这些伦理原则。二是重申并进一步澄清了基本原则和内容。2000 年的《赫尔辛基宣言》规定，在进行人体医学研究时，应将受试者的利益置于科学及社会利益之上。此次修正案进一步明确，受试者个人利益应优先于所有其他利益。三是加强了对受试者的权利保护。要求参与医学研究的医师除了有义务保护受试者的生命、健康、尊严和隐私外，还应保护其完整权、自主决定权和对其个人信息的保密。进一步强调了对弱势人群的保护。规定了安慰剂对照试验的适用条件及确保试验结束后受试者能够获得有效的类似治疗。四是增加了每项临床试验必须在第一例受试者入选前在公众可查询的数据库中进行登记，以及使用人体组织材料和资料时应获得同意等新内容。总之，修正案提高了人体医学研究的伦理标准，更加强化了对人类受试者的保护力度。本书附录Ⅲ提供了 2008 版《赫尔辛基宣言》的参考译文。

3.1.3 《贝尔蒙报告》

《纽伦堡法典》和《赫尔辛基宣言》的相继出台，公众曾认为可以用于解决医学研究中的伦理问题了，但是事实上这些伦理原则并未从根本上杜绝违反医学研究的伦理问题。在 20 世纪 60 年代和 70 年代，由于在美国发生的三个典型的不符合伦理道德的研究案例，改变了公众和科学界的观点。

第一个案例是州立 Willowbrook 学校事件 (the Willowbrook State School Case)：为了了解肝炎传播的途径，患有智力发育迟缓的儿童被喂食人粪便的粗提炼物，在后期甚至被改喂纯病毒，以观察疾病的进程和发现何种方法可以保护人们免患疾病。

第二个案例是犹太慢性病医院 (Jewish Chronic Disease Hospital) 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 梅毒实验研究 (Tuskegee Syphilis Study)：在该实验中，从 1930—1970 年间阿拉巴马的一组黑人患了梅毒后多年未给予治疗，以观察梅毒的自然病程。即使在 1945 年后，能够安全有效地用于治疗梅毒的青霉素药物广泛应用以后，该研究仍未停止，直到该事件被一家媒体揭露后该研究才被中止。

上述三个案例使公众认识到仅有《赫尔辛基宣言》是不够的。1974 年，美国国会任命了一个国家委员会，以审核临床研究的基本原则和伦理问题。这个委员会运作了 4 年，于 1979 年提出了一份《贝尔蒙报告》(Belmont Report)。该报告提出了医学研究中的保护人类受试者的三条基本的伦理学原则 (Basic Ethical Principles)，即“尊重人”的原则、“受益”的原则和“公正”的原则：

- 尊重人的原则要求把人看成是独立自主的个体，要尊重人的自主性，让他们有权自己做出是否参与研究的选择；对那些自主能力受限的弱势群体要给予保护；
- 受益的原则提醒研究者要尽量减少伤害，要求人体研究要让受试者或公众受益，或者两者都能受益；

- 公正的原则要求研究者应公平待人，研究设计方案要使每个参加者承受的风险和受益得以公平地分配。

上述这三条原则已经成为生物医学研究伦理学的基本原则，而且其内涵以及人们对它的理解与诠释在不断地丰富。

3.1.4 《涉及人类受试者生物医学研究的国际伦理准则》

《涉及人类受试者生物医学研究的国际伦理准则》(International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects) 是国际医学科学组织理事会 (The Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) 于 1993 年在 WHO 的协作下完成的，并在 2002 年 8 月修订发布了新版本。CIOMS 是与 WHO 有正式关系的非政府组织。它于 1949 年在 WHO 和联合国教科文组织 (UNESCO) 支持下创建，受命于联合国及其专门机构，特别是 UNESCO 和 WHO 保持合作关系。

该准则签署遵守《赫尔辛基宣言》。但是，比起《赫尔辛基宣言》来，该准则对涉及人类受试者的生物医学研究做了更为明确的规定。

2002 年新修订的版本包括 21 条准则。准则要求研究者必须保证该研究符合公认的科研原则，建立在对相关科研知识的充分掌握基础上，并且能够达到理论和实践的统一。研究所采用的方法必须适合研究目的，而且适合研究现场。研究者或项目赞助者必须保证所有的参与者在经验和教育程度方面都有条件在研究中发挥作用。即以人为试验对象进行科学研究的最重要的要求就是项目的设计具有科学性以实现研究目的，研究人员有能力实施项目。该准则对《赫尔辛基宣言》在发展中国家的实施表示关注，认为有必要反映这些国家生物医学研究的条件和需要，以及它们可能作为伙伴参与其中的多国研究或跨国研究的意义。该准则还强调：“仅仅将涉及人的生物医学研究的伦理准则书写成文，并不能解决所出现的与在许多研究中出现的有关道德疑问，但准则至少能吸引申办者、研究者和伦理审查委员会的注意，使他们意识到需要仔细考虑研究方案和研究实施的伦理涵义，从而有

利于使生物医学研究达到科学和伦理上的高标准。”该准则的详细内容请参见附录Ⅳ。

综上所述，在过去的 60 年中，以人为对象的生物医学研究的科学性和伦理性方面都有了明确的规定，其中《赫尔辛基宣言》以及《涉及人类受试者生物医学研究的国际伦理准则》更具有普遍意义和现实指导意义。药物临床试验必须遵循《赫尔辛基宣言》以及《涉及人类受试者生物医学研究的国际伦理准则》的基本伦理准则，即公正、尊重人格、力求使受试者最大程度受益和尽可能避免伤害。

在临床试验开始之前，试验方案及其他有关文件必须得到独立于临床研究之外的伦理委员会（ethics committee, EC）的审核和批准。伦理委员会是由医学专业人员、法律专业人员及非医务人员组成的独立组织，其职责为审查临床试验方案是否符合伦理道德，并为之提供公众保证，确保受试者的安全、健康和权益受到保护。伦理委员会的工作以《赫尔辛基宣言》为指导原则。伦理委员会可以决定临床研究是否可以进行，是否可以按照已设计的试验方案进行，并努力保证受试者得到了最大的保护。在试验进行期间，试验方案的任何修改均应在得到伦理委员会的批准后才能执行；试验中发生的任何严重不良事件，必须向伦理委员会报告。

在开始试验程序之前，必须得到准备入选为临床试验受试者的所有病人或健康志愿者本人的同意，这一程序称作知情同意（informed consent）。

此外，通过严格按照入选标准对受试者进行仔细的挑选，可以将试验志愿者或受试者的风险程度降到最低，而且应当对在临床试验中遭遇不良事件的受试者给予及时的治疗和补偿。

本书第 9 章还将对临床试验中受试者的保护做进一步的阐述。

3.2 符合科学性原则

药物的有效性、安全性最终必须通过临床试验来证实。但是临床

研究的结果可能由于各种偏倚或误差的影响，而导致不可靠、不客观的评价结果。为了得到确切、可靠、客观的临床研究结果，就必须要求临床研究的全过程，包括计划、设计、实施、数据处理、分析和结果总结各环节都必须遵循严格的科学性原则。

临床研究的科学性，一方面是指任何临床试验均应具有明确的试验目的，而且要基于人类已经取得的科学知识和方法以及临床前研究及前期临床研究取得的各项信息或成果，采用先进和可靠的研究手段和标准，周密地准备、设计和计划，规范地实施，准确可靠地记录，科学地评价，恰如其分地报告。合理的药物开发的核心在于科学地提出问题并用适宜的研究来回答这些问题。另一方面是指临床研究应当遵守生物统计学的 4 项基本原则，即对照（comparison）、随机（randomization）、盲法（blinding）、可重复（replication）。无疑，随机对照的双盲试验已愈来愈被人们推荐为临床试验的金标准。这些原则将在本书第 6 章和第 15 章详细介绍。

药物研究的一个重要逻辑是：先前的研究结果应影响后续研究的计划。例如，Ⅰ期临床试验的研究结果是Ⅱ期临床试验方案的制订依据，而Ⅰ期临床试验的计划和设计应当基于临床前药理学、药代动力学和毒理学的研究结果。开发计划还应经常随着研究结果做适当的改变。例如临床疗效验证的研究结果可能揭示需要开展更多的人体药理学研究。

3.3 遵循 GCP 和现行法律法规

3.3.1 遵循 GCP

药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）是国家药品监督管理部门对临床试验所作的标准化、规范化管理的规定。是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。遵守该标准可保证试验结果的准确、可靠，并保护受试者的权利、整体性和隐私。

各国或组织的 GCP 均对进行临床试验的质量保证过程给予了详细的规定。GCP 要求进行试验前，必须以合适的方式得到受试者的书面知情同意书，而且每次试验均要求得到伦理委员会的审核和批准，这样有助于受试者（包括健康志愿者和合适的病人）的合法权益和生命安全在研究过程中得到可靠的保护。而且 GCP 对临床研究的方案设计、研究者和申办者（新药研究开发者）和监查员的职责、临床试验的进行和资料的收集、审核、整理、统计分析和保存、试验结果的报告等过程进行了严格的规定，因此可以保证临床研究的科学性、可靠性和准确性。可以说 GCP 是开展临床试验的准则和质量标准，必须严格遵循。

3.3.2 遵循现行法规

一个经临床前及临床研究证实其安全、有效性，具有临床应用前景的药物，其研究资料只有经过药品监督管理部门的审评认可后才能获准上市。因此，除了 GCP 外，药物临床试验还必须严格按照其他有关现行法规的要求实施，其结果方可获得认可。之所以强调现行法规，是因为我国的法规一直在不断的修订中，例如 SDA 成立以来 GCP 已于 1999 年和 2003 年修订 2 次，《药品注册管理办法》已于 1998 年、2005 年和 2007 年修订 3 次。因此企业和研究单位应当追踪并遵循最新版本。

我国与药品临床试验有关的法规主要包括：

- 《中华人民共和国药品管理法》（2001）；
- 《中华人民共和国药品管理法实施条例》（2002）；
- 《药品注册管理办法》（2007）；
- 《药物临床试验机构资格认定管理办法（试行）》（2004）；
- 《药品注册现场核查管理规定》（2008）；
- 《药品不良反应报告和监测管理办法》（2004）；
- 其他有关的规定和技术指导原则等。

3.3.3 药物临床试验的申请

大多数国家在进行人体试验之前，均需要得到药品监督管理部门或卫生行政部门的批准。如在美国，临床研究需要得到 FDA 的批准，这一程序被称为 IND 申请（investigational new drug application）。在英国，要得到卫生部药品监督局（MCA）的批准，称为 CTX（clinical trial exemption，临床试验免责）申请。而在其他一些国家，则称为 CTA（clinical trial application，临床试验申请）。在我国则称之为药物临床试验批件申请。

在美国，申请 IND 时除了要向 FDA 提交 IND 申请表格（Form FDA 1571）外，还要提交待研究药物的综述性资料、一般研究计划、研究者手册、试验方案、药物的化学结构验证、制造工艺、质量分析标准资料、药理毒理数据、人类已有使用的经验等数据，此外还要提供申办者、监查员、研究机构、研究人员和负责人等有关情况。如果临床研究是药厂委托合同研究组织（contract research organization，CRO）进行的，还要提供后者的有关资料。FDA 在收到这些资料后，一般在约 30 天内，对提交的 IND 申请进行审查，并做出是否批准的决定。如果 IND 申请人在 30 天内没有得到 FDA 的书面否定或修改意见，申请人即可以自主开始临床试验。这就是所谓的“没有消息就是好消息”（No news is good news）。

在英国，临床研究的申办者要向 MCA 提交上述类似的资料。一般情况下在 35 天内可以得到 MCA 的批准。该批准允许申办者严格按照获准的试验方案入选受试者并进行试验。

在我国，在开始临床试验之前必须得到国家食品药品监督管理局的批准。为此，申请企业要报送下列资料：

- 新药临床研究申请表；
- 药品的综述性资料；
- 药学资料；
- 药理毒理资料；

- 供临床医生参阅的研究者手册；
- 临床研究计划和试验方案。

同时申请企业应提供试验样品。申请资料经省级药品监督管理部门初审后，报国家食品药品监督管理局审批。与FDA不同的是，我国《药品管理法实施条例》及《药品注册管理办法》规定：临床试验（包括生物等效性试验）必须获得国家食品药品监督管理局的书面批件后才可以进行。而且，进行临床试验必须按照临床试验批件中注明的内容进行，特别是适应症和用法用量。对临床试验批件中没有特殊注明的，创新药按照申报临床试验时完成的药理、毒理内容推测的适应症和用法、用量进行，非创新药一般按照已上市药物的适应症和用法、用量进行。

3.3.4 《药品注册管理办法》对临床试验的要求

我国要求获得国家食品药品监督管理局书面批准的药物临床试验包括下列方面：

- 为获得新药证书和生产批文而进行的临床研究；
- 为获得进口注册证书而在中国进行的临床研究；
- 国际多中心临床试验等。

2007年10月实施的《药品注册管理办法》对三者的要求如下：

(1) 对化学药品临床试验的要求

- 属注册分类1和2的，应当进行Ⅰ～Ⅳ期临床试验。
 - 临床试验的病例数应当符合统计学要求和最低病例数要求。
 - 临床试验的最低病例数（试验组）要求：Ⅰ期为20～30例，Ⅱ期为100例，Ⅲ期为300例，Ⅳ期为2000例。
 - 避孕药的Ⅰ期临床试验应当按照本办法的规定进行；Ⅱ期临床试验应当完成至少100对6个月经周期的随机对照试验；Ⅲ期临床试验完成至少1000例12个月经周期的开放试验；Ⅳ期临床试验应当充分考虑该类药品的可变因素，完成足够样本量的研究工作。

- 属注册分类 3 和 4 的, 要求如下:
 - ▶ 应当进行人体药代动力学研究和至少 100 对随机对照临床试验。多个适应症的, 每个主要适应症的病例数不少于 60 对。避孕药应当进行人体药代动力学研究和至少 500 例 12 个月经周期的开放试验。
 - ▶ 属于下列两种情况的, 可以免于进行人体药代动力学研究: 局部用药, 且仅发挥局部治疗作用的制剂; 不吸收的口服制剂。
- 属注册分类 5 的, 临床试验按照下列原则进行:
 - ▶ 口服固体制剂应当进行生物等效性试验, 一般为 18~24 例。
 - ▶ 难以进行生物等效性试验的口服固体制剂及其他非口服固体制剂, 应当进行临床试验, 临床试验的病例数至少为 100 对。
 - ▶ 缓释、控释制剂应当进行单次和多次给药的人体药代动力学的对比研究和必要的治疗学相关的临床试验, 临床试验的病例数至少为 100 对。
 - ▶ 注射剂应当进行必要的临床试验。需要进行临床试验的, 单一活性成分注射剂, 临床试验的病例数至少为 100 对; 多组分注射剂, 临床试验的病例数至少为 300 例 (试验药); 脂质体、微球、微乳等注射剂, 应根据注册分类 1 和 2 的要求进行临床试验。
- 对于注册分类 6 的已有国家标准药品的新药临床试验要求:
 - ▶ 注册分类 6 中的口服固体制剂, 应当进行生物等效性试验, 一般为 18~24 例。
 - ▶ 需要用工艺和标准控制药品质量的, 应当进行临床试验, 临床试验的病例数至少为 100 对。
- 减免临床试验的要求:
 - ▶ 减免申请, 应当在申请药品注册时一并提出, 并详细列出减免临床试验的理由及相关资料。
 - ▶ 对于已批准进行临床试验的, 除《药品注册管理办法》规定可以减免临床试验的情况外, 一般不再批准减免试验。如完成临床试验确有困难的, 申请人应当提出申请, 详细说明减免临床试验的依据和方案, 从临床统计学、试验入组病人情况等各个方面论证其合理性。

• 对照药的要求:

- 临床试验对照药品应当是已在国内上市销售的药品。对必须要从国外购进的药品,需经国家食品药品监督管理局批准,并经口岸药品检验所检验合格方可用于临床试验。
- 临床试验阳性对照药品的选择一般应以下列顺序进行:
 - a) 原开发企业的品种;
 - b) 具有明确临床试验数据的同品种;
 - c) 活性成分和给药途径相同,但剂型不同的品种;
 - d) 作用机制相似,适应症相同的其他品种。

(2) 对拟进口药品在中国进行临床试验的要求

- 申请未在国内获准上市销售的药物,应当按照注册分类 1 的规定进行临床试验。
- 申请已在国外上市销售但尚未在中国境内上市销售的药品,应当按照注册分类 3 的规定进行临床试验。
- 申请与国内已上市销售药品的剂型不同,但给药途径相同的药品,如果其资料项目 28 符合要求,可以按照注册分类 5 的规定进行临床试验;不符合要求的,应当按照注册分类 3 的规定进行临床试验。
- 申请已有国家药品标准的制剂,如果其资料项目 28 符合要求,可以按照注册分类 6 的规定进行临床试验;不符合要求的,应当按照注册分类 3 的规定进行临床试验。申请已有国家药品标准的原料药不需进行临床试验。
- 单独申请进口尚无中国国家药品标准的原料药,应当使用其制剂进行临床试验。

(3) 对国际多中心临床试验的要求

境外申请人在中国进行国际多中心药物临床试验的,应当按照本办法向国家食品药品监督管理局提出申请,并按下列要求办理:

- 临床试验用药物应当是已在境外注册的药品或者已进入Ⅱ期或者Ⅲ期临床试验的药物；国家食品药品监督管理局不受理境外申请人提出的尚未在境外注册的预防用疫苗类药物的国际多中心药物临床试验申请。
- 国家食品药品监督管理局在批准进行国际多中心药物临床试验的同时，可以要求申请人在中国首先进行Ⅰ期临床试验。
- 在中国进行国际多中心药物临床试验时，在任何国家发现与该药物有关的严重不良反应和非预期不良反应，申请人应当按照有关规定及时报告国家食品药品监督管理局。
- 临床试验结束后，申请人应当将完整的临床试验报告报送国家食品药品监督管理局。
- 国际多中心药物临床试验取得的数据用于在中国进行药品注册申请的，应当符合本办法有关临床试验的规定并提交国际多中心临床试验的全部研究资料。

总而言之，任何在人体进行的临床试验必须有明确的研究目的。为了保障受试者的安全和权益、保证试验资料的质量、全面地获取有关试验药物的信息、科学地评价新药的安全性和有效性，必须制订科学而且切实可行的试验计划和方案，选择合格且尽职尽责的研究人员，严格遵循科学原则、伦理原则以及 GCP 和现行法规，规范地实施、科学地观测、准确地记录、客观地总结和报告。

GCP 概述

临床试验是新药研究开发过程的重要一环，起着对新药的安全性和有效性在上市前进行最后评价的关键作用。为了保证临床试验过程的规范可靠，结果科学可信，同时保障受试者的权益和生命安全，日本和欧洲许多国家在 20 世纪 80 年代中期和后期，先后仿效美国制订并实施了进行药品临床试验的管理规范，即 GCP。我国 2001 年新修订发布的《药品管理法》明确规定：药物的临床试验必须严格按照 GCP 进行。

可以说保证临床研究过程规范、数据真实、结果可靠和保护受试者是 GCP 的宗旨，也是 GCP 的核心。所有承担临床试验的研究者及其他有关人员均应全面地掌握 GCP 所要求的内容并在研究工作中严格遵循。

本章将概述 GCP 的概念、宗旨、历史回顾、基本原则、主要内容以及在中国的实施情况。

4.1 GCP 的概念

GCP 是英文“Good Clinical Practice”的缩写。国际上也有人将 GCP 称为 GCRP (Good Clinical Research Practice)。我国现行的正式译法为药物临床试验质量管理规范。它是国家药品监督管理部门对临床试验所作的标准化、规范化管理的规定。

WHO 对 GCP 的定义为“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。”

国际人用药品注册技术要求协调会议（简称国际协调会议，International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）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”。

我国对 GCP 的定义与 ICH GCP 指导原则的定义基本相同，即“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”。制订 GCP 的目的在于“保证临床试验过程的规范可靠，结果科学可信，同时保障受试者的权益和生命安全”。简言之，GCP 是为保证临床试验数据的质量、保护受试者的安全和权益而制订的进行临床试验的准则。

读者可能会注意到在我国新版《药品管理法》中采用的 GCP 的正式中文名称“药物临床试验质量管理规范”，与国家药品监督管理局在 1999 颁发的版本名称“药品临床试验管理规范”相比有两点变化：一点是将“药品”改为“药物”，以免和我国新《药品管理法》对药品的定义相冲突；另一点是增加了“质量”两个字，以强调该规范主要是保证临床试验的质量，并和其他几个药品质量管理规范如《药物非临床研究质量管理规范》（GLP）、《药品生产质量管理规范》（GMP）或《药品经营质量管理规范》（GSP）等在形式上保持一致。

4.2 GCP 的宗旨

从上述 GCP 的定义可以看出，GCP 的宗旨包括两个重要方面：

- 其一，保护受试者的安全、健康和权益；
- 其二，保证临床试验结果的准确性和可靠性。

各国和国际性组织的 GCP 均对进行临床试验的质量控制和保证

给予了详细的规定。GCP 要求进行试验前，必须以合适的方式得到受试者的书面知情同意书，而且每次试验均要求得到伦理委员会的审核和批准，这样有助于受试者（包括健康志愿者和合适的病人）的合法权益和生命安全在研究过程中得到可靠的保护；而且 GCP 对临床研究的方案设计、研究者和申办者（新药研究开发者）以及监查员的职责、临床试验的进行和数据的收集、审核、整理、统计分析和保存、试验结果的报告等过程进行了严格的规定，因此可以保证临床研究的科学性、可靠性和准确性。

4.3 GCP 的历史回顾

GCP 的概念产生于 20 世纪 70 年代中期，最早源于对研究人员滥用人类受试者的关注。当时，在国际上已发生了数起研究者滥用受试者做临床研究的事件。例如在 20 世纪 50 年代有研究者在不告知试验性质的情况下用脆弱的受试者如囚犯、残疾人和孕妇进行放射性物质的试验。再如美国研究者自 1932 年起对黑人梅毒患者进行了长达 40 年的跟踪研究，在此期间，研究者既未告诉受试者身患何病，也不提供任何治疗，甚至到了 20 世纪 40 年代末期发现了可有效治疗梅毒的青霉素后，仍不对受试者施与治疗，直至 70 年代被曝光。

为了保护受试者的权利，1964 年在芬兰召开的第 18 届世界医学大会正式通过了《赫尔辛基宣言》。该宣言声明，医生的首要职责是保护他的受试者的生命和健康。随后在东京（1975，第 29 届）、威尼斯（1983，第 35 届）、香港（1989，第 41 届）、西萨默塞特（1996，第 48 届）、爱丁堡（2000，第 52 届）以及首尔（2008，第 59 届）召开的世界医学大会上对《赫尔辛基宣言》进行了补充、修订及完善。该宣言已成为所有包含人类受试者的医学研究必须遵循的道德准则（参见附录Ⅲ）。

人类对新药上市前临床试验的重要性的认识是在付出了惨重的代价后才逐渐形成的。在医药发展史上曾发生了数起灾难性的事件。例如 20 世纪 40 年代末发生在美国的“磺胺事件”导致了 107 人的死亡。再如 20 世纪 60 年代初震惊世界的“反应停悲剧”导致了 46 个

国家的至少 8000 名新生儿的畸形和双倍于此数目以上的新生儿的死亡。这些惨案发生的主要原因是药品在上市前没有进行充分而可靠的非临床和临床安全性评价。这就使各国政府认识到通过立法要求药品上市前进行临床试验充分评价药品的安全性和有效性的作用，也促使各国政府开始重视对新药临床试验的立法和管理。例如，英国 1963 年设立了药物安全委员会，1968 年建立了医学安全委员会；1963 年起英国政府规定在新药进入临床研究及新药投入市场之前均需得到官方批准。

鉴于临床试验中存在严重的滥用受试者的不道德行为和其他严重的问题，例如临床试验数据的作伪等，1962 年美国对其《食品、药品及化妆品法》进行了修订，要求所有临床研究在启动前试验方案必须经 FDA 的审查。自 1969 年起为使新药得到 FDA 的批准，必须提供随机对照临床研究的结果。此后，为了保证临床试验的规范性和可靠性，并保护受试者的权益，FDA 颁发了一系列有关临床试验的法规或指导原则，如：申办者和监查员职责条例（Fed Reg. 42, 49612, 1977）、研究者职责条例（Fed Reg. 43, 35210, 1977）、受试者保护条例（Fed Reg. 44, 47688, 1979）、对临床研究者的监查指导原则（1988）、要求保存临床研究记录的指导原则（1989）、知情同意和临床研究者（1989）、对临床研究者的检查（1989）等等。这些原则要求除了向 FDA 提交试验方案外，还要提供研究者的身份、资格及临床前研究和前期临床研究的数据，并要求保存足够的记录，监查试验的进程，在研究结束或中止时提交研究报告，任何发现的不良反应必须向 FDA 及时报告。此后，FDA 又启动了临床试验检查制度。所有这些均构成了其 GCP 的核心内容。

随后，其他国家的药品监督管理部门纷纷仿效 FDA 制订并颁发了 GCP。1989 年北欧药品管理组织颁发了第一个国际区域性的 GCP，即北欧 GCP 指导原则；1992 年欧盟颁发了其 GCP 指导原则（Directive 91/507/EEC），该原则由欧盟的成员国一起制订，并共同实施。至 1997 年，大多数欧洲国家已经在按照该原则进行临床试验。1995 年世界卫生组织（WHO）也颁布了 GCP 指南，希望该指南能

够成为其所有成员国都能够遵守的共同标准。迄今，在世界上大多数国家，如美国（1988）、日本（1990）、澳大利亚（1991）、加拿大（1989）、法国（1995）、德国（1994）、意大利（1992）、西班牙（1993）、比利时（1992）、奥地利（1994）、荷兰（1993）、瑞士（1995）等，GCP 均已成为法规。自 1995 年起所有欧盟成员国均已将 GCP 加入本地的法律之中。在这些国家，如果不遵守 GCP 的条款，那么药品评审部门将拒绝接受制药公司为新药注册提交的临床数据，理由是这些数据的可靠性值得怀疑。

4.4 GCP 的国际一体化

尽管各个国家或地区的 GCP 在基本原则相似，但是在具体细节和标准上仍然存在较大的差异。这些差异就意味着在一个国家和地区收集的数据，在另一个地区或国家仍然可能不被接受，尽管已是按照本国或地区的注册要求和 GCP 完成的。

因此，自 1990 年开始，美国、欧洲与日本的药政当局和制药协会的代表，并会同来自斯堪的纳维亚、澳大利亚、加拿大和 WHO 的观察员召开了一系列的会议，来协商制订一套在全球范围内都能够接受的人用药品注册技术要求。

ICH 的主要目标是保证以有效和经济的方式开发安全、优质、有效的新药，以使新药及改进产品能够尽快用于患者。ICH 自成立以来，已在减少新药的开发及技术性材料申报过程的重复性工作方面取得了显著的成就。迄今已就 45 个论题制订了 ICH 指导原则，这些指导原则涵盖了药品注册的质量、安全性、有效性的技术要求。尤其是 1996 年 5 月 ICH GCP 指导原则（E6）的颁布，代表了国际最新的临床试验规范标准，因此得到了世界各国的广泛重视。

在 1997 年，ICH GCP 被加入到美国的联邦注册法中，FDA 希望所有在美国之外进行的，用于支持药品上市许可申请（New drug application, NDA）的临床试验，均须按照 ICH GCP 原则进行。日本于 1997 年 4 月修改了其《制药事务法》（PAL），开始实施 ICH

GCP。欧洲药品注册机构 (CPMP) 要求, 自 1997 年 1 月 1 日起, 所有在欧洲为药品注册的目的进行的临床试验, 都必须按照 ICH-GCP 指导原则进行。该原则已替代了欧洲的 GCP 指导原则。CPMP 在 1997 年还颁布法令, 使 ICH GCP 成为法定的要求。该法令随后被添加到欧盟成员国的国家法律。2001 年欧盟颁发法令 2001/20/EC, 对 GCP 在各成员国的实施做出了进一步的规定。

WHO 派员参加了每次 ICH 协调会议。ICH 成员国当然希望所有 WHO 成员国都采纳 ICH GCP, 以实现其 GCP 标准的全球化。但 WHO 对此持慎重态度 (考虑到发达成员国可能对不发达成员国利用 ICH 标准形成技术壁垒), 仍在广泛征求意见和酝酿。但是, 实际上 ICH GCP 已逐渐成为得到国际特别是制药发达国家认可的所有临床试验都应遵循的标准。可见, 药物临床试验质量管理规范的国际标准一体化已成为临床试验管理的必然趋势。

4.5 GCP 的重要作用

在国际上不同的国家间实行统一的临床标准是十分重要的。多少年来美国一直声称它是试验数据的准确性和可靠性方面的一面旗帜。FDA 就指导制药公司、监查员和研究者进行临床试验制订了严格的条例和法规。质量控制的漏洞如此之大, 以致美国药品注册的权威机构 FDA, 不能接受一些收集自国外的用作药品的有效性和安全性的主要证据的数据资料。事实上, FDA 所确定的国外数据质量的不可靠性主要包括如下方面:

- 试验方案不足以详细到保证数据的适宜收集;
- 病例记录表 (CRFs) 设计不合理;
- 研究记录保留不充分;
- 对研究者监督不够;
- 对数据的可靠性没有进行检查;
- 使用了不当的数据分析方法。

的确，过去进行的临床试验存在下列问题：对研究者没有监查，对数据没有验证，对试验的可靠性没有进行质疑。而且在少数情况下，还存在研究者编造数据或在病例记录表中填写已有数据的情况。临床数据造假是一个世界范围内带有普遍性的问题。其他的缺陷包括：不经病人同意就收作受试者、对不良反应隐瞒不报告、研究者提前破盲以改善试验结果、未经伦理委员会同意就进行临床研究等等。所有这些情况，再加上许多在临床试验中不可避免的各种“无意的失误”，导致了在一些临床试验中收集到的数据的不可靠性，过去有许多临床试验的开展失当。

GCP 要求进行试验前，必须以合适的方式得到受试者的书面知情同意书，而且每次试验均要求得到伦理委员会的审核和批准，这样有助于受试者（包括健康志愿者和合适的病人）的合法权益和生命安全在研究过程中得到可靠的保护。而且 GCP 的实施可以避免不合理的设计和不适用的病例选择范围。GCP 的一个重要组成部分是：要完整收集和良好保存一切可用于证明试验中所有 GCP 的要求都得到遵循的资料。

遵循 GCP 可以保证：

- 在临床研究中，受试者得到适当的保护；
- 所有的研究均具有良好的科学依据，设计合理；
- 研究过程规范合理，记录完整、真实，分析结果可靠；
- 提高临床研究的质量和研究项目的竞争力；
- 有利于管理部门的监督；
- 有利于提高医疗水平，扩展临床医药学知识。

如不遵守 GCP，则可能出现如下问题：

- 受试者可能存在危险；
- 收集的数据不可靠；
- 临床研究不被药品监督管理部门接受；
- 导致临床试验费用的增加等。

4.6 GCP 的基本原则

根据 ICH GCP, GCP 的基本原则主要包括 13 条内容:

- 临床试验的实施应依据《赫尔辛基宣言》中的伦理原则,同时应符合药物临床试验质量管理规范(GCP)及现行管理法规。
- 在试验开始前,应权衡可预见的风险和不便,并比较每名试验受试者的风险和社会预期获得的受益。临床试验只有在预期的受益大于其风险时才能予以启动和继续。
- 受试者的权益、安全和健康应是首要的考虑,并应胜过科学及社会的利益。
- 一种试验药物应有充足的临床及非临床资料来支持提出的临床试验。
- 临床试验应具有良好的科学性,并应在试验方案中明确、详细地描述。
- 临床试验的实施应与已被机构审查委员会或独立伦理委员会给予批准或同意的试验方案相一致。
- 给予受试者医疗保障以及为受试者做出医疗决定是合格的医生或牙医的责任。
- 每位参与实施试验的人员均应在教育、培训和经验方面具有资格来完成其任务。
- 应在每位受试者参加试验前获得其自愿给出的知情同意。
- 全部临床试验资料应以能确保其被准确报告、解释及核对的方式来记录、处理和保存。
- 应对可识别受试者的保密性记录进行保护,并遵从现行管理法规中有关隐私权及保密性的规则。
- 试验用药应依据现行的药品生产质量管理规范(GMP)进行生产、管理和保存。应根据被批准的试验方案使用试验用药。
- 应建立并实施能够确保试验各方面质量的程序系统。

4.7 GCP 的基本内容

尽管各个国家、地区或国际组织的 GCP 可能在具体细节、结构框架上有所不同，但是其基本原则及内容都是相似的，主要包括五个方面：

- 对保护受试者的有关规定：所有临床试验都应当符合《赫尔辛基宣言》等伦理原则；试验方案与其他有关资料及其修改应当经伦理委员会审查；应当获得受试者的知情同意书等。
- 对有关各方人员的资格和职责的规定：包括伦理委员会、研究者、申办者、监查员的资格和职责以及药品监督管理部门的职责等。
- 对临床试验全过程的标准化要求：包括试验准备、开展条件、试验方案、数据记录、统计分析与总结报告、试验用药管理等。
- 对试验资料及文件管理的要求：包括必须保存的资料或文件；保存的人员、场所、条件和时间等。
- 对临床试验的质量保证体系的要求：包括 SOP、质量控制、监查、稽查和视察（或检查）等。

上面归纳的五点，仅仅是为了方便读者了解 GCP 的全貌。实际上这些内容是相互交叉和重叠的。既可以说 GCP 是对临床试验全过程的准则，也可以说 GCP 就是对临床试验各有关人员的规定，例如：受试者——权利和保护；伦理委员会——组成和职能；研究者——资格和职责；申办者——资格和职责等等。

4.8 GCP 在我国实施情况

我国 GCP 的引入、推动乃至实施已经经历了近二十年的时间。

4.8.1 引入与制订

我国自 1986 年开始了解国际上 GCP 发展的信息。1992 年派员

参加了 WHO 的 GCP 指南的定稿会议。1993 年收集了各国和组织的 GCP 指导原则并邀请国外专家来华介绍国外实施 GCP 的情况。1994 年举办 GCP 研讨会并开始酝酿起草我国的 GCP。1995 年成立了由 5 位临床药理专家（李家泰、桑国卫、诸骏仁、汪复和游凯）组成的起草小组，起草了我国《药品临床试验管理规范（送审稿）》。1998 年 3 月 2 日卫生部颁发了《药品临床试验管理规范（试行）》。国家药品监督管理局组建后，对该试行版进行了修订，于 1999 年 9 月正式颁发并实施我国《药品临床试验管理规范》，并发文要求在我国以药品注册为目的的临床试验分步实施 GCP。

4.8.2 发布与实施

我国政府于 2001 年 3 月颁发并于同年 12 月 1 日开始实施的《药品管理法》，明确规定药物临床试验必须执行《药物临床试验质量管理规范》。至此，药物临床试验中实施 GCP 已正式成为我国的法定要求。

按照 2002 年 9 月 15 日开始实施的《药品管理法实施条例》的要求，国家食品药品监督管理局于 2003 年 6 月会同卫生部对 GCP 进行重新修订后颁布实施。2004 年 2 月国家食品药品监督管理局会同卫生部发布了《药物临床试验机构认定办法（试行）》，并于同年 4 月开始对承担药物临床试验的医疗机构进行资格认定。

4.8.3 进展

SDA 成立以来加强了对临床试验实施 GCP 的法规建设和监管力度，并注重加强对各类有关人员的培训和学术交流。GCP 及其重要意义已越来越深入人心，引起研究开发单位（申办者）和临床研究机构研究人员的高度重视。

对申办者来说，绝大多数外资、合资药厂及越来越多的国内企业建立了医学部或临床研究部，引进临床试验的专业人员，并积极支持他们参加各种 GCP 及法规培训；按照 GCP 要求制订并实施试验方案；广泛采用了符合 GCP 要求的各种文件和表格；设立监查员

(monitor) 并执行其对研究者的随访监查职责等。

对研究者来说,绝大多数三级医院、专科医院以及部分二级医院非常重视药物临床研究机构的申报工作,健全了组织机构,完善了进行临床研究的设施和仪器设备,制订了各项有关标准操作规程(SOP),选派医护人员参加 GCP 和临床药理知识培训;按照 GCP 的要求设立了伦理委员会,在试验开始前对试验方案等有关文件进行伦理审查,并获得受试者的知情同意书;越来越多的研究者开始按照 GCP 的基本要求进行临床试验;有些单位承担了按照国际标准进行的多中心临床试验并得到了国际上的认可。自 GCP 实施以来,临床试验的规范性得到了逐步提高,受试者的权益越来越受到重视,临床试验资料的质量有了明显的改善。

4.8.4 存在问题

虽然我国在实施 GCP 方面已做了许多工作并取得了较好的效果。但由于我国的 GCP 仍属起步发展阶段,临床试验整体水平仍然较低,距 GCP 的要求仍存在较大的差距。现阶段主要存在如下问题:

- 仍有部分研究者及参与临床研究的医护人员对 GCP 及有关法规不够熟悉,对它们的遵循没有成为自觉行为。
- 仍有一些申办者对实施 GCP 的重要性缺乏认识。不了解自己在临床研究中的责任和义务;没有设立专门的部门或人员来组织临床试验;在临床研究中缺乏主动性,过分依赖研究者,缺乏对试验过程和数据的监查。
- 试验方案设计不合理。主要表现在:试验方案不够详细,不能保证数据的适宜收集;不符合伦理原则;对安全性、有效性的评价标准不科学;没有病例数的计算依据;缺乏流程图,不能保证试验的效率等。
- 试验方案未经伦理委员会批准就开始实施;少数临床试验机构的伦理委员会没有严格按照 GCP 的要求进行伦理审查;没有向受试者告知试验的内容或告知不够充分;在获得知情同意前就开始试验。

- 遵守试验方案不够严格；不经伦理委员会同意就随意改变试验方案。
- 各项 SOP 不够完善、缺少可操作性或不能严格遵守，不同研究者存在较大的随意性。
- 病例报告表设计不合理，记录不准确甚至缺失。
- 出现失访；病例中途脱落后，随意增补病例而不考虑随机分配原则。
- 缺乏质量控制机制。对研究者监督不够，对数据的可靠性缺少核查或核查不充分。
- 研究记录保留不充分，记录、数据不及时归档，保留时间不够长。缺少试验药物的发放、回收和销毁记录。
- 生物统计人员参与不够，使用了不当的数据统计分析方法。
- 在少数情况下，未经药品监督管理部门批准就开始临床试验。

此外，仍存在个别研究者编造数据的情况。临床数据造假是一个世界范围普遍存在的问题，在我国仍然时有发生。在现场检查中发现的常见的造假行为有：

- 假冒受试者签署知情同意书；
- 用其他病人的影像学检查或化验报告代替受试者的报告；
- 病例报告表填写内容与原始资料不一致；
- 随意涂改试验数据，受试者失访后不作为脱落处理，人为补齐数据；
- 对严重不良事件或不良反应隐瞒不报；
- 研究者提前破盲以改善试验结果等。

究其根源，既有监管机制方面的原因，也有经济利益方面的原因，而有时仅仅是研究者迫于时间的压力使然。所有这些问题，再加上许多在临床试验中不可避免的各种“无意的失误”或误差，均导致了临床试验数据的不可靠和不完整。根据这样的临床研究结果很难科学、客观、准确地评价新药的安全性和有效性。

4.9 我国 GCP 的主要内容

我国 GCP 是以 WHO 和 ICH GCP 指导原则为蓝本，结合我国的国情制订的。制订的指导思想是：既要符合国际 GCP 的基本原则又要符合我国的法律法规，既要考虑与国际标准的接轨又要考虑我国的国情，并要切实可行，能够作为近期努力的目标。

虽然与 WHO GCP 和 ICH GCP 在结构上不完全相同，但宗旨、基本原则的要求是一致的。

我国 GCP（2003 版）包括 13 章共 70 条内容。除了总则和附则外，主要内容为：

- 临床试验前的准备与必要条件；
- 受试者的权益保障；
- 试验方案；
- 研究者的职责；
- 申办者的职责；
- 监查员的职责；
- 记录与报告；
- 数据管理与统计分析；
- 试验用药品的管理；
- 质量保证；
- 多中心临床试验。

此外，两个附录的内容为：《赫尔辛基宣言》（2000 版）、临床试验保存文件。

4.10 在我国实施 GCP 的重要意义

现阶段在我国全面实施 GCP 的意义如下：

4.10.1 保护受试者的安全与权益

过去, 在我国临床研究中受试者的权益保护还远远不够, 除了存在试验方案或其修改不经伦理委员会批准、对受试者告知不够或不告知、未得到知情同意书就开始试验外, 还缺乏对试验过程中发生对受害者伤害时的医疗补偿、人身保险和经济赔偿制度。受经济利益的驱使, 有个别医疗机构甚至对药品研究开发单位免费提供的试验药物(特别是国外药品)向受试者收取费用。这些做法严重地违背了临床试验的伦理原则并侵害了受试者的合法权益。

我国 GCP 和国际 GCP 一样, 均将保障受试者权益和安全作为实施 GCP 的宗旨之一, 明确规定《赫尔辛基宣言》是临床试验道德标准的准则, 所有参加临床试验的人员都应当熟悉并严格遵守该宣言。要求所有的试验方案及其修改均应经伦理委员会进行伦理审核后才能实施, 而且必须在得到受试者候选人或其合法代表人签署的知情同意后才能开始试验。因此, 只有严格遵循 GCP, 才能在我国临床试验中真正落实人体试验的伦理原则, 保护受试者的生命安全与合法权益。

4.10.2 保证临床试验资料和质量

我国现阶段的临床试验质量与国际水平相比仍存在较大的差距, 试验过程存在一系列问题和漏洞, 使临床试验数据和结果的科学性、准确性、完整性及可靠性大打折扣。主要症结在于原来对临床试验缺乏严格有效的规范化管理, 各个环节缺乏统一的质量标准, 有关人员的职责不明确, 随意性较大, 缺乏对研究者行为的监督机制和临床试验数据的质量保证机制。

实施 GCP 可以很好地解决上述问题。GCP 严格规定了临床试验的研究者、申办者和监查员的职责; 对临床试验的全过程, 包括试验方案的设计、组织、实施, 受试者的人选, 资料的收集、报告和保存, 试验结果的整理、统计分析等都做出了严格而明确的要求; 并规定了临床试验的监查和质量保证制度; 要求申办者和研究者均要制订

并执行标准操作规程。特别是我国《药品管理法》将 GCP 明确为法定要求后,更有利于依法监督临床试验的实施情况。因此实施 GCP 可以最大限度地保证临床试验结果的质量,从而从源头上保障人民大众用药的安全有效。

4.10.3 提高新药注册资料的质量

临床试验资料是申报新药注册的主要技术资料之一,是国家药品监督管理部门颁发新药证书和生产批文的重要依据。但在前些年,和其他新药申报资料一样,存在着较严重的弄虚作假行为。究其根源,一方面是由于少数研究开发单位,无视对人民群众用药安全、有效应负的责任,单纯为了减少新药研制所必需的经济投入、缩短药品开发的周期或顺利通过审评而投机取巧,而少数缺乏必要的职业道德的临床研究人员,有时为了一己之利,有时则是在投入临床试验时间、精力不够或在受试者的招募困难的压力下,不负责任地随意编造试验数据,导致了试验结果的虚假成分。但更为本质的原因则是管理体制上的。我国过去的新药审评程序,无论临床前还是临床研究,侧重的是对试验的结果(更确切地说是研制单位的书面申报资料)的审查,但对取得这些试验结果的过程的监督或控制却很不够。无疑,没有科学、可靠的试验过程就绝不可能得到科学、可靠的试验结果。为了提高新药申报资料的质量,必须强化研究过程的规范化管理。

GCP 规定了临床试验质量的监查机制,规定药品监督管理部门和申办者可以委托不直接涉及临床试验的人员对临床试验进行系统性检查,以判定试验的执行是否与试验方案相符,报告的数据是否与原始记录一致。药品监督管理部门可随时对临床试验机构的记录和文件进行检查。不符合 GCP 标准的临床试验的结果不被接受作为申报新药或注册的证据。因此,GCP 的实施必然有利于保证我国新药申报资料的质量,提高新药研究的监管水平。

4.10.4 促进新产品打向国际市场

如前所述,药品临床试验标准一致化是国际发展的必然趋势。我

国的临床研究水平与发达国家的仍有较大差距,在国内开展的大部分临床试验结果仍难得到发达国家的认可。这意味着,如果我国的医药新产品要打入国际市场,就必须在欲进入国家重新进行临床试验,显然这在时间和经费上是十分不利的。中药是我国宝贵的文化遗产,现在世界各国,包括发达国家如美国、欧洲有些国家等对中药越来越重视。如果不能实现我国各项药品质量管理规范包括 GCP 与国际的接轨,将会成为我国中药进入国际市场的壁垒。所以,加快实施 GCP 必然会有利于缩小我国临床研究水平与发达国家的距离,促进我国创新药品更多更快地打入国际市场。

4.10.5 开展国际多中心临床试验

我国人口占全球人口的五分之一,具有 56 个民族,疾病谱广泛,因此具有丰富的临床资源。国际上许多跨国制药公司都看好这一巨大的临床资源,希望来我国进行新药的国际多中心临床试验。充分利用这一临床资源,一方面有利于借助国外资金和技术提高我国的临床研究水平,培养具有国际水准的临床研究队伍;另一方面有利于将人类最新的医药研究成果更快地应用到我国患者身上,为我国人民的健康保健服务,也有利于国外公司在华投资和生产新产品。但是在我国开展国际多中心试验的前提是实现我国 GCP 与国际的接轨,因为只有这样取得的试验数据才能在国际上得到承认。

4.10.6 提高我国临床研究和用药水平

国际上,一个医疗机构进行临床研究的水平代表了其学术水平。而有着良好声誉的医疗机构往往又是严格遵守 GCP 的典范。而且,进行临床试验可以得到申办者的资助,从而也为临床研究机构的建设提供了资金来源。实施 GCP 后,只有通过 GCP 资格认定的医疗机构才能够承担临床试验项目,这样必然引入竞争机制,使得医疗机构去努力争取符合 GCP 的要求和提高自己的研究水平,以吸引申办者选择它作为研究机构。

另一方面,研究机构的发展与研究人员学术水平的提高是分不开

的。按照 GCP 开展的随机盲法对照试验也越来越成为循证医学 (evidence-based medicine) 研究的金标准。国际知名的医学学术期刊往往只接受按 GCP 标准进行的药物临床研究论文。所以, GCP 的实施有利于促进我国临床研究机构的建设, 也有利于提高临床研究人员的学术水平。

另外, 通过开展规范的临床试验还可以使广大临床医生和药师直接而充分地了解新药的有效性、安全性以及正确使用方面的信息, 提高临床用药的水平。

4.11 实施 GCP 面临的挑战与对策

4.11.1 相关人员观念需转变

传统观念可能会给实施 GCP 带来困难。

首先是受试者。按照 GCP 的要求, 所有入选临床试验的受试者都要知情并签署同意书 (特殊情况下可由家属或监护人签署), 但在告知后可能会有相当数量的病人由于观念上的原因而不愿参加试验, 导致受试者入选困难。这就要求研究者要给病人作细致的工作, 让病人充分认识到通过临床试验可能会给他或她带来的益处, 而且要在设计方案时充分考虑到对受试者安全和隐私的保护措施, 并建立经济和保险赔偿制度, 以消除受试者的顾虑。

其次是研究者。按照 GCP 的要求, 申办者要委派监查员对临床试验的实施、资料的收集和报告进行定期的访视和监查, 监查员要核查研究者在病例报告表中记录的数据和医生需要为病人保密的病历, 这个过程叫原始数据的验证 (source data verification, SDV)。如果监查员能够以负责的态度和专业化的方式来对待看到的病人的保密性资料, 大多数研究者可以配合, 但仍然会有一些研究者出于职业习惯而不允许这样做, 当然这是与 GCP 原则相悖的。而且, 申办者还可以委派稽查员对其工作进行检查, 这很可能会使某些研究人员感到不自在。这些研究者如能明白, GCP 之所以要求这样做, 是为了保证

试验数据的可靠性，而不是对他们的不信任，这种不自在感就会消失。另一方面，每一个研究者可能已形成了自己的一套工作风格和方法，但 GCP 要求要按照标准操作规程（SOPs）进行试验，许多有经验的研究人员不得不改变其原来的工作方法，这不可避免地要产生一些不安和抵触情绪。应该使研究者明白，SOPs 具有使不同研究人员工作程序协调一致的优点，只有所有人员都遵守 SOPs 才能确保达到最大的工作效率和最小的出错机会的总体效果。

其三，申办者即药品研究开发单位更要改变观念。过去，我国研究开发单位对研究者的依赖性较强，从临床试验方案的制订、实施到最后的资料处理和总结报告基本全部委托给临床研究机构。但是 GCP 对申办者的职责进行了规定，例如试验方案的设计在国外一般由申办者完成，我国 GCP 考虑到目前的实际情况，规定试验方案由研究者和申办者共同制订；再如 GCP 强调申办者要任命经过训练的监查员对临床试验的全过程进行监查，可能会使申办者心存顾虑。过去曾多次发生过，申办者对研究者言听计从，但当临床资料在新药审评中因临床试验开展不适当而没有通过时，却大呼冤枉并申辩是临床研究单位的责任。所以，申办者应当转变观念，充分发挥自己的权利和监督职能。申办者应当认识到，自己是临床试验的组织者、出资者，也将是成功的临床试验的最大受惠者，有责任做好一切工作，包括对研究者进行监督、保证临床试验按照批准的试验方案、GCP 和有关法规的要求科学、可靠且按计划地完成，否则自己就有可能成为最直接、最大的受害者。

4.11.2 临床试验经费会提高

无需讳言，实施 GCP 必然要导致临床试验费用的提高。一方面申办者要增加专职人员（如监查员、质保人员、档案管理人员等），从而需多支付这些人员的工资、待遇和培训费用；其次，按照 GCP 的要求准备试验资料和试验药物也会增加试验的支出；而且，实施 GCP 后研究者的职责和工作量肯定增加，那么申办者要承担的临床试验费用包括劳务费用也相应增加；此外，申办者还要为受试者提供

发生不良事件时的免费治疗、经济补偿和相应的保险责任。国际上在实施 GCP 的过程中也存在这些问题,但由于我国有相当多的药厂经济效益较差,可投入药品开发的经费本来就不足,实施 GCP 后可能会给它们带来更大的经济压力。

但是,应当认识到:如果不遵循 GCP,不能保证临床试验的可靠性的话,实际上会造成更大的人、财、物的损失和浪费。如果因临床试验进行不规范,新药申报资料被退审,那么所有的前期开发的费用必将浪费无遗。如果侥幸用不可靠的临床试验结果得到了新药生产批文,该药品的安全性和有效性也很难得到保证,一旦上市必然贻害广大患者的健康,甚至危及患者生命。如果发生反应停那样的严重不良反应,无论给社会还是给制药公司都会带来难以估量的损失。

4.11.3 有关人员的培训需加强

全面实施 GCP 要求所有参与临床试验的人员(管理人员、研究人员、医生、护士等)都应当熟悉 GCP 并严格遵守。近年来,特别是 2004 年开展药物临床试验机构资格认定以来,越来越多的医生、护士和药师参加了 GCP 培训。但是作者在所从事的工作中发现,许多培训仍停留在较浅层次上,许多申请药物临床试验机构的管理人员和专业人员对 GCP 的了解非常肤浅,不具备足够的药物临床试验和临床药理知识。部分国内药品研究开发单位仍未配备监查员或配备的监查员不符合要求。此外,生物统计人员的数量和水平尚不能满足药物临床试验各阶段的需要。而且也缺乏既懂专业又懂法律法规的监管人员。

应当通过对上述人员的分期分批的培训来解决上述问题。同时建议医学院校增加 GCP 和生物统计等相关课程或增设相关专业。作者所在的 SFDA 药品认证管理中心在监查员的培训方面作了一些工作,举办了数期监查员培训班,前后共有千余人接受了培训,初步改善了我国监查员人数不足和整体素质较低的局面。

4.11.4 监管机制需创新

尽管为了与 GLP、GMP 保持一致，国际上将临床试验质量管理规范也缩写为 GCP，但是 GCP 与 GMP 和 GLP 存在本质的区别。GMP 和 GLP 更关心所规范的系统，但是 GCP 却更强调人的管理。从 GCP、GLP 和 GMP 的内容可以看出，GMP、GLP 的大量条款是对药品生产或实验室研究的“硬件”如生产厂房、车间、实验室、动物房、仪器、设备的规定，但是 GCP 却几乎所有的条款均是对人和人的行为的规定。显然，要监督并规范人的行为比规范仪器和设备操作更为困难。

国际上对 GCP 实施的监督管理不仅是针对研究机构，更重要的是针对申办者、研究人员和研究课题进行的全方位的检查和监督。我国过去对 GCP 的监管工作重点主要放在了对药物临床试验机构的资格认定上，即临床试验的基础条件的要求上，但对各个临床试验项目对 GCP 的符合性监管尚显薄弱。因此，我国应当及时转变监管机制，切实有效地保证每个临床试验均严格按照 GCP 实施。

综上所述，在我国全面实施 GCP，仍然面临着诸多困难或挑战。其他国家在实施 GCP 的启动、发展阶段也存在类似的问题。这些问题是我国在推进 GCP 实施方面应当探索并解决的重要课题。可以确信，只要与临床试验有关的所有人员，包括伦理委员会、监督管理人员、研究者、申办者、监查员等都把保证人民用药的安全、有效放在首位，严格按照 GCP 的要求规范自己的行为并尽职尽责，就一定能够实现 GCP 的宗旨。

临床试验的实施程序

药品注册需要花费越来越多的金钱，满足越来越严格的法规管理的要求。为此就要求临床试验要很好地计划、规范而有效地实施，并在周密计划的时间内完成。

大部分药物临床试验的实施程序大同小异，一般包括如图 5.1 所示的各个环节。不同的环节可能会涉及许多方面的人员。参加临床试验的每个人都应当熟悉 GCP 及相关法规的要求、明确自己在临床试验中的分工和职责并恪尽职守。为了保证临床试验按时并高质量地完成，不同方面的人员之间必须做到周密合作和无缝衔接。而且，由于许多失误往往是由于信息沟通的不足或对补充信息的告知不及时引起的，所以，各有关人员之间保持有效的信息交流也极其重要。

本章将讨论临床试验实施过程中的各个环节，并介绍各环节可能发生的普遍性问题及其预防性方法或措施。

5.1 制订研究计划

在过去，大型制药公司的临床研究计划往往由药品研究开发部门独立制订。近年，许多国外公司在制订临床研究计划时往往由公司医学部的代表、统计人员、试验材料供应药师、数据管理部门的人员、注册部的代表和市场部的产品经理共同组成课题小组来协作制订。各部门间的密切协作能够有效地保证为获得药品注册而进行的临床试验能够在较短的时间内完成，而且可以使临床研究成果更好地为以后药

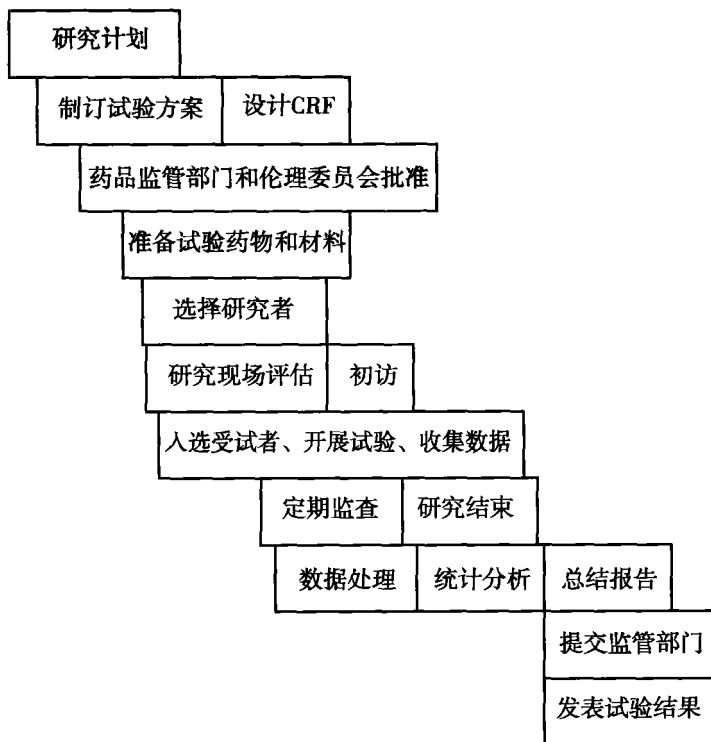


图 5.1 临床试验的基本程序

品的上市与市场开拓提供技术支持。

在制订临床试验计划时要考虑到下列内容：

5.1.1 试验目的

无疑，每一项临床试验必须有其明确的目的。在设计临床试验之前，首先要根据新药的研发和政策法规的要求，明确临床试验目的 (trial objectives)。一般来讲，临床研究用于确证下列目的或其中的几项：

- 该治疗是否具有治疗意义；
- 与其他药品或安慰剂相比疗效如何；
- 病人最能受益的方式为何；
- 给药的合适方式和剂量为何；
- 该药品的安全性如何，最主要的不良反应为何。

描述试验目的时要尽可能地明确、具体，例如明确指出“试验目的是为了评价某一药物 D 在 T 剂量时，在某一特定人群中对 Y 和 Z 的影响。”

试验目的还要合理并切合实际。有时由于试验目的定得不切实际会使相应的试验设计不能被采纳和实施。例如：

- 所需的方法学超出了医学现有的水平；
- 所需设备太贵重或难以操作；
- 所需病例数太多或时间太长；
- 试验过程令病人难以接受；
- 所需试验经费难以承受等。

在出现上述情况时，就要修改试验目的使其尽可能切合实际，然后再重新设计试验。

5.1.2 试验项目的科学性和伦理学要求

任何临床试验必须在对试验药物进行详尽、科学和规范的临床前研究的基础上才能开展。拟采用的试验设计、方法及评价标准必须科学、可靠，有足够的依据，并符合法规的要求。在开始临床试验前应当对临床试验药物及拟采用的试验方法给受试者带来的风险和受益进行充分的评估，受试者的受益必须大于其可能承受的风险。对Ⅰ期试验中的健康志愿者所承受的风险应当通过严格监护进行保护并给予合理的经济补偿。

5.1.3 试验的可行性

在考虑试验的可行性时，要考虑下列因素：

(1) 所需的样本量

根据临床统计数据，计算是否在预计的时间内征集到足够的受试者和所需的样本例数，需要几个试验中心参与等。计算样本量时要考虑到受试者的依从性、中途退出和流失率。

(2) 研究者投入的时间

预计整个研究期限及研究者平均每周需投入试验的时间。要考虑到预计时间和研究者实际可能投入时间之间的差距。除了主要研究者之外，还要考虑这个试验项目需要的协助人员，例如药师、护士、检验人员、影像学检查人员、档案管理人员等。这些人员是否愿意参与且可投入多少时间。

(3) 研究经费

研究经费的预算要考虑周全，包括：整个试验项目所需要的试验用药物、材料、仪器、设备、实验室检查等所需费用；受试者的治疗、住院、医护、随访交通费用；研究人员的劳务费用及研究中心的管理费用；监查员和稽查员的工资、差旅费用等等；统计分析软件和人员的相关费用；临床试验的启动、中期分析、总结以及多中心临床试验的协调会议经费等等。

制订计划时要认真考虑时间表、进度和经费支出情况，并确定优先进行的项目。要预计每一步骤可能发生的问题、预防措施和解决方法以保证能够遵守商定的期限。

虽然研究计划是由项目小组制订的，但是保证每一步骤顺利完成却是临床试验监查员的职责。

5.2 制订试验方案

开始临床试验前必须制订临床试验方案（clinical trial protocol, CTP）。临床试验方案是描述临床试验的背景、理论基础、试验目的、试验设计、方法学和组织，包括统计学考虑以及试验的执行和安排的书面文件。

在国外, 临床试验方案一般由申办者的负责组织该研究的临床研究助理或医学顾问起草。在我国现阶段, 临床试验方案则由申办者和主要临床研究者共同起草。无论由申办者单独起草还是由申办者和研究者共同制订, 在定稿后, 双方均应在临床试验方案上签字。而且, 临床试验方案在实施前必须得到伦理委员会的批准, 并向国家药品监督管理部门报备。

临床试验方案的内容、制订和实施的具体要求请参见第 8 章。

5.3 设计病例报告表

正确地收集、记录及报告数据是研究者的重要责任。通常将用来记录向申办者报告每位受试者情况的所有试验资料的书面形式称为病例报告表或病例记录表 (case report forms 或 case record forms, CRFs)。在我国的 GCP 中选用了前者。病例报告表可以是卡片的形式, 也可以是小册子的形式, 应当易于编码并适合纸质和计算机之间的转换。随着计算机技术的发展, 越来越多的临床试验开始采用电子表格的形式 (详见第 18 章)。

设计适当的 CRF 是研究成功的必要条件之一。设计良好的 CRF 可以保证研究者的填写方便、快捷和准确, 同时也能够节省研究结束后处理数据的时间, 还可以减少监查时用于核准的时间, 并节约研究的费用。为此最好设计好后征求一下研究者的意见。而且, 为了 CRF 的填写规范、无误, 在设计 CRF 的同时, 应当制订填写 CRF 的标准操作规程或详细的填写说明, 并在填写时严格遵守。在试验过程中研究者要注意核对填入数据的准确性、完整性。监查员还要开展对病例报告表的核查, 以确定填入数据与原始数据的一致性。

病例报告表的内容、设计、填写、更正、核查、保存要求请参见第 8 章。

5.4 获得药品监督管理部门和伦理委员会的批准

在临床研究过程中,最可能延误时间的环节是获得药品监督管理部门的批准。在美国,FDA收到IND申请后,一般在30天左右就会对该申请做出批准与否的决定。申办者只要在30个工作日未收到FDA的异议,就可以开始临床试验。但在我国一般需要较长的时间。根据《药品注册管理办法》(2007年修订),在我国要获得药物临床试验批件需经历如下过程:

- 申请人完成临床前研究后,应当填写《药品注册申请表》,向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门如实报送有关资料。
- 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当对申报资料进行形式审查,符合要求的,出具药品注册申请受理通知书;不符合要求的,出具药品注册申请不予受理通知书,并说明理由。
- 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当自受理申请之日起5日内对药物研制情况及原始资料进行现场核查,对申报资料进行初步审查,提出审查意见。申请注册的药品属于生物制品的,还需抽取3个生产批号的检验用样品,并向药品检验所发出注册检验通知。
- 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当在规定的时限内将审查意见、核查报告以及申报资料送交国家食品药品监督管理局药品审评中心,并通知申请人。
- 接到注册检验通知的药品检验所应当按申请人申报的药品标准对样品进行检验,对申报的药品标准进行复核,并在规定的时间内将药品注册检验报告送交国家食品药品监督管理局药品审评中心,并抄送申请人。
- 国家食品药品监督管理局药品审评中心收到申报资料后,应在规定的时间内组织药学、医学及其他技术人员对申报资料进行技术审评,必要时可以要求申请人补充资料,并说明理由。完成技术审评后,提出技术审评意见,连同有关资料报送国家食品药品监督管理局。

- 国家食品药品监督管理局依据技术审评意见做出审批决定。符合规定的，发给药物临床试验批件；不符合规定的，发给审批意见通知件，并说明理由。

这样，获得临床批准的时间就可能长达数月。尽管有时申办者不能控制临床获得批准的时间，但是通过充分的准备、周密的计划，严格按照国家食品药品监督管理局的《药品注册管理办法》及临床研究的技术要求去准备资料，就可将获得批准过程的延误减小到最低限度。

在获得药品监督管理部门批准后，试验方案要送选定的临床试验机构的伦理委员会审议并签发同意的意见后，才能开始试验。在多中心试验时，试验方案要经临床试验的负责机构的伦理委员会同意。

关于伦理委员会对试验方案及其他相关资料的审核，在第9章将详细讨论。

5.5 准备研究资料和试验用药物

应当尽早准备并印刷研究资料，例如研究者手册、病人知情同意书、病人资料袋、病例报告表及其他相关文件和资料等，并准备试验用药物。许多试验的延误是由于试验材料的准备不充分引起的，因此应当提前做好充分的安排。

试验用药物包括试验药物、阳性对照药物或安慰剂。试验用药物的制备应当在GMP条件下进行，并按照试验方案的要求（如盲法）进行包装、编码和标识，并按照批号和系列号进行保存。要建立试验用药物登记、保管、分发、记录的管理制度。

在第11章将进一步讨论试验用药物的制备、使用和管理。

我国《药品注册管理办法》规定：临床试验用药物检验合格后方可用于临床试验。申请人可以按照其拟订的临床试验用样品标准自行检验临床试验用药物，也可以委托该办法确定的药品检验所进行检验。但是，疫苗类制品、血液制品以及SFDA规定的其他生物制品，必须由SFDA指定的药品检验所进行检验。

5.6 选择研究者

研究者是临床研究的主体，因此选择研究者是临床试验成败的关键环节。无论在医院还是在专业研究机构进行，高质量的研究必须由富有责任心和经验的研究者才能完成。在试验方案的定稿阶段就应当确定研究者。

选择研究者时，应当优先考虑与申办者有过很好的合作关系，而且具有良好研究信誉记录的研究者。可通过同行推荐，参阅发表的临床文献来确定合适的专业人选。

我国《药品管理法实施条例》及《药品注册管理办法》规定：临床研究经国家食品药品监督管理局批准后，申请人应当在经依法认定的具有药物临床试验资格的机构中选择承担临床试验的机构。因此，在选择研究者时，首先应当考虑候选对象所在的单位及专业科室是否具有承担药物临床试验的资格。这也是我国不同于国际上大多数国家之处。在我国对研究者的选择实际上在某种程度上变成了对依法认定的研究机构及专业的选择。2004 年 2 月 SFDA 会同卫生部发布了《药物临床试验机构资格认定办法（试行）》并自 2004 年 4 月开始，开展了资格认定工作。通过认定并获得资格的医疗机构和专业在 SFDA 的网站上可以查到（网址：[http://. www. sfda. gov. cn](http://www.sfda.gov.cn)）。

选择研究者一般应综合考虑下列几点：

- 是否具备开展临床试验的专业背景和经验，所在医疗机构和专业科室是否具备承担临床试验的资格；
- 是否熟悉 GCP 和有关法规；
- 是否有足够的受试者来源，如已在或准备承担类似药物的试验项目要考虑到互相竞争受试者的情况；
- 是否能够保证投入足够的研究时间；
- 是否能够有效地支配所在医疗机构的资源，包括项目所需的协作辅助人员，例如助理研究人员、药剂师、检验或化验员等和必要的

医疗、检查检验设施和设备，包括需要的特殊仪器设备，是否具备必要的试验药物和研究资料的储存、保管条件；

- 是否建立了开展临床试验的各项管理制度和标准操作规程；
- 研究中心的位置是否方便大部分潜在受试者的随访和监查员的访视；
- 是否具有良好的研究信誉记录，承担过的临床试验是否被官方查处过等。

制药企业在选择研究者时往往把目光集中在一些临床权威或名人身上。无疑这些权威具有很高的学术造诣和专业经验，因此所承担的临床研究能够很好地开展，其研究的结果容易得到药品监督管理部门的认可。但另一方面，却可能造成研究课题过度集中，这样主要研究者花费在每一课题上的时间和精力相对不足，也可能对试验质量带来负面的影响，例如有时会导致入选受试者上的困难，从而使研究延误（参见第 10 章“研究者的条件”）。

5.7 现场评估

在选定了研究者后，申办者应委派监查员对研究场所进行现场评估（site assessment, SA）。目的在于保证所选择的研究者所在的医疗机构具有良好的医疗设施和试验设备、人员配备，具有足够的病例数，有充分的时间在规定的时间内进行本研究课题。对多中心临床试验，应当对每一中心进行评估。

5.8 研究开始前的初访

在开始研究前，监查员和研究者以及参加研究的相关人员要开一次碰头会。在该会上要详细讨论病人的入选和排除标准，病例报告表的填写方法及注意事项，各研究步骤的标准操作规程等；评价研究者对试验方案、承担职责和对试验药物的了解程度；讨论一些其他有关

事项，如研究中收集的数据的核查、研究经费的支付以及研究的日程表等。

在上述的八个步骤中除了等待药品监督管理部门和伦理委员会批准外，进展速度主要由申办者（制药公司或研究单位）及其人员（如监查员）控制。研究计划和准备阶段的拖延往往是由于在工作繁忙时没有处理好轻重缓急的关系，以及没有协调好各方人员的关系。要将各种准备工作统筹安排，如可以在起草研究计划的同时，就去选择研究者和临床机构，而在起草试验方案和等待药品监督管理部门批准时，可投入人力准备研究资料 and 材料，研究者则可以利用这段时间去考虑受试者入选的事宜：用受试者入选和排除标准衡量日常临床病人来预测临床病人的入选速度等。

临床申请一经药品监督管理部门批准和伦理委员会的同意就可以立即开始入选受试者了。

5.9 入选受试者

假如对合适病人的预测准确，而且试验方案，特别是病人的入选和排除标准适当的话，入选受试者的过程会很顺利。

但不幸的是在入选受试者时常常遇到困难，这正是由于对研究者能够入选的病人数估计不准确造成的。在讨论时，研究者常常根据自己的临床经验来预测可收集的患有某种疾病的病例总数，但往往忽视了下面的事实：严格入选和排除标准会把许多病人排除在外，而且还会有一些预期的病人不愿意参加研究。这样实际上预期的病人可能仅仅会有 50%~60% 真正进入试验，从而导致了实际入选人数的短缺。不仅如此，少数合格的受试者有时也会在试验开始后脱落，这将进一步增加入选受试者的难度。很显然，将不合格的受试者入选正是粗糙不实的试验计划和对潜在的合适受试者的数目未能正确估计的结果。

因此，在选择研究者及试验中心时，能否入选充足合格的受试者

也应当是申办者必须考虑的因素。例如,患有高泌乳素血症的受试者是在妇产科多见还是在内分泌科多见,每天有多少病例(门诊、病房或医生到基层医疗单位普查),传统的疗法、疗程如何,有什么优缺点,受试者对医生的依从性如何等等,都应当一一考虑。如果医生是到工厂、部队或农村去入选受试者,还应考虑相应医疗设备的运输、化验条件以及随访受试者的交通问题等。

任何试验的成功都必须依赖入选足够数量的合格受试者,但并不是入选数量越多越好。严格地讲,入选受试者的数量不能超过试验方案规定的数量。众所周知,试验药物的不良反应在试验阶段对申办者和研究者都是未知数,只能通过临床前动物实验和收集前期的试验结果获得,因此试验药物对受试者可能存在不可预料的危险性。按GCP规定,申办者应为受试者提供意外补偿和保险服务。申办者只根据试验方案中规定的数目为受试者上保险,因此超过规定数目的受试者将得不到任何意外补偿。例如在一项试验中,试验方案规定应入选200名受试者,并保证能从其中的128名受试者中收集到完整的资料。研究者为确保有效的病例而入选了205名受试者,那么将有5名受试者没有被上保险。如果这5名受试者中有人发生了不良事件或意外情况,不管与试验药物是否有关,申办者可能就不愿意承担任何责任。

研究者在入选受试者时,必须保持一定的进度。这样做的目的是为了入选受试者有条不紊地按时、按质完成。如果仅规定完成时间而不规定进度,那么就可能出现研究者为了完成任务而“赶”,即集中入选病人的情况,这样做的结果一方面可能保证不了入选的质量,另一方面可能会给后勤工作带来压力。研究者门诊时间延长、试验或化验室工作量骤增、随访过于集中,监查员也需要增加访视次数来核对突然增加的病例报告表。

在入选病人时不得给病人施加任何压力,一定要得到他们的知情同意才能入选试验。申办者对研究者入选病人也不能施加压力,否则将可能会增加不合格病人入选的几率。

5.10 定期监查

在研究过程中，监查员应当根据研究持续的时间，每隔 4~8 周访视每位研究者一次，检查研究的进度。所有的申办者应当具有标准操作规程，在该规程中应当说明：监查员访视每一研究中心的频率、每次访视的任务和检查内容。按照 GCP 的要求，监查员要在访视时进行以下工作：

- 检查病人的人选率和是否按照试验方案入选；
- 检查病例报告表的填写情况，确认所有数据的记录与报告正确完整；
- 审核研究者收集的资料，确认所有病例报告表和原始资料（例如病人病历，实验室打印仪器结果等）一致，所有的错误或遗漏均已改正或注明，经研究者签名并注明日期；
- 确认每一受试者的剂量改变、治疗变更、合并用药、伴发疾病、失访，检查遗漏等均已确认并已记录；
- 核实入选受试者的退出与失访，已作报告并记录在案；
- 确认所有的不良事件已在规定的时间内做出报告并记录在案；
- 核实试验药物是否按照有关法规进行供应、储藏、分发、收回并记录，并证实此过程安全适当；
- 在每次访视后向申办者提交书面报告，并将报告副本交研究者保存。

在每次访视时，监查员也可以将已完成并经检查的病例报告表收集并转交申办者作数据处理前的进一步核查。

5.11 试验结束

在每一中心完成临床试验后，所有的试验材料，包括未用完的试验用药物、已用过的病人资料袋、记录表格、破盲密码信封和其他的文件，应当由监查员收集。研究者应当保留知情同意书和参加研究的

受试者的登记簿, 以及研究结果、试验方案和所有有关通讯联系信件、传真件。研究的结束阶段还应当对数据的监查和质量保障过程发现的不一致和遗漏做出说明。

如果监查员在研究过程中尽职尽责并勤奋工作, 那么试验结束时的数据处理耽误的时间就会很少。

5.12 数据处理和统计分析

数据处理的目的在于把来自受试者的数据迅速、完整、无误地收入报告, 所有涉及数据管理的各种步骤均需记录在案, 以备审核人员对试验实施过程和收集的数据的质量进行稽查或检查。申办者应当保证有满意的计算机数据库的维护和支持程序。开始试验前需设计可被计算机阅读与输入的临床报告表及相应的计算机程序。

在临床试验的设计与结果的表达与分析过程中, 必须采用规范的统计学分析。因此, 临床研究从设计试验方案到完成总结报告的各阶段都要有生物统计学专业人员参加。他们在临床试验中的作用包括下列几方面:

- 参与制订和审查试验方案: 包括试验设计、确定样本量和把握度、在防止试验偏性的方法(如盲法和随机技术)中进行统计学计算、随机化及设盲、制订入选和排除标准、确定伴随或预兆性因素、制订统计分析计划(statistical analysis plan, SAP)等;
- 参与 CRF 和数据库的设计和审查;
- 建立基线标准;
- 准备原型分析;
- 准备分析程序;
- 参与数据监查和筛选;
- 对试验数据进行统计分析;
- 起草统计分析报告;
- 参与起草总结报告等。

临床试验方案中要写明统计学处理方法，此后的任何变动必须在临床试验总结报告中记述并说明理由。若需做中期分析，应说明理由及规程。统计分析结果的表达着重于对临床意义的理解。对治疗作用的评价应将可信限与显著性检验的结果一并予以考虑。

研究者和申办者必须保证收集的数据的高质量，统计人员则必须保证数据处理的完整性。统计分析的结果和发现要写入总结报告。统计分析中若发现有遗漏的、未用的或多余的资料，应加以记录和说明。临床试验的统计报告必须与临床总结报告相符。通常在试验结束时，申办者委托有资格的生物统计学专业人员对试验数据进行统计学处理。应当保证统计人员有足够的时间在数据一收到后就开始进行统计学分析。

多方人员在研究过程中的良好合作和及时报告有助于避免研究结束时数据处理上的无谓延误。数据的输入往往需要较多的时间，建立计算机数据库可使统计分析和完成分析报告的时间缩短。

应当在数据输入和处理的所有阶段进行数据质量保证检查。录入数据采用双输法（double entry）可减少输入错误。统计人员也可以在最后分析之前进行一次人工抽查（抽查率应达 10%~20%）。

5.13 总结报告

临床试验的总结报告或临床试验报告（final report, FR）是以试验方案、记录和统计报告为根据的，包括对研究方法和结果的综合性叙述、对研究发现的解释、对所收集数据的完整列表和归纳。试验报告可以和统计报告合二为一，也可以独立撰写。

试验报告内容应与试验方案要求一致，至少包括：

- 随机进入各组的实际病例数，脱落和剔除的病例及其理由；
- 不同组间的基线特征比较，以确定可比性；
- 对所有疗效评价指标进行统计分析和临床意义分析，统计结果的解释应着重考虑其临床意义；
- 安全性评价应有临床不良事件和实验室指标合理的统计分析，对严重不良事件应详细描述和评价；
- 多中心试验疗效评价，应考虑中心间存在的差异及其影响；
- 对试验药物的疗效和安全性以及风险和受益之间的关系做出简要概述和讨论。

撰写试验报告所需花费的时间相对较短，但经多方磋商和一致通过却很费时间。研究者必须审阅整个总结报告并签字以示同意。

对申报新药来讲，试验报告中所呈现的数据是用来支持新药报批的。但同时也将为该药品上市后的临床用药提供依据。因此试验报告必须客观、可靠而且完整。入选试验的所有病人的情况都必须得到解释，表格和文字要一致。决不允许任何扩大疗效的描述或对不良反应闪烁其词或报喜不报忧。

对临床试验报告的具体要求请参见第 16 章。

5.14 试验结果的发表

临床研究最后阶段还包括临床研究论文的撰写及向专业刊物或会议投稿。将一种新药的研究结果尽快公布于世，无疑对整个人类医药知识宝库和健康的发展是一件好事，但有时某些研究开发单位也可能出于商业原因需要对研究结果保密。该情况在申办者和研究中心开始合作的初期就应当考虑在内并在研究合同中写明，以免出现不必要的纠纷。

综上所述，从试验计划的制订到总结报告的完成，一般的临床试验可能耗时 12~24 个月。有些试验可能因药物治疗周期长或其他一些原因耗时更长。为了节约临床试验的时间，要注意到以下几点：

- 对每一步骤要认真监查，尽可能有效地进行；
- 要规定完成每一任务的期限，并定期检查完成情况，及时调整研究的进度；
- 对每一步骤的监查要通知到每一个参加研究的人员，参与临床过程的各方人员间信息的充分交流将保证研究的有效完成。

总之，只要认真计划、科学设计、规范实施、通力配合、有效运作，就一定能够避免或减少试验的延误并得到可靠的试验结果。

临床试验的设计

药物临床试验应根据合理的科学原则进行设计、操作、分析、评价以达到预期目的。一旦根据新药研发的需要确定了一项临床试验的目的，那么就要确定与之相应的试验设计方法。

一个周密、完善的临床试验应当能够很好地实现研究目的，客观、准确地量度重要的临床指标，避免或最低程度地降低各种偏倚和误差、机遇因素。临床试验的设计包括设计方法的选择、避免偏性的方法（对照、随机、设盲、样本量）、受试者的选择、剂量和治疗方案、疗效和安全性的评价指标和方法等方面。

本章主要讨论临床试验的设计类型、避免偏性的方法、受试者的选择、剂量和治疗方案等。在第7章中将讨论疗效、安全性的评价指标和方法。

6.1 临床试验设计的“四性”原则

临床试验的设计应当符合“四性”原则，即4Rs原则。所谓“四性”即代表性（representativeness）、重复性（replication）、随机性（randomization）、合理性（rationality）。

6.1.1 代表性

代表性是指从统计学上讲样本的抽样应符合总体规律，即临床试验的受试者应能代表靶人群的总体特征的原则，既要考虑病种，又要

考虑病情的轻重,所选的病种还应符合药物的作用特点。在临床试验中,病人的疗效能够充分体现药物的药理作用,同时在病情轻重方面也不能偏倚,不能只入选病情轻的病人或只入选病情重的病人,更不能试验组入选病情轻的病人,对照组入选病情重的病人。而且,为了试验结果具有代表性,样本量(病例数)必须足够大,满足统计学的要求。

6.1.2 重复性

重复性是指临床试验的结果应当经得起重复检验,这就要求在试验时尽可能克服各种主客观误差,设计时要注意排除偏性(bias)。偏性就是系统误差,例如病例分配时的不均匀误差;询问病情和病人回答时都可能存在主观误差;试验的先后、检查的先后都可能发生顺序误差;观察指标的检测有技术误差;对指标变化作出解释时可能有判断误差;环境、气候的变化等可能造成条件误差等等。因此,应当对各种误差有足够的认识,并在试验设计时给予排除,才能保证试验结果的重复性。例如,分配病例时采取随机化法,以排除病例分配时主、客观因素导致的不均匀性;治疗方法采用双盲,避免研究者和病人对病情和治疗效果的主观偏倚;判断标准必须尽可能地细化和明确,避免或降低不同研究者判断标准上的不一致。尤其对多中心临床试验,各研究中心应当采取统一的试验条件和判断标准,才能保证试验结果的重复性。

6.1.3 随机性

随机性要求试验中两组病人的分配是均匀的,不随主观意志为转移。随机化是临床试验的基本原则,不但可以排除抽样方法不正确引起的非均匀性误差、顺序误差和分配方法不当引起的分配误差,而且通过与盲法试验相结合,可以很好地排除主、客观偏性,明显地提高试验的可信度。

6.1.4 合理性

合理性是指试验设计既要符合专业要求又要符合统计学要求，同时还切实可行。例如，在试验设计时，要预选确定病例的入选标准和淘汰标准，在试验过程中不得随意取舍病例，但对不符合要求的病例允许按淘汰标准予以淘汰；在受试者的选择和治疗上，既要考虑临床试验的科学性要求，还要同时考虑受试者的安全性保护，兼顾科学性和伦理性要求；在检测方法的选择上，既要考虑采用仪器设备的先进性、准确性和精密度，还要考虑各中心所用仪器设备的可及性和可行性。

6.2 对照试验

证实或验证试验药物疗效的临床试验（Ⅱ期和Ⅲ期）往往采取对照试验（comparative study）的设计进行。根据试验药物与对照剂的条件可采取双盲或开放式临床对照试验。

6.2.1 对照试验的含义和目的

在对照试验中，除了试验组，还要设立对照组。试验组采用试验的新药进行治疗，而对照组的病人则给予对照品（control）。对照品可以是已知的有效药物，即阳性对照（active control），也可以是不含活性成分的物质，即安慰剂对照（placebo control）。两组病人的条件要相似，然后比较两个组的治疗效果。

对照试验的目的是比较试验药物与对照品的治疗效果的差别有无统计学显著意义。临床治疗中所获得的疗效可能是由药物引起的，也可能是由其他因素引起的，例如有的病人在住院休息过程中病情即可减轻，有些疾病本身就是自愈性的，有的疗效是安慰剂效应（placebo effect）的结果。此外，还存在霍桑效应（Hawthorne effect），即人们因为成为研究中被关注和观察的对象而在心理和行为上发生改变的倾向。因此，当 A 药与 B 药治疗结果出现差别时，首先要确认这

种差别是药物的药理作用引起的，还是非药物因素引起的。通过对照试验可以排除或扣除非药物因素的影响，即在研究过程中，使那些能够影响试验结果的非药物药理作用的因素在试验组与对照组间处于对等、均衡状态，那么就可以提高判断研究结果的因果关系的可靠性。

6.2.2 安慰剂对照

(1) 安慰剂效应

活性药物经常和安慰剂进行比较。这是因为即使不含活性成分，当安慰剂被给予病人后也可能对病人产生一些相似的疗效，尤其是当医生对病人给予了乐观的暗示时更是如此，这种作用就叫安慰剂效应。英文安慰剂一词“placebo”来自拉丁文“placere”，意思为“to please”。安慰剂在临床上得到了广泛的应用，有时是有意的，但更多情况下是无意的，例如常常以为某些物质，例如补药，会对某些病人有效，实际上仅仅是安慰剂的作用。有人统计，在所有的处方中，使用安慰剂的情况可能占 20%~40%。安慰剂可以做成各种剂型，如片剂、胶囊、注射液等。

病人对安慰剂的反应产生于病人对药品的相信或信任。最近有人认为是安慰剂引起了病人的脑组织产生了活性内啡肽的缘故。安慰剂的作用能被医生开处方时所表现的积极态度所强化，医生的自信态度的确能够暗示病人有望从其所开的“药品”中获益。

安慰剂具有许多主观性疗效，下面列出已得到严格的临床试验证实的例子：

- 在一项研究中，1/3 的哮喘发作可通过注射生理盐水缓解；
- 安慰剂和可待因可抑制咳嗽；
- 安慰剂对 50% 的头痛有效；
- 术后疼痛对安慰剂的反应率为 15%~20%。

甚至安慰剂也可表现出客观性疗效，例如：

- 安慰剂可降低原发性高血压病人的血压；
- 在一项生理试验中，安慰剂注射液提高了运动耐力；
- 一项内窥镜研究表明安慰剂对肠黏液有澄清作用；
- 在一项精神分裂症研究中，安慰剂使循环体液中的中性粒细胞水平升高；
- 在一项促肾上腺皮质激素（ACTH）对焦虑病人的肾上腺皮质的作用研究中，安慰剂使病人的中性粒细胞增多，使淋巴细胞和嗜酸性粒细胞减少。

安慰剂既有治疗效应，也能够引起多种不良反应：

- 抑制中枢神经系统（嗜睡、疲倦、步态不稳、运动迟缓）；
- 刺激中枢神经系统（神经质、激动、运动躁动）；
- 消化道副作用（腹痛、恶心、呕吐、厌食、便秘）；
- 口干。

应当注意的是，安慰剂的颜色、形状、味道、剂型和剂量均可影响受试者对安慰剂的反应。服用地点，例如病房、家里或工作单位，也将影响受试者对安慰剂的反应，并可能得到不同的结果。在研究中对接受安慰剂的病人注意的程度也影响其反应。对其注意程度增加，则反应增强，如护士定时探访老年病人，可改善其病情。

用吗啡研究表明，对许多病人而言，对安慰剂的反应率可达到约35%。许多权威人士认为，安慰剂的反应是能够确定的，因此可发现并从临床试验中扣除。然而，虽然平均意义上35%的病人对安慰剂有反应，但并非每次都相同。实际上有时反应率可能高达75%~80%。

一般来讲，安慰剂的作用随时间延长而降低，因此在长期性研究中应当注意这一情况。

（2）安慰剂对照

安慰剂对照在药物的临床评价中具有下列作用：

- 采用安慰剂对照可以排除安慰剂效应及其他非药物因素，例如疾病本身的自发变化、精神因素在药物治疗中的作用；
- 对市场上尚不存在治疗药物的病种，采用安慰剂对照，使得随机盲法对照试验的设计成为可能；
- 有时，可采用阳性药和安慰剂双重对照试验，有助于阐明试验方法的灵敏性及可靠性，例如当试验结果为阳性药及试验药均与安慰剂相同时，则表明试验方法不灵敏，应重新设计试验。

采用安慰剂对照往往会引发人们对伦理问题的关注。2000 年爱丁堡第 52 届世界医学大会修订的《赫尔辛基宣言》第 23 条明确提出“一种新方法的受益、风险、负担和有效性，均须与现有的预防、诊断和治疗的最佳方法进行比较试验，但这并不排除在目前没有预防、诊断和治疗方法存在的研究中，使用安慰剂或不给予治疗。”如果严格遵守这一条，在绝大部分情况下就排除了安慰剂的使用，除非试验药物所显示的疗效是针对尚不存在治疗药物或其他治疗手段的情况。由于该条内容与一些国家的现行法规的有关要求及制药行业的常规做法有所抵触，因此备受争议。尽管如此，对安慰剂的使用应当慎之又慎，一般仅限于下列情况：

- 尚没有有效药物可对照的试验药物的对照；
- 治疗慢性功能性疾病的药物；
- 轻度疾病，例如重度精神抑郁的治疗，这类病人往往不需要特殊药物治疗；
- 诊断已明确不需要药物治疗的病人，如一再要求药物治疗，也可给予安慰剂；
- 慢性疼痛病人，如证实有安慰剂效应，可在药物治疗间歇给予安慰剂治疗。

此外，在双盲双模拟试验（下文介绍）中要用到安慰剂。

6.2.3 阳性对照

出于因受试者伦理的考虑对采用安慰剂对照的限制，在更多的临

床试验中往往采用已知阳性药品作对照。

必须保证对照的相关性，即要选用正确的药品和合适的剂量。对正在研究的新药剂量和对照药品的选择在开始时往往是很困难的，因为这时虽已从健康志愿者身上得到了药理学和药效学数据，但却对病人的适合剂量不甚了解。在这种情况下，最好先做较小剂量的探索性研究，否则所作的对照比较可能不合理。

选择阳性对照药品一般遵循下列原则：

- 已获准上市且在市场使用了一定时间的药品；
- 疗效和安全性肯定、明确的药品；
- 适应症、作用机制与试验药物相同或相似的药物；
- 优选给药途径和剂型相同的药品，以便设盲；
- 对仿制药品，一般采用原厂被仿制药品作阳性对照，以观测疗效是否优于或不次于被仿制药品。

除了上述对照方法外，有时还用到下列方法：和未治疗组（空白对照）或常规治疗组作对照、自身对照、同一药品不同剂量的对照、历史性对照，即对同种病人不治疗、相同治疗和不同治疗的数据进行比较等。

在开展对照试验时，通常将纳入试验的病人首先通过治疗“准备期”（run in period），其间，仅给予病人安慰剂或不加治疗。这样可以消除任何前面治疗的残余疗效，从而提供病人在摄入试验药物前的基线参照。

6.3 对照试验的设计

当对两种或多种不同药物的治疗效果进行比较时，可分别给予病人其中一种药，也可以在不同的时间分别给予两种或多种药。这是常用的两种试验设计方法，称为平行分组设计（parallel group design）或交叉对照设计（crossover design）。

6.3.1 平行分组设计

在平行分组研究中，入选的病人随机分入两个或多个治疗组的一组，每组分别施予不同的处理。这些处理包括药品的一个或多个剂量、一个或多个对照，例如安慰剂或/和阳性对照。

平行分组设计的一个例子如图 6.1 所示。每一病人分配入两组中的一组，仅摄入一种药物，或 A 或 B。在该种研究中，一组病人接受一种药品的治疗，而另一组病人则接受另一种药品的治疗。

这是最常用的一种试验设计。该方法的优点是：两组间的可比性强；已知或未知的混杂因素可以通过随机分配而均衡；如果严格按照入选和排除标准入选病人更能保证可重复性；该设计方法常与盲法相结合，其结果及结论将更具可靠性和说服力。

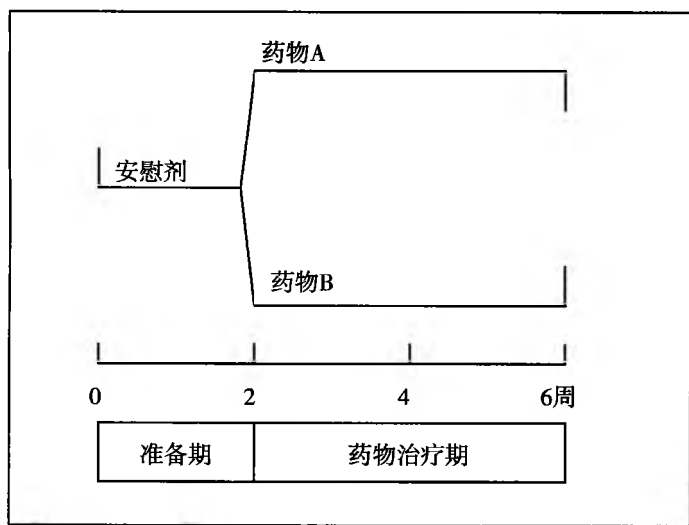


图 6.1 有准备期的平行分组设计示例

平行分组设计一般适用于下列情况：

- 一个疗程可能治愈的疾病；
- 疗程需要较长；
- 后一种药物的效应可能会受第一种药物的影响；
- 有多种治疗需要同时比较时；
- 试验病例来源充足；
- 有足够的研究力量和条件。

平行对照试验最常见的是试验药物 A 与对照药物 B（或安慰剂 P）的比较。也可用于多个治疗组的相互比较，或多个治疗组与一个对照药或安慰剂的比较。还可用来研究药物的相互作用，例如研究 A 和 B 的相互作用时，可分别设 A、B、A+B 和一个安慰剂组 P。

平行对照设计的缺点是两组病人可能具有不平衡的相关因素，有时需要特殊的分组方法，而且所需样本量较大，是交叉设计的 2 倍。为了克服其缺点，有人发展了“匹配配对”（matched pair）设计法。要选择两对病人，其关键因素如年龄、性别、发病时间和严重程度等要相似。然后随机分组，分别给予新药和对照品治疗。该方法的极端情况为入选双胞胎病人。该技术的缺点是在寻找匹配的病人时需要耽误较长的时间。如果能够采用该技术，试验常会很成功。但因为难以操作而很少应用。

6.3.2 交叉对照设计

在交叉对照设计中，要给每一个病人都用两种药物：试验药物 A 和对照药物 B，用过一种再用另一种（图 6.2 和图 6.3）。给药的顺序是随机的，以避免总是先用一种好药或差药而产生的偏倚。

与平行分组设计相比，交叉对照设计既有优点又有缺点。其主要优点一是可作自身比较（within-patient comparison），因此可排除因个体差异对结果的影响；二是可以减少受试病人的数目。但其缺点是受试者参与的时间相应延长，因而会影响到受试者的依从性，失访和早期脱落相对增多。而且人们最大的担心是在第二治疗周期开始时的“基线状态”可能和第一治疗周期起始时的不同。正如古人云：“你不

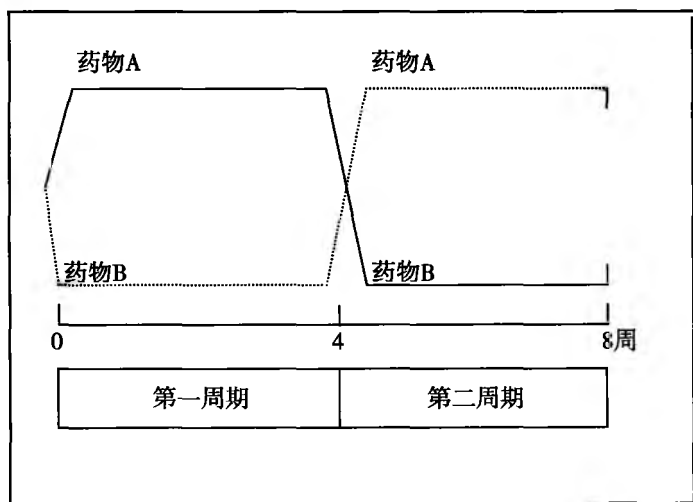


图 6.2 没有准备期和清洗期的交叉对照设计示例

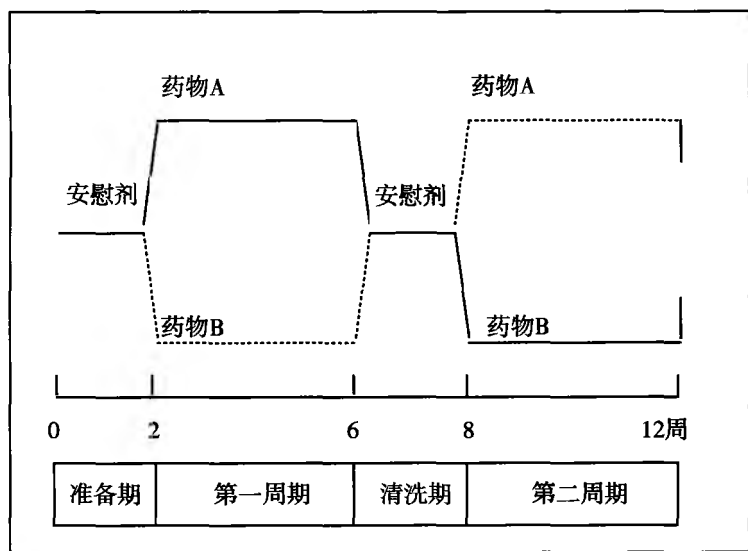


图 6.3 有准备期和清洗期的交叉对照设计示例

可能两次踏进同一条河流”，在经过第一周期的治疗之后，疾病本身可能已发生了变化，或者第一周期的治疗可能会对第二周期的治疗具有延滞效应（carry-over effect）。因此，在两次治疗之间可能有必要有一个“清洗期”（wash-out period），即在一段时间间隔内，仅给病人摄入安慰剂、不给药或者仅摄入能够缓解病人不舒服感觉但无治疗效果的药品。然而，这种做法往往行不通。另外，在较长期的试验中，要担心治疗的多次变换会对病人的病情产生不利影响。所以，交叉对照研究（或病人自身比较）的周期应当尽可能短。

在进行交叉设计时，最重要的是避免延滞效应。因此应当在充分了解疾病和新药的有关知识的基础上有选择地精心设计。所研究的疾病应当是慢性病，而且在稳定期，试验药物的疗效应当在处理期内完全发挥出来，洗脱期也必须足够长（一般是试验药物的5个半衰期），以使药物的作用完全消退。

而且，在使用交叉设计时，还应注意，如果病例失访，对结果的分析 and 解释会变得复杂；此外，由于存在延滞效应，对后续处理期出现的不良事件也往往难以判断是何种处理所致。因此，这种方法也越来越不受欢迎，但比较适合于对慢性病的姑息性治疗以及验证同一药物的两种不同配方的生物等效性。

6.4 随机化

在通常的医疗实践中，是由开处方的医生来确定每个病人用什么药治疗的。但在设有对照的临床试验中，医生仅仅决定某一病人是否满足试验的入选标准，但入选后，病人用什么药或先用什么药，却是按照预定的随机方案随机地分配的。

6.4.1 随机的含义和目的

对照试验中各组病例的分配必须随机化（randomization）。随机化是指在研究中，抽取或分配样本时，每一个受试对象都有完全均等的机会被抽取或分配到某一组，而不受研究者或研究对象主观意愿或

客观上无意识的影响所左右。

随机化的目的在于使所分配的受试对象能够很好地代表其所来源的总体人群，使各治疗组间具有最大程度的可比性，保持其他非处理因素（如年龄、性别、病情轻重、疾病分期等）尽量一致并均衡。

随机化可应用于开放、单盲或双盲设计，最重要的是应用于双盲设计，它是严格的双盲对照设计的必需条件之一。与盲法合用，随机化有助于避免在病例选择和分组时因治疗分配的可预测性产生的偏倚。

可以有多种方式达到随机化的目的，例如掷硬币、查随机数字表、使用计算器（带简单统计功能的）和计算机确定等等。

6.4.2 随机化的方法

(1) 简单随机

简单随机（simple randomization）即在整个研究中心按照受试者入选的先后顺序，根据预定的随机方案分配入试验组或对照组。随机方案通过查阅随机对照表或采用计算器或计算机产生。

例如，分配 A、B 两种药物给 20 人的随机方案如表 6.1 所示：

表 6.1 随机方案实例

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	A	A	B	B	B	A	A	A	B
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
B	B	B	A	A	B	A	A	B	B

该方法简单易行，但可能在同一时段内会出现大多数受试者集中入选同一组别，形成分布不均匀，导致时间性（如季节）差别或其他外在因素影响研究结果，例如可能在某一时段内进入的病情较轻（或较重）的患者入选进了试验组（或对照组）。而且，由于每组人数在研究结束时才相等，如中期终止试验，两组间受试者的数目可能不相等，因此不能做提早或中期分析。

(2) 区组随机

区组随机 (block randomization) 是根据受试者进入研究的时间顺序, 将其分成内含相等例数的若干区组 (block) 或亚组 (sub-group), 然后, 区组内的受试者被随机分配至不同的组别。例如, 在研究 A、B 两种药物时, 在含有 4 个病人的区组内, 2 个得到 A 药物治疗, 2 个得到 B 药物治疗。但每区组内病人的治疗是随机的。分区组的目的在于保证在试验过程中, 几乎相等数目的病人接受了两种不同的治疗, 避免了简单随机的缺点。

(3) 分层随机

区组随机通常保证了得到两种药物治疗的病人数目在整体上相同, 这是保证有效地应用统计学显著性检验的一种条件, 但并不能保证各组病人条件的均匀性 (或可比性)。这样的分组是粗略的, 或者说不分层次的。可采用分层区组随机 (stratification randomization) 来减少由于病情或治疗有关的特定因素 (例如性别、年龄、病情轻重) 在两组中的分配不均匀而引起的不平衡或偏倚。为此, 可先将病人按照某些重要的因素进行分组 (层), 例如, 分为男性和女性组、65 岁以上或以下组、患病超过半年或少于半年组、I 期肿瘤病人或 II 期肿瘤病人等等, 然后再将每层病人随机分配。例如, 如果男性、女性病人可能会对药物有不同的反应, 为了避免男性、女性病人的数目在试验组和对照组中出现不平衡, 如大部分男性集中在试验组而大部分女性集中在对照组, 可分别将男性病人和女性病人在本性别内随机分组, 然后再分别将分入相同组的男性、女性病人合并。

由不同的有关因素产生的层次上的排列组合形成了不同的“亚组”。显然考虑的因素越多, 形成的层次越多, 分组的模式越复杂, 对数据的管理和统计分析就越困难。因此, 应当选择合适分组模式, 并经研究者、申办者和统计人员一致同意。

6.5 盲法试验

为了避免病人和医生在评价治疗结果时的主观因素和偏倚以及安

慰剂效应，以便获得可靠的试验数据，临床试验常常要采用盲法进行。设盲（blinding）是指将试验药物和对照品（安慰剂或阳性对照药）均以密码或代号表示，全部试验过程中对病人和/或研究者均保持未知，并由专人或小组保存密码的内容，除非受试病人发生危急情况或安全需要时，否则直到全部试验结束后才公开密码——破盲（unblinding）或揭盲。为此，在设盲时要将试验药物和对照药品（有效已知药品或安慰剂）在剂型、外观、颜色和味道上保持完全一致。在英文文献中 blinding 有时也会用 masking 这个词代替，尤其是针对眼科治疗药物的试验。

盲法试验常用的有两种：单盲（single blinding）和双盲（double blinding），更严格的对照试验要用到三盲（triple blinding）。在对照药物和试验药物剂型或外观不同时，还要用到双盲双模拟技术（double-dummy technique）。

6.5.1 单盲

单盲是指受试者不知道自己用的是试验药物还是对照品，但研究者却清楚。

单盲的优点是简便易行，但显然存在很大的缺陷，只是为便于研究者的观察，却很难弥补在试验的严格性方面带来的损失。开放试验或单盲试验由于某些不易控制的因素的干扰，常常会得到偏高的阳性率。如给予精神分裂症病人氯丙嗪后的有效率在 23 项单盲法试验中为 60%，而在 12 项双盲法试验中仅为 38%。再如，据统计在文献报告的 72 项抗精神病药品的临床试验中，开放性试验获得的阳性率为 83%，而双盲对比试验阳性率仅为 25%。

6.5.2 双盲

双盲是指受试者和研究者（甚至申办者的监查员和其他涉及该临床研究的人员）都不知道受试者用的什么药。

在双盲试验中，申办者通常会提供给研究者一套随机密封代码，并在试验方案中注明破盲的方法和执行破盲的人员，一旦发生紧急情

况，允许对个别受试者破盲而了解其所接受的治疗，此过程必须在病例报告表上记录并说明理由。虽然现在已经有如“抽彩卷”那样复杂的扣码方式，但把密码密封在信封内仍是最常用的方法。除非绝对需要，研究者绝不可以随便打开随机码。如果密码被打开了，必须立即通知负责试验的监查员，而且这个受试者也必须退出该试验。所有未被打开的密码信封都应在试验结束时送还申办者。

应当说明的是：尽管从理论上讲双盲是可靠的，但是，在实际应用过程中有时也存在一些困难，不能确保“真正”的双盲。例如，有些药物可能会存在一些特殊的臭味，病人服用后可能会和安慰剂区别开来，尽管两者的剂型和颜色、外观做的完全一致。再如，有时物理检查结果（如血液的测量）或化验结果（血糖测定），甚至某些药品的代谢产物在尿液中的颜色可能会给研究人员以启示，从而破坏了双盲的严密性。可见，如何在临床试验中确保双盲的严格性是非常重要的，应在研究计划中预先规定。

6.5.3 三盲

有时，为了进一步改善双盲的效果，也会用到三盲试验。在该种试验中，不仅对受试者和研究者设盲，而且试验的其他有关人员，包括临床试验的监查员、研究助理及统计人员也不清楚治疗组的分配情况。

在三盲试验中，由于统计人员也不清楚设盲的情况，为了进行统计分析，就会涉及两次揭盲的情况。在将所有的临床试验数据输入统计数据库并经过核查，确证准确无误后首先将数据锁定，然后进行第一次揭盲，即首先将所有的病例分为 A、B 两组，但哪一组是试验组，哪一组是对照组并不清楚。然后进行统计分析，待 A 组和 B 组分析数据出来后，再第二次揭盲，即明确 A 和 B 分别代表试验组还是对照组。

相比较而言，单盲比开放试验要好，但最严格的试验还是应当采用双盲或三盲进行。应当指出，尽管开放试验不够严格，但在导向试验或危及生命的疾病患者或罕见的疾病，如狂犬病或医学道德不允许

设盲的情况下仍需采用该方法。

6.5.4 双盲双模拟技术

利用安慰剂可以使以双盲的方式比较两种外观不同或剂型不同的药品的临床试验得以进行。

例如, 假设要比较一种剂型为片剂的药品和另一种剂型为胶囊的药品, 为了使试验按双盲的方式进行, 病人每次服药时, 必须要同时服一片药片和一粒胶囊(图 6.4)。被分配用药片治疗的病人(甲组)每次要服一片活性药片和一粒安慰剂胶囊, 而分配用胶囊治疗的病人(乙组)则每次要服一片安慰剂药片和一粒活性胶囊。

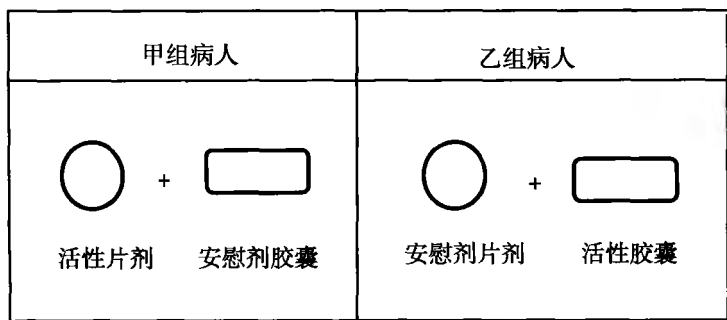


图 6.4 双盲双模拟技术示例

利用该技术可以使病人和研究者均不知道每个病人得到的是何种治疗。该技术常用于对照临床试验中, 称为双盲双模拟技术。

6.5.5 提前破盲

盲法试验一般在试验结束进行统计分析时才揭盲。但是, 为了保障受试者的安全, 在紧急情况下, 例如发生严重不良事件且又不能判断与试验药物是否有关、过量服药、与合并用药产生严重的药物相互作用等, 急需知道服用了何种药物而决定抢救方案时, 需要提前破盲。

因此,在试验开始前,申办者除了保存一套完整的随机密码(盲底)外,应当向研究者提供一套密封的盲底备用。在遇到有受试者发生上述紧急情况时可对该受试者进行紧急破盲。破盲后要及时记录提前破盲的时间、原因和执行破盲的人员(签字),同时尽快通知监查员(申办者)。

需要注意的是,破盲一定是发生了严重的不良事件,但是,如果已确定该严重不良事件与试验药物无关,那么就不一定是属于需要破盲的紧急情况。试验者因个人理由而提前退出试验并不需要破盲,更不能因好奇心或其他原因(例如为了改善试验结果)而提前破盲。

一旦提前破盲,该受试者一般就不应继续参加研究,且其试验数据通常不能用于疗效的评价分析,但是仍要列入安全性分析数据集。对受试者还应做好及时的治疗和保护。

6.6 样本量

物理化学变化往往容易测量,这是因为其结果可严格重复。例如,一段金属棒在每次加热到一定的温度时,测得的膨胀长度总是相同的。另一段同长度的同种金属在加热到相同的温度时,测得的膨胀长度也是相同的。但是生物变化和药品的疗效却并非如此简单。患有同种疾病的不同病人对同种药物治疗的表现可能大不相同,而同一病人在不同时间的表现也可能大相径庭。对药品而言,没有“总是(always)”或“从不(never)”。这就是新药需要正规的临床试验,而且必须在双盲对照的条件下得到足够的样本量(sample size)即病例数的主要原因之一。

临床试验必须有足够的把握度(power)来检测不同治疗间的差异。样本应当足够大,才能够对所提出的问题做出可靠的回答。一个临床试验的样本量的大小是由研究的目的、反映研究目的的研究假设和由此导出的统计检验所确定的。

临床试验样本量必须能够满足药品监督管理部门的法规要求,更要能够满足统计学的要求。

我国《药品注册管理办法》规定了化学药各期临床的最低病例数，分别为：Ⅰ期，20~30 例；Ⅱ期，不少于 100 例；Ⅲ期，不少于 300 例（试验组）；Ⅳ期，不少于 2000 例。但对避孕新药有特殊的要求。生物制品的试验组的病例数为：Ⅰ期，20~30 例；Ⅱ期，100~500 例；Ⅲ期，200~1000 例（请参见该办法）。

法规要求的病例数可以讲是最低病例数，但仅仅满足法规要求是不够的，因此需要采用统计学方法确定。具体方法请参见本书第 15 章或生物统计学专著。

确切地讲，临床试验的样本量应当指完成试验后的样本数目，而不是进入试验的病例数。在制订研究计划时必须考虑到入选和完成的病例数之间可能存在较大的差异及试验过程中病例可能脱落的情况。

6.7 受试者的选择

药物临床试验作为一种人体试验，必须有受试者的参与。在Ⅰ期临床试验中受试者一般是健康志愿者，但也有例外，例如抗肿瘤药物，由于其高毒性，从伦理学角度来讲要考虑采用肿瘤患者。但以后的Ⅱ~Ⅳ期临床试验，一般要采用相应治疗目标的患者。

在选择受试者时，必须从两个角度去考虑：一是科学性，即入选的病例要满足临床研究的要求，能够较好地代表将来要用药的靶向人群；二是伦理的角度，例如，除非专门针对儿童和老年病人的药物，在各期临床试验中往往要排除儿童和老年人，因为这些患者的肝肾功能发育不全或退化会给他们带来更大的风险；再如Ⅰ~Ⅲ期试验中也往往排除育龄期的妇女，以防对将来的胎儿产生影响。

在临床试验方案开始阶段纳入病人时，应当同时考虑入选标准（inclusive criteria）和排除标准（exclusive criteria），在试验过程中会涉及脱落标准（withdrawal criteria）、在试验结束进行统计分析时需要用到剔除标准（eliminate criteria）。对这些标准，在试验方案中应当预先做出明确的规定。

6.7.1 入选标准

入选标准是指进入临床试验的受试者必须完全满足的条件。入选标准一般列出一个清单来描述研究人群的特定参数,包括年龄范围、性别、特别检查或实验室结果、诊断、允许的前期治疗以及对器官功能的要求等。此外,受试者自愿参与并签署知情同意书往往是入选标准中的一条必要内容。

入选标准必须预先在试验方案中做出规定并在纳入病人时严格遵循,因为研究结果与研究人群密切相关,如果研究无法在其他人群中重现,将限制研究结果的推广。漠视或偏离入选标准就意味着违背试验方案。

制订入选标准时应考虑到研究阶段、研究适应症以及对已有非临床和临床研究情况的了解。在早期试验中受试者的组群变异可以用严格的筛选标准限制在狭小的范围内,但当药物研究向前推进时,受试者的人群应扩大,以能反映出目标人群的特性。

除抗癌药物等特殊药物外,I期临床试验只选择健康受试者。在其他各期的试验中,最可能受益或出现假设结果的病人是当然的候选人。一般要求进入试验的受试者应得到相应“金标准”方法的确诊。

应根据研究目的确定入选标准,要考虑适应症范围及确定依据,选择公认的诊断标准(“金标准”),注意疾病的严重程度和病程、病史特征、体格检查的评分值、各项实验室检查的结果、既往治疗情况、可能影响预后的因素、年龄、性别、体重、种族等。

在入选病人时,应由研究者或其助手根据入选标准对候选病人或健康志愿者进行逐项评估,并填写入选标准清单。评估时,组织样本的病理学证据、实验室检查或影像学基线检查数据必须在方案规定的时间内完成者才有效。例如,如果入选时胸部CT基线扫描必须在进入试验的前4周内完成,则扫描的日期就不能在进入试验的5周前,否则就需要重新进行CT扫描和判断。填写完入选清单后,应由主要研究者签字,确认患者或健康志愿者符合入选标准。

表6.2为入选标准清单示例。

表 6.2 入选标准清单示例

机构代码	受试者识别号	随访类型	随访日期 (月/日/年)
			___/___/___

问题 1~10 的答案全部为“是”的受试者才符合入选标准

标准 4~8 可以用进入试验前 4 周内的实验室检查结果评价

	标准	是	否
1	受试者为男性, 活组织检查证实为局限性前列腺炎并准备进行根治性前列腺切除术	☐	☐
2	受试者年龄 ≥ 18 岁	☐	☐
3	体力状态 (ECOG) 评分 ≤ 2 , 卡氏 (Karnofsky) 生活质量评分 $\geq 60\%$	☐	☐
4	白细胞 ≥ 3000 个/ μL	☐	☐
5	血小板 $\geq 100\,000$ 个/ μL	☐	☐
6	总胆红素在正常范围内	☐	☐
7	AST (SGOT) /ALT (SGPT) $\leq$ 正常值高限的 2.5 倍内	☐	☐
8	肌酐在正常范围内	☐	☐
9	受试者同意在进入试验前或试验期间使用适当的避孕措施 (禁欲或避孕)	☐	☐
10	受试者拥有理解知情同意书的能力并愿意签署	☐	☐
主要研究者签字: _____		日期: _____	

6.7.2 排除标准

排除标准是指候选人不应被纳入临床试验的判断条件。候选人即使已完全满足了入选标准, 只要符合排除标准中的任何一条就不能进入试验。

制订排除标准一般考虑下列因素:

- 同时患有其他病、症或并发症者需要同时服用治疗其他疾病的药物, 如参加即增加了患者的风险, 又因存在混杂因素, 影响试验结果的判断, 因此应予以排除。
- 已接受有关治疗, 可能影响效应指标观察者, 应当排除。

- 伴有影响效应指标观察、判断的其他生理或病理状况，例如月经周期，心、肝、肾损伤而影响药物的体内代谢者。除非特别需要，一般有心、肝、肾等器质性病变者应排除在外。
- 某些特殊人群，如入选则可能有悖伦理，并增加其风险者，例如孕妇、婴幼儿、儿童、老人、危重或晚期病人等应排除在外。
- 临床试验中需要做某些特殊检查或处理，可能会额外增加某些患者的风险，例如需服造影剂，而对造影剂过敏的患者就应当排除。
- 不愿签订知情同意书、依从性差或可能退出者（例如经常出差、临近出国、行动不便等）也应排除。

作为一个基本的原则，受试者不应同时参加一个以上的临床试验。如有例外，没有经过足以确保安全性和避免延期效应的脱离治疗期的受试者不得重复进入临床试验。

育龄妇女在参加临床试验时通常应采取高度有效的避孕措施。对男性志愿者也应考虑试验用药物对其性伴或后代的潜在危害。如存在，例如涉及致突变性或生殖毒性的药物，在试验中也应提供适当的避孕措施。

表 6.3 为排除标准清单示例。

应当强调的是：诊断标准、入选标准和排除标准是确定合格受试者对象时互为补充、不可分割的条件。研究者必须严格遵循这些标准，才能避免选择性偏倚的产生，同时降低受试者的风险。

6.7.3 脱落标准

脱落标准是指已进入临床试验的受试者应中止或退出临床试验的条件。例如在试验中出现重要器官功能异常、药物过敏反应、依从性差、病情加重或出现严重不良反应需要停止试验药物治疗或采用其他治疗方法治疗者，应退出试验。

受试者在临床试验结束前的任何时刻撤回知情同意书，均可视为退出研究。病人主动退出的原因可能是因为对疗效不满意、不能耐受不良反应，或希望采取其他治疗方法，也可能无任何理由的退出。无

表 6.3 排除标准清单示例

机构代码	受试者识别号	随访类型	随访日期 (月/日/年)
_____	_____	_____	___/___/____

问题 1~10 的任一答案为“是”的受试者不能参加本临床试验

	标准	是	否
1	本研究开始前参加过其他临床试验	☐	☐
2	正在服用或本试验开始前 2 周内曾经服用过 MAO 抑制剂 (如优降宁、苯乙肼等)	☐	☐
3	24 小时内用过×××类镇痛药或 5 日内用过×××	☐	☐
4	癌痛骨转移患者, 近 4 周内接受过同位素放疗或双磷酸盐类药物治疗	☐	☐
5	有胆道疾病	☐	☐
6	有心脏疾患 (即 II 级或 II 级以上心功能)	☐	☐
7	血压高于正常值	☐	☐
8	肝、肾功能明显异常 (即指标高于正常值 1 倍以上)	☐	☐
9	脑部疾病, 判断能力异常	☐	☐
10	××药耐受、过敏, 或曾因不良反应停药	☐	☐
11	药物及酒精滥用	☐	☐
12	孕妇或哺乳期妇女	☐	☐
主要研究者签字: _____ 日期: _____			

论如何, 医生应尽可能了解其退出的原因, 并做好记录, 同时注意对这些病人在一定时间内做进一步的观察、治疗和护理, 保护其退出试验后的安全。在病情加重、发生严重不良事件需要紧急破盲时, 或发生其他医生认为病人须退出临床试验的情形时, 研究者必须填写中止或退出试验的原因记录并对脱落病人采取必要的治疗和护理措施。

6.7.4 剔除标准

在做统计分析时,有些病例不应列入,例如试验中纳入了不符合入选标准的受试者;未用药或用药极少($<10\%$)即退出了试验的受试者,即不列入疗效分析中,但后者因药品不良反应而退出者应纳入安全性评价的分析中。

6.8 多中心试验

多中心试验(multi-center trial)是指由多位研究者按照同一试验方案在不同研究地点或机构同时进行一种药品的临床试验。各中心同时开始,同时结束试验。目的是尽快收集数据,经统一进行统计分析后作出试验报告。

多中心试验的优点是:可以加快受试者入选的速度,在较短的时间内收集足够量的受试者,缩短临床试验的时间;同时可以保证收集的资料更具有代表性,增加试验结论的广泛性和可靠性;此外,由于更多研究机构和研究者参与研究,因此有利于集思广益、扬长避短,提高临床试验的设计、开展和解释结果的水平。

多中心试验的缺点是:对试验实施标准化的要求较高,在人员安排及实施设备等方面更复杂,各中心就试验方案达成一致意见往往比较困难。

实际上,绝大多数的临床试验都是在一个以上的研究机构完成的,因此绝大多数临床试验都是多中心试验。在我国,一项新药的临床研究通常要在三个以上的中心(均应为具有药物临床试验机构资格者)同时进行。

多中心试验应有一位主要研究者总负责,并作为各中心间的协调人。由于多中心试验比单中心试验在组织进行方面更为复杂,在计划和实施多中心试验时应注意以下问题:

- 试验方案及其附件草案应经各中心的主要研究者共同讨论后制订，经申办者同意，负责单位的伦理委员会批准后执行；
- 在临床试验开始时及进行的中期组织研究者会议，讨论试验注意事项并及时解决出现的问题；
- 各个中心应同期进行临床试验；
- 在各个中心全面实行随机化方案；
- 保证在不同的中心以相同的程序管理试验用药，包括分发和储藏；
- 根据同一试验方案培训参加该试验的研究者；
- 建立标准化的评价方法，试验中所用的实验室和临床评价方法均有质量控制；
- 数据资料应集中管理与分析，建立数据与查询程序；
- 保证各中心研究者遵从试验方案，包括在违背方案时要终止其参加试验；
- 要充分发挥监查员的职能；
- 临床试验结束后，共同起草总结报告，召开总结会议。

多中心试验根据参加试验的中心数目和试验的要求及对试验用药的了解程度，要成立一个管理系统，包括应建立协调委员会，负责整个试验的进程，并要和药品监督管理部门保持联系。

6.9 基线和终点

一项临床试验一般分为筛选期（filtration period）、准备期（run-in period）或基线期（baseline period）及药物治疗期（treatment period）或试验期。

在筛选期，应严格按照试验方案中规定的病例入选标准和排除标准筛选病例。

准备期是为了使病人的症状和各种生理生化指标达到药品治疗前的基线状态。在准备期，一般不给病人施与治疗或者仅给予安慰剂治疗，如已用了其他药品治疗，要暂时停药，以消除该药品对试验结果

的干扰。对自身交叉设计来说,也可将前一药品治疗期结束后的清洗期视为后一治疗期的准备期。

基线测定是指获取各项重要指标的测定值,以便确定在试验开始前各组间的可比性,同时便于治疗前后各指标的对比。对此应当给予足够的重视和周密的安排。对于重要的指标(如降糖药的血糖或治疗血液病药物的外周血象 WBC 等)必须平行测定三次,然后取平均值作为给药后对比的依据。基线指标测定后应立即开始治疗期,否则应当重新测定。

治疗期内要选择好终点(endpoint)。如果为评价药品的安全性,终点应选择出现在重要不良反应或不易耐受的不良反应时;如果为评价药品的疗效,则应选择有关的药理、化验或临床指标作为终点指标。

6.10 给药方案

在给药剂型和途径确定后,给药方案直接影响药品的疗效。给药方案包括给药的剂量、间隔和持续的时间。

剂量一般可分为固定剂量和可变剂量。在对药物有充分的了解时,例如在进行Ⅳ期临床试验时,可选择固定剂量。但对初步评价新药的临床试验来说,由于一般缺少新药的剂量与疗效关系方面的知识,因此多选择可变剂量,通过对不同剂量的结果的比较来发现药品的疗效和最佳剂量。通常的做法是,在试验开始阶段先测定病人的最大耐受剂量,然后观察该耐受剂量或较低剂量时的药效,在观测到药效时,再逐渐降低试验剂量,最后找出适宜的最佳剂量。剂量应当用 mg/kg 或 mg/m^2 表示,而不用 mg/人 表示。在肾功能不全时则应用肌酐清除率表示。有时,还应分别制订冲击剂量和维持剂量。

给药间隔要明确,只注明每天几次是不够的,应该说明具体间隔几小时,否则难以控制。

6.11 剂量-反应关系

剂量-反应关系 (dose-reaction relationship) 是指药物剂量 (或血药浓度) 和临床反应 (包括药效和不良反应) 间的关系。研究剂量-反应关系可确认新药的疗效, 并有利于设计最佳的用药方案, 从而为病人有效而安全地用药提供指导作用。剂量-反应研究在个体间存在明显的药物代谢差异和药物相互作用时, 尤为重要。近年来, 国际上已有越来越多国家的药品监管部门要求在注册新药时提交剂量-反应关系的资料。我国的研究者对此也应当给予足够的重视。

剂量-反应研究的设计方法有以下几种: 平行分组 (parallel group)、交叉设计 (crossover)、强制滴定 (forced titration) 和随意滴定 (optional titration) 等。

6.11.1 平行分组

即设计几个随机平行的固定剂量组进行某一药品的剂量-反应研究。这是最常用的也容易成功的方法, 可适用于临床反应终点或不良反应为延迟的持续的或不可逆的试验, 如卒中或心肌梗死的预防、支气管哮喘的预防、关节炎的治疗、肿瘤病人的存活、抑郁症的治疗等。此处的剂量是指最终剂量或维持剂量, 病人可以直接进入该剂量组, 也可以按照计划逐步调整至该剂量。最终剂量应持续足够的时间, 以便于结果的比较。

该种设计可以不设置对照组, 因为如能获得正斜率的剂量-反应曲线, 那么即使没有安慰剂也足以证明该药的有效性。但如果要得到有效的绝对值, 则需要安慰剂对照。如设阳性药品对照, 可用于评价试验设计的灵敏度和有效性。该设计得到的是群体资料, 而非个体资料。

6.11.2 交叉设计

即采用不同剂量的药品进行随机多次的交叉试验。这种设计仅适

用于药效产生迅速，且停药后迅速恢复至基线水平的药品。其优点是每个病人接受几个不同水平的剂量试验，因此可获得个体的剂量-反应曲线，当然也可以获得群体资料，且所需病例数较少。

6.11.3 强制滴定

该设计在概念和局限性上与交叉设计类似，每个病人都接受一组逐渐增加（滴定）的剂量。不同的是，各试验剂量的顺序安排是预先指定的而不是随机的。

6.11.4 随意滴定

在该设计中受试病人按照试验计划中固定的剂量设定规则滴定剂量直至达到明确的终点为止。这种设计仅适用于临床反应迅速且可逆的情况。该项设计中必须设同期安慰剂对照，以排除疾病自发的变化及研究者主观期望的影响。

6.12 依从性

依从性（compliance 或 obedience）是指受试者或研究者对试验方案的遵循程度。受试者和研究者的依从性好坏直接关系到临床试验结果的可靠程度，因此必须加以控制。

6.12.1 受试者的依从性

受试者的依从性主要指受试者是否按试验方案的要求用药、是否按要求接受随访。一般来讲，住院病人的依从性较好控制，但门诊病人的依从性往往不易掌握。较重病人和老年病人的依从性较好，而较轻病人和年轻病人的依从性较差。

（1）对受试者依从性的监测

为了保证临床试验结果的可靠，必须对病人的依从性进行监测。监测方法分直接和间接两种：

- 直接方法

- 受试者在研究者直接观察下用药；
- 采用生物学标志，如进行血或尿药浓度监测，安慰剂的依从性监测也可以采用加入无害的非活性标记物；
- 药理学和生理效应的直接计数；
- 包装药品的直接计数等。

- 间接方法

- 定期询问病人的用药情况；
- 计数发给病人的药品消耗量，有的国外药厂为此设计了一种具有电子或机械计数器的药瓶；
- 检查药房的发药量等。

(2) 提高受试者依从性的方法

- 在进行知情同意时，向病人解释清楚有关试验的详细情况，使其对风险和受益有足够的了解，也清楚应当在哪些方面给予配合；
- 耐心、详细地向病人解释用药方法及注意事项，避免病人，特别是老年或低文化水平的病人因不清楚用药方法而带来的低依从性；
- 强调坚持用药的重要性；
- 提高医护质量，增加病人对医护人员的信任感；
- 在上一次随访时预约下次随访时间、提前用电话或信件提示、及时联系失约者以提高随访率；
- 提供方便措施，如在药品包装上加印提示性语言或标志。

国外公司常采用一种简便易行的方法提高和监测受试者的依从性，尤其对门诊受试者适用。例如将胶囊或片剂的水泡眼包装板印刷成如图 6.5 所示样式，上面将病人某周、某天服用的药品放在一栏中。请病人每服一次药片或胶囊后，直接在水泡眼的下面填写服用时间。这既可以提醒受试者按时服药，又方便研究者的计数。每次随访时将此包装交给研究者过目并作记录。

第2周	早饭后	午饭后	晚饭后
第1天			
2002年 3月8日	服药时间: 8 时 25分	服药时间: 12时 28分	服药时间: 18 时 40分
第2天	○○○ 服药时间: __ 时 __分	○○○ 服药时间: __ 时 __分	○○○ 服药时间: __ 时 __分
第3天	○○○ 服药时间: __ 时 __分	○○○ 服药时间: __ 时 __分	○○○ 服药时间: __ 时 __分
第4天	○○○ 服药时间: __ 时 __分	○○○ 服药时间: __ 时 __分	○○○ 服药时间: __ 时 __分
第5天	○○○ 服药时间: __ 时 __分	○○○ 服药时间: __ 时 __分	○○○ 服药时间: __ 时 __分
第6天	○○○ 服药时间: __ 时 __分	○○○ 服药时间: __ 时 __分	○○○ 服药时间: __ 时 __分
第7天	○○○ 服药时间: __ 时 __分	○○○ 服药时间: __ 时 __分	○○○ 服药时间: __ 时 __分

注：第一天已服药

图 6.5 提高病人依从性的药品包装范例

6.12.2 研究人员的依从性

研究人员的依从性 (compliance) 则是指研究人员严格执行试验方案、SOPs 及 GCP 的程度。按照 GCP 的要求, 可通过加强培训, 增加研究人员对 GCP 和试验方案的熟悉程度, 增强各有关人员尽职尽责的自觉性, 并通过申办者、监查员和药品监督管理部门的检查或稽查进行监控来提高。这是本书的主题, 在后续的各章中将反复讨论。

临床试验中疗效和安全性的评价

临床试验资料的分析与评价，应当以试验设计合理、操作规范、数据可靠为前提。因此，临床试验资料的评价包含两个方面：一方面是对临床试验的科学性和可靠性进行评价；另一方面是对药品的疗效和安全性进行评价。药物疗效和安全性的评价是临床试验的主要目的，而临床试验的科学性和可靠性是药物疗效和安全性评价的基础。在临床试验资料评价过程中，合理地利用统计学方法，充分分析试验提供的信息是非常重要的。

疗效评价包括主要观测指标评价和综合疗效评价。安全性考察包括生命体征、体液生化指标等实验室检查指标、影像学检查指标以及不良反应。本章将介绍疗效和安全性的评价及相关内容。

7.1 疗效的评价

疗效可通过比较病人治疗前后病情的变化来评价。在治疗进行过程中也可评价，以确定病人病情改善的程度和速度。

有许多确定病人病情改善或恶化的方法。这些方法中许多为主观性的，如各种问卷法或量表法，而有些则是客观性的指标，如用仪器设备测量体温、血压、心率、呼气流量等，然后以具体的数值记录下来。客观指标更适合表明基线（治疗前）与治疗后的差异，而主观性的指标结果在解释时往往有更大的随意性。因此应当尽可能地使主观指标通过改善评估方法进行客观地表述，如采用精心设计的量表或标

尺法等。

最通用的量表为哈密顿抑郁症量表。用该量表可以评估病人抑郁症的严重程度。医生通过询问病人许多有关他们的感觉和所经历症状的问题，然后给每个问题的答案按照程度打分，最后将每一问题的分数累加得到总分，将治疗前后的总分进行比较就可以得出病人的疗效如何的结论。现在有许多类似的量表，可以对不同的病症进行评价。

量表常常采用四分制或五分制。例如，在评价病人的疼痛程度时，可请病人将其疼痛分为无、微、中等或严重四级。也可以再加一级，如非常严重，以使描述更为精确，如图 7.1 所示。

疼痛程度： ☐ 无 ☐ 微 ☐ 中等 ☐ 严重 ☐ 非常严重

图 7.1 量表打分示例

另一种量表的例子是直观类比打分法（visual analogue scale, VAS）或标尺法。一般用 100 mm 长的一条线的一端代表某种症状的极端情况，例如，如果要想评价病人的睡眠情况，可以在线条的最左端标注“一点没睡”，而在线条的最右端标注“经历过的最好睡眠”（图 7.2）。在询问病人前一天晚上的睡眠状况时，可请其在该线条上标注记号来代表其睡眠情况。然后度量从最左端到病人所标记位置的距离就可以记录下来作为该病人的睡眠情况。可以看出，直观类比打分法是一种主观感觉定量化的方法。同样，对病人疼痛程度的评价也可以采用类似的方法，将会得到比图 7.1 所示方法更精确的结果。

采用客观性的临床和实验室检查指标，当然更能反映疗效的量的变化。但是，检查项目的设置要与试验目的相关，数量并不是越多越好，特别是创伤性的检查。同时还要考虑费用问题。在选择检查项目时，应考虑如下几点：

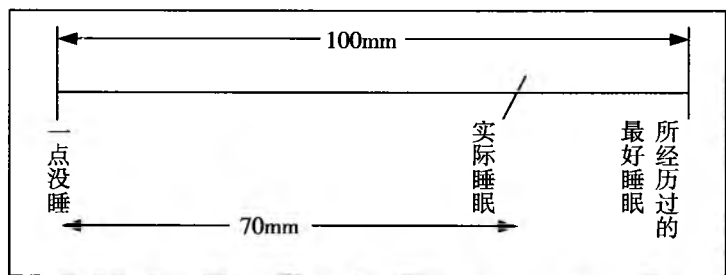


图 7.2 直观类比打分法示例

- 关联性：与试验的目的相一致；
- 普遍性：能观测所有受试者的变化；
- 准确性：观测值与真实值接近的程度高；
- 精确性：能无偏倚地反映各种现象，且多次观测结果的重复性好；
- 灵敏性：能够反映受试者最小的变化；
- 依从性：受试者和医务人员乐于接受等。

可以用一项重要指标，如治愈率作为疗效判断标准，或采用几项指标反映疗效，如生存率、复发率、转移率等。也可采用多因素分析对结果进行判断。还可以综合多项指标，如症状、体征、实验室检查、病因学指标等形成一项最终的疗效评价结果，如痊愈（cure）、显效（excellent）、好转（improvement）或无效（failure）。任何标准都应当科学合理，使新药审评人员能够接受。

不管选择什么方法来评价疗效，都要谨慎从事，确保所采用方法的可靠性和有效性，更重要的是适合表示治疗前后的差别。许多常规的临床评价指标仅仅适于诊断疾病，但用来评估病人的病情变化却不够精确和可靠。统计人员最好尽早介入临床试验的设计以便选择最合适的评价方法。

在评价疗效时的一个混淆性因素是安慰剂效应。在开发新药时，重要的是要证明用活性药品治疗比用安慰剂治疗更有效。要得到这一点并不容易，许多化合物因此而流产。同样重要的是比较新药与已有

药品，包括在市场一线使用的药品的疗效。这是药品审批部门和医生尤为关注的问题。

7.2 结果指标

临床试验的结果 (outcome) 是指受试者在药物干预的作用下所发生的有临床意义的临床事件和相关指标的变化。结果指标 (outcome measurement) 是受试因素作用于受试者对象所呈现的效应，因此也称效应指标。结果指标有时也称为终点指标 (endpoint criteria)，即研究终点时所应用的测量指标或标准。

临床试验的结论主要是从结果指标的数据分析推导出来的。因此，一项研究的结果指标如何选择和确定、具有什么特点，就成为评价该项研究结论的真实性和价值大小的重要方面。

7.2.1 主要结果指标和次要结果指标

通常将疗效结果指标分为两类，即主要结果指标 (primary outcome) 和次要结果指标 (secondary outcome)。

主要结果指标是指那些最重要和主要的、对病人影响最大，病人最关心、最希望避免的临床事件，例如死亡、急性心肌梗死、心衰加重、重要器官损害、疾病的复发等。随着医学模式的变化，综合评价病人的主观感受、功能状态、生存质量的指标也越来越多地得到了应用。

次要结果指标是指那些较重要，可用来支持主要结果指标的数据。它们能够反映干预所引起的主要指标的变化，并在一定的条件下可替代主要结果指标。包括生物学指标、体征和实验室监测指标，例如血脂、血糖、血压的升高等。

7.2.2 替代指标的选择

临床试验往往周期长、费用高，特别是采用生存率等远期疗效为结果的试验。为此常有人用一些生化测定指标或近期疗效等次要指标

“替代”主要指标。在选用替代指标（surrogate measurement）时，必须满足下列条件：

- 与原设计项目高度相关，能真实、客观地反映试验结果；
- 能准确测量；
- 可行性好，无需增加太多的样本及成本；
- 其结果能够得到同行专家及新药审评部门的接受。

但是，在对具体疾病的疗效评价时，如何确定次要结果指标与主指标的相关性、次要指标对疗效的价值，能否替代主要指标却并非易事。因此在选择替代指标时必须持非常慎重的态度。同一药物的临床试验，选择不同的结果指标甚至可能会得出截然不同的有效或无效的结果。所以，应当对所选择的疗效指标的有效性和可信性进行验证。

7.2.3 疗效判断的综合性

许多疾病往往表现出机体的功能、代谢、组织结构等多方面的综合改变，其治疗药物的反应也可能是多方面的，因此评价药物疗效的指标或标准也应当是能综合性的。例如，对于乙型肝炎的疗效评定指标，应当包括病毒标志物、免疫功能、肝功能、自觉症状、体征以及肝组织活体检查等。应当避免以单纯的试验检验指标、体征等代替主要指标。

7.2.4 提高结果指标观测的客观性

临床试验实施过程中，在选择了合理的结果指标之后，提高研究人员对指标观测、测量的准确性和可靠性就成为客观评价试验结果的关键。应当对观测、测量的方法、手段做出具体的规定，执行标准操作规程，减少不同操作人员的随意性，以避免各种偏倚的发生。

7.3 安全性的评价

安全性指标的确定和评价是临床试验的重要组成部分。安全性评价指标包括临床表现和实验室检查两大方面。最常见的安全性的评价内容为记录生命体征、血或尿化验数据以及不良事件。

生命体征包括常规的血压、心率、体温和体重的测量；用药后对这些参数的影响是重要的安全性数据。

实验室化验可以确定身体的主要脏器，尤其是肝、心和肾功能如何。血液中的各种酶和其他物质水平的升高或降低可以对新药所引起的不良作用提供灵敏且早期的信息，并对病人的整体病情提供临床信息。

不良事件是对药品耐受性的最可靠的表现，在下一节将详细讨论。

保护病人是很重要的，在临床试验中对安全性的评价数据必须证实新的活性化合物具有的不良反应是可耐受的，尤其在与市场已有药品比较时更是如此。

7.4 不良事件和不良反应

7.4.1 不良事件和不良反应的定义

不良事件（adverse event, AE）是指患者或受试者在应用一种药物后发生的任何不良非预期医学事件或体验，不论这些事件或体验与这一治疗是否有因果关系。例如受试者服药一小时后在回家的路上摔倒，即为不良事件。不良事件可以是任何无益或非预期的体征（包括实验室异常发现）、症状或在药物使用期间伴随发生的暂时性疾病，无论这些情况是否与药物有关。

当一种不良事件经评价，有理由认为与所研究的药品有关时，就称为药品不良反应（adverse drug reaction, ADR）。例如上述摔倒的病人如果是因为服药导致的头晕而引起的，则为不良反应。对不良事

件进行记录是药品安全性和治疗耐受性度量的一个重要方面。

应当说明的是，对于上市的药品，其药物不良反应有一个被广泛接受的定义（见 WHO 498 号技术报告，1972）：“当药物用于人类预防、诊断、治疗疾病或改变生理功能时，在正常剂量下出现的有害的或非期望的反应。”但是，对于一种新药或一种药品的新用法，在获批准前，尤其是在剂量尚未建立时与任何剂量的药物有关的有害且非期望的反应都应当视为药物不良反应。

7.4.2 不良事件与药物因果关系的判断

在所有的临床试验中，都要求研究者评价任何不良事件与试验药物的因果关系。常用四个概念描述不良事件与治疗的关系，即肯定有关、很可能有关、可能有关、不可能有关。我国曾采用五级评定标准，即在“可能有关”与“不可能有关”间增加了“可疑有关”。而 WHO 乌普萨拉 ADR 监测中心的指南（The Uppsala Monitoring Centre, Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting up and Running a Pharmacovigilance Center）则推荐采用六级评定标准：

- 肯定（certain）：是指服药后在可信的合理时间内发生的，且不能用并发症、其他药物或化学物质解释，且对撤药有合理的临床反应；
- 很可能（probable/ likely）：是与服药时间存在合理的时间顺序的临床事件（包括实验室检查异常），不大可能是并发症、其他药物或化学物质引起，且对撤药有合理的临床反应；
- 可能（possible）：是与服药时间存在合理的时间顺序的临床事件（包括实验室检查异常），但也能够用并发症、其他药物或化学物质解释，缺乏或不清楚撤药后的信息；
- 不太可能（unlikely）：是与服药时间存在暂时的时间顺序，但因果关系可能性不大的临床事件（包括实验室检查异常），可以很好地用其他药物或化学物质以及潜在的疾病解释；

- 未评价 (conditional/ unclassified): 是作为不良反应报告的临床事件 (包括实验室检查异常), 但要作适当评价尚需更多的数据, 或额外的数据正在实验中。
- 无法评价 (unassessable/unclassifiable): 是建议作为不良反应报告, 但因为信息不足或互相矛盾而无法做出评价, 且其信息也不能补充或证实。

对不良事件因果关系的评估在许多情况下是武断的, 往往取决于研究者运用其临床判断能力和对试验药物的了解程度。但一般可从从以下几方面进行综合分析:

- 用药与出现不良事件的时间关系及是否具有量效关系;
- 是否属已知的药物反应类型;
- 停药或减量后不良事件是否缓解或消失;
- 在严密观察并确保安全的情况下, 重复试验时, 不良事件是否再次出现;
- 不良事件是否可用合并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释。

表 7.1 列出了不良反应与药物的相关性的判断标准。

表 7.1 不良反应与药物的相关性

情 况	肯 定	很可 能	可 能	不太 可能	不可 能
用药和 ADE 出现时间存在合理的先后关系	+	+	+	+	+
ADE 属已知的药物 ADR 类型	+	+	+	-	-
停药或减量后不良事件缓解或消失	+	+	±	±	-
再用药时复现	+	?	?	?	-
可用合并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释	-	-	±	±	+

说明: + 表示肯定; - 表示否定; ± 表示皆有可能; ? 表示情况不明

加拿大临床流行病学者 Sackett DL 等推荐的 C. A. Naranjo 提出的药物不良反应相关性评分标准 (Sackett DL, et al. Clinical Epidemiol-

gy. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1991: 297 - 299) 综合考虑了多方面证据, 提高了判断的可靠性。该标准如表 7.2 所示。

表 7.2 Naranjo 不良反应与药物的相关性评分标准

项 目	是	否	不清楚
1. 该结论在既往是否有结论性报告?	+1	0	0
2. 该反应是否在应用可疑药物后发生?	+2	-1	0
3. 当停药或给予特定的拮抗药品后, 该反应是否获得改善?	+1	0	0
4. 再次给药时该反应是否再次出现?	+2	-1	0
5. 是否有其他原因可以单独引起该反应?	-1	+2	0
6. 给予安慰剂后该反应是否再次出现?	-1	+1	0
7. 在血液或其他体液内是否可检测到引起毒性的该药浓度?	+1	0	0
8. 当药物剂量增加或减少时是否该反应也加重或减轻?	+1	0	0
9. 当患者在过去暴露于相同或类似药物时是否有类似的反应?	+1	0	0
10. 该不良事件是否由任何客观的证据所证实?	+1	0	0

结果判断: 肯定: ≥ 9 分; 很可能: 5~8 分; 可能: 1~4 分; 可疑: ≤ 0 分

7.4.3 严重不良事件和严重不良反应

在临床研究过程中, 有些不良事件在怀疑与药物有关时, 足以导致药物开发过程的重要改变, 例如需要中止或停止临床试验, 需要改变剂量、给药人群、增加必要的监测措施或修改知情同意书, 特别是那些严重威胁生命和功能的反应。对这些反应应当迅速向药品监督管理部门报告。因此有必要将这些不良事件与普通 (或轻微) 不良事件区分开来。

严重不良事件 (serious adverse event, SAE) 是指下列不良事件:

- 导致死亡;
- 危及生命;
- 需住院治疗或延长住院时间;
- 导致持续的或严重的残疾或功能不全;
- 先天性畸形或出生缺陷。

此外,有些情况下,发生肿瘤、妊娠或超量用药及其他明显的治疗事故等也被视为严重不良事件。

在上述严重不良事件定义中,危及生命是指病人发生的不良事件会很快导致病人死亡,但不包括不良事件进一步加重后可能导致病人死亡的不良事件。

需住院或住院时间延长不包括:患者在进入试验前已安排住院治疗,而不是因新的不良反应的出现;根据试验方案需要住院为常规检测或治疗的一部分,而不是因为病情的恶化;患者因可择期治疗的疾病,如择期手术,而非临床试验的目标适应症或试验治疗导致的住院;患者只在急诊室接受治疗并未住院的情形,除非患者的病情符合其他任何一条严重不良事件的定义(如危及生命)。

持续和严重的伤残或功能不全包括但无需是永久性的、不可恢复的伤残或功能不全。

先天性畸形或出生缺陷是指受试者或其后代所出现的所有解剖结构上的畸形或器官功能的丧失。

研究者要将所有的严重不良事件十分仔细地记录在案,进行迅速而认真的处理,并在规定的时间内向申办者、伦理委员会和药品监督管理部门报告。

申办者常常在提供病例报告表的同时提供一份单独的严重不良事件的报告表格,而不严重或轻微的不良事件则记录在病例报告表的适当部分。这些事件在试验进行中经监查员审核后,在研究结束时总结在研究总结报告中。

7.4.4 预期和非预期不良事件

预期不良事件(expected adverse even, EAE)是指在前期的试验中已报告且通常已在研究者手册中描述了的不良事件。

非预期不良事件(unexpected adverse event, UAE)是指没有报告过,或虽已报告过但在后来的研究中发生更频繁或更严重的事件。例如,已注明急性肾功能衰竭是药物不良反应,但随后增加报告间质性肾炎;再如已注明肝炎为药物不良反应,但随后首次报告暴发性

肝炎。

7.4.5 不良事件的严重程度

通常容易将不良事件的严重程度 (severity) 与其严重性 (seriousness) 相混淆,但实际上这是两个不同的概念。不良事件的严重性的定义如上所述,而不良事件的严重程度则是指一个特定事件(可以是严重不良事件也可以只是普通不良事件)本身发生的程度但事件本身可能具有相对较小的医学意义。例如,上面例子中摔倒的病人,可能摔得鼻青脸肿,以致在家里休息了几天,但仍然为普通不良事件。但是,如果摔倒导致了骨折,因此而住院治疗,那么就是严重不良事件。再如,一个病人的头痛的程度可能很严重,甚至持续了好几天,但如果没有导致住院,可能仍然被划分到普通不良事件中。该不良事件要记录在病例报告表中但却不必向监查员电话报告。可在监查员的下次随访时再与其讨论。

表 7.3 不良事件的严重程度划分原则

程度	表 现
轻度	很容易耐受的症状或体征
中度	症状和体征引起不适,影响日常活动
重度	不能从事日常生活和工作,需要病休和必要的治疗

对于不良事件的严重程度,研究者可以按照表 7.3 的原则来划分。例如,通常将头痛程度分为“轻度、中度或重度”三级,有时也可以增加一级“很重”。研究者可利用其临床判断来分级。一般原则是中度头痛不影响病人的日常活动,而中度以上的头痛则需要病人休病假一天或以上。

7.4.6 不良事件的处理

有时不良事件需要用药品治疗。在这种情况下,研究者在开处方之前,必须注意试验方案中被排除的药品。如果该病人必须用被排除的药品,那么该病人必须从研究中退出(脱落)并在病人报告表中记

录原因。如试验方案允许该种药品治疗，那么要将该药品的使用记录在病例报告表的适当部分，包括剂量、给药途径、治疗时间和理由等详细情况。

在所有情况下，均要记录事件的结果，可以简单地将其结果叙述为“同时解决”、“治疗后解决”或“未解决”。

7.4.7 不良事件的记录

近年，每年均有药品由于严重的或高发生率的不能接受的副作用而从市场上被撤除的情况，这就强调了准确和可靠地在临床试验中报告不良事件的必要性。研究者有责任完整记录在其临床试验中所发生的所有不良事件，而不论这些事件是否与药物有关。申办者也要通过其监查员保证所有的不良事件得到了适当的记录。

不良事件的记录一般作为 CRF 的一部分，采用预先设计的格式（见表 7.4 示例），至少应包括下列内容：

- 不良事件及所有相关症状的描述；
- 不良事件开始发生的时间、结束的时间或持续的时间；
- 不良事件的严重程度、发生的频率；
- 因不良事件增加的检查和治疗以及治疗的效果；
- 不良事件最终的结果（转归）；
- 对不良事件是否与试验药物有关的判断及依据。

每次随访时，研究者都应询问受试者并记录自上次随访以来所发生的任何不良事件，询问和记录受试者已报告的不良事件的变化（例如不良事件是否消退、程度变化和发生频度等情况），同时判断发生的不良事件是否与试验药物有关。

对不良事件持续时间的记录通常可以用天数或小时数来记录，并注明起始日期。也要记录事件是否已解决、是在治疗的同时发生还是在治疗后发生、是否在治疗后仍继续等。有些事件是短暂的，在治疗开始后存在一小段的时间，而一些事件则可持续整个治疗过程，直至用药结束。

表 7.4 不良事件记录表示例

不良事件描述*	开始时间	结束时间	发生频率	严重程度	转归	与试验药物关系	采取措施** 及效果**	是否退出 试验
	____年__月__日 服药后__小时	____年__月__日 服药后__小时	☐ 一过性 ☐ 阵发性 次数 ☐ ☐ 持续性	☐ 轻度 ☐ 中度 ☐ 重度	☐ 消失 ☐ 减轻 ☐ 持续 ☐ 死亡	☐ 肯定有关 ☐ 很可能有关 ☐ 可能有关 ☐ 可能无关 ☐ 无关		☐ 是 ☐ 否
	____年__月__日 服药后__小时	____年__月__日 服药后__小时	☐ 一过性 ☐ 阵发性 次数 ☐ ☐ 持续性	☐ 轻度 ☐ 中度 ☐ 重度	☐ 消失 ☐ 减轻 ☐ 持续 ☐ 死亡	☐ 肯定有关 ☐ 很可能有关 ☐ 可能有关 ☐ 可能无关 ☐ 无关		☐ 是 ☐ 否
	____年__月__日 服药后__小时	____年__月__日 服药后__小时	☐ 一过性 ☐ 阵发性 次数 ☐ ☐ 持续性	☐ 轻度 ☐ 中度 ☐ 重度	☐ 消失 ☐ 减轻 ☐ 持续 ☐ 死亡	☐ 肯定有关 ☐ 很可能有关 ☐ 可能有关 ☐ 可能无关 ☐ 无关		☐ 是 ☐ 否
	____年__月__日 服药后__小时	____年__月__日 服药后__小时	☐ 一过性 ☐ 阵发性 次数 ☐ ☐ 持续性	☐ 轻度 ☐ 中度 ☐ 重度	☐ 消失 ☐ 减轻 ☐ 持续 ☐ 死亡	☐ 肯定有关 ☐ 很可能有关 ☐ 可能有关 ☐ 可能无关 ☐ 无关		☐ 是 ☐ 否

研究者签字: _____ 日期: ____年__月__日

备注: * 采用医学术语描述, 尽量使用诊断名称而非症状名称; ** 如有, 请填写同期治疗用药表

7.4.8 严重不良事件的报告

严重不良事件发生后，应当迅速向药品监督管理部门报告。按照 ICH-GCP 的要求，在致命的或威胁生命的药物不良反应发生后，申办者应在首次获悉应报告的病例后尽快向药品监督管理部门报告（可通过电话、传真或书面材料），最迟不能超过 7 个工作日，然后在其后 8 个工作日内做出尽可能的完整报告。除致命和威胁生命的其他严重不良反应应当在 15 日内提交书面报告。我国 GCP 要求，发生严重不良事件后，应在 24h 内向省和国家药品监督管理部门报告。

各国和地区严重不良事件书面报告的格式和内容大同小异，最低限度包括下列要求：患者信息、可疑药物信息、报告的来源、事件或结果描述以及在临床研究中可合理地怀疑与试验药物存在因果关系的事件或结果等。我国严重不良事件报告表的格式见表 7.5。

ICH 要求严重不良事件的报告应包括下列内容：

(1) 患者信息

- 姓名缩写；
- 其他鉴别信息（如试验编号）；
- 性别；
- 年龄或出生日期；
- 体重；
- 身高。

(2) 怀疑药物信息

- 药物名称（商品名、通用名）；
- 批号；
- 在处方或试验方案中的适应症；
- 剂型和规格；
- 每日剂量和给药方案（注明单位如 mg、ml 或 mg/kg）；
- 给药途径；

表 7.5 严重不良事件报告表格式

新药临床研究批准文号：

编号：

报告类型	☐ 首次报告 ☐ 随访报告 ☐ 总结报告		报告时间： 年 月 日	
医疗机构及专业名称			电话	
申报单位名称			电话	
试验用药品名称	中文名称： 英文名称：			
药品类别	☐ 中药 ☐ 化学药 ☐ 新生物制品 ☐ 放射性药 ☐ 进口药 ☐ 其它			第 类 剂型：
临床研究分期	☐ I 期 ☐ II 期 ☐ III 期 ☐ IV 期 ☐ 生物等效性试验 ☐ 临床验证			临床适应症：
受试者情况	姓名：	性别：	出生年月：	民族：
	SAE 诊断：			
SAE 情况	☐ 导致住院 ☐ 延长住院时间 ☐ 伤残 ☐ 功能障碍 ☐ 导致先天畸形 ☐ 危及生命或死亡 ☐ 其它			
SAE 发生时间	年 月 日			
SAE 反应严重程度	☐ 轻度 ☐ 中度 ☐ 重度			
对试验用药采取的措施	☐ 继续用药 ☐ 减小剂量 ☐ 药物暂停后又恢复 ☐ 停用药物			
SAE 转归	☐ 症状消失（后遗症 ☐ 有 ☐ 无） ☐ 症状持续 ☐ 死亡（死亡时间： 年 月 日）			
SAE 与试验药的关系	☐ 肯定有关 ☐ 可能有关 ☐ 可能无关 ☐ 无关 ☐ 无法判定			
SAE 报道情况	国内： ☐ 有 ☐ 无 ☐ 不详 国外： ☐ 有 ☐ 无 ☐ 不详			
SAE 发生及处理的详细情况：				

报告单位名称：

报告人职务/职称：

报告人签名：

- 开始用药日期及每日服药时间；
- 停止用药日期和时间或疗程。

(3) 其他治疗

伴随用药（包括 OTC 药物）和其他非药物治疗；要提供与怀疑

药物同样的资料。

(4) 怀疑的药物不良反应详细情况

- 对反应的完整描述，包括身体部位、严重程度以及判断为严重不良反应的标准，除了描述所报告的体征和症状外，如可能应对反应做出特定的诊断；
- 反应开始发生的日期和时间；
- 反应停止日期和时间或持续的时间；
- 反复发生频率；
- 发生场所（如医院、门诊、家中、疗养所等）；
- 结果：恢复或任何后遗症的资料；
- 经何种特定检查和/或治疗及其结果；
- 对于死亡的情况，应提供死亡的原因及其与所怀疑的反应之间的可能关系的解释，如可能，应提供尸检或其他死后发现（包括尸检报告）；
- 其他可供评价的资料，包括：任何有助于该病例评价的相关信息，如病史、过敏史、药物或酒精滥用史、家族史、特殊研究的发现等。

(5) 事件报告人信息

- 姓名；
- 地址；
- 电话；
- 职业（专业）。

(6) 管理和申办者信息

- 报告来源：自发报告、临床研究、文献（提供复印件）、其他；
- 申办者首次接到事件报告的日期；
- 申办者的名称和地址；
- 怀疑药物临床试验批文编号；
- 申办者鉴别病例的编号（应与病例报告表的编号一致）。

临床试验方案和病例报告表

临床试验方案（clinical trial protocol, CTP）是描述一项临床试验的背景、理论基础、目的、设计、方法和组织，包括统计学考虑、执行和完成条件的文件。临床试验方案一般由申办者制订，或与研究者联合制订，最终应达到双方的共同签字认可。

病历报告表（case report form, CRF）是按照试验方案的要求设计的书面文件，用于记录和报告每一名受试者在试验过程中的数据。这种文件一般采取表格（纸质或电子）的形式。

临床试验方案和病例报告表是涉及临床试验是否成功的关键文件。前者为所开展的试验项目的实施提供了依据、方法和标准，直接关系到是否能够按照试验的目的和目标的要求对受试者进行药物干预，并客观、准确地进行疗效和安全性观察或测量，而且是否能够在试验过程中遵守伦理学准则，为受试者提供安全、权益和福利保障；而后者却关系到这些观察和测量得到的信息或数据的收集是否完整、准确和可靠，以及基于这些收集到的数据的统计分析得到的评价结果的科学性和可靠性。因此，两者的制订和设计至关重要。

本章将重点讨论临床试验方案的内容、制订和执行以及病例报告表的设计、填写和监查。

8.1 临床试验方案

8.1.1 临床试验方案的内容

根据我国 GCP，临床试验方案应当包括下列 23 项内容：

- ① 临床试验的题目和立题理由；
- ② 试验目的和目标；
- ③ 试验的背景，包括试验药物的名称、非临床研究中有临床意义的发现和与该试验有关的临床试验的发现、已知对人体的可能危险和受益；
- ④ 进行试验的场所，申办者的姓名和地址，研究者的姓名、资格和地址；
- ⑤ 试验设计，例如为对照或开放、平行或交叉、双盲或单盲、随机化的方法和步骤、单中心或多中心等；
- ⑥ 受试者的人选标准、排除标准、选择步骤、分配方法、退出标准；
- ⑦ 根据统计学原理计算出的得到预期目的所需的病例数；
- ⑧ 根据药效学与药代动力学研究的结果及量效关系制订的试验药物和对照品的给药途径、剂量、给药次数、疗程和有关合并用药的规定；
- ⑨ 拟进行的临床和实验室检查项目和测定的次数、药代动力学分析等；
- ⑩ 试验用药（包括试验药物、对照药品和安慰剂，下同）的登记及记录制度；
- ⑪ 临床观测、随访步骤和保证受试者依从性的措施；
- ⑫ 终止和停止临床试验的标准、结束临床试验的规定；
- ⑬ 规定的疗效评定标准，包括评定参数的方法、观测时间、记录与分析。
- ⑭ 受试者的编码、病例报告表、随机数字表及病例报告表的保存手段；

- ⑮不良反应的评定记录和报告方法，处理并发症的措施以及事后随访的方式和时间；
- ⑯试验密码的建立和保存，发生紧急情况时由何人破盲和破盲方法的规定；
- ⑰评价试验结果采用的方法，必要时从总结报告中剔除病例的依据；
- ⑱数据处理与资料保存的规定；
- ⑲临床试验的质量控制与质量保证；
- ⑳临床试验预期的进度和完成日期；
- ㉑试验结束后受试者将获得的医疗照顾措施；
- ㉒申办者和研究者按照合同各方承担的职责任和论文发表的协议；
- ㉓参考文献。

此外，试验方案还应包括试验管理协议部分，如试验方案的修订程序、监查员的责任、稽查程序、伦理委员会、保密及泄密事项、研究者总结报告格式与要求以及签名页等内容。

8.1.2 临床试验方案的基本结构和内容要求

临床试验方案的行文结构如表 8.1 所示。下面介绍各部分的基本要求。

(1) 标题页

试验方案的标题页一般应包括下列内容：

- 试验方案题目：应说明试验设计的种类、试验药物和对照药的名称、规格、剂量、受试者人群、种类、适应症、主要目的，例如“随机双盲、安慰剂对照、多中心临床研究以评价 ABC 胶囊 (5mg, b. i. d) 治疗中国的慢性胃溃疡患者的安全性和疗效的Ⅲ期临床试验”；
- 方案识别号；
- 制订日期：所有试验方案增补亦应注明增补编号及日期；
- 申办者及监查员（如与申办者不同）的姓名及通讯地址；

表 8.1 临床试验方案的基本结构

-
- (1) 标题页
 - (2) 摘要 (400 字左右)
 - (3) 目录 (大纲)
 - (4) 前言 (背景资料)
 - (5) 试验目的和目标
 - (6) 试验设计
 - (7) 受试者的选择和退出
 - (8) 受试者的治疗方案
 - (9) 疗效评价
 - (10) 安全性评价
 - (11) 数据处理和统计分析
 - (12) 质量控制和质量保证
 - (13) 伦理学考虑
 - (14) 数据处理和记录的保存
 - (15) 总结报告和论文发表
 - (16) 其他补充说明
 - (17) 参考文献
 - (18) 附件
-

- 申办者授权签署试验方案及方案增补的人员姓名及职称；
- 由申办者指定的负责该试验的医学（或牙医）专家的姓名、职称、通讯地址和电话号码；
- 负责实施试验的研究者的姓名和职称以及试验点的通讯地址和电话号码；
- 负责所有试验点相关的医疗决策的有资格医师（如不是研究者）的姓名、职称、通讯地址和电话号码；
- 试验中涉及的实验室相关的医疗医学和/或技术部门和/或机构的名称和通讯地址。

(2) 摘要

摘要一般 1~2 页 (400 字左右), 说明研究依据、目的、内容、受试者选择、试验设计、治疗处理、总病例数和各组例数、评估标准等, 以便读者对冗长复杂的试验方案有个概要的了解。

(3) 目录

目录是整个试验方案的内容纲要并加注页码。为了方便, 也可以将方案中的表格编成表格目录。

(4) 前言 (背景资料)

本部分用简洁明了的语言介绍临床试验的背景资料, 内容包括:

- 试验用药品的名称和描述;
- 非临床研究中可能有潜在的显著临床意义的发现及试验相关的临床试验中的发现的概述;
- 对人类受试者已知和潜在的危险及受益 (如存在) 的概述;
- 对给药途径、剂量、治疗方案及疗程的描述及其理由;
- 说明试验将按照试验方案、GCP 和现行法规要求执行;
- 对受试人群的描述;
- 与试验有关的及提供试验背景资料的参考文献和数据。

(5) 试验目的及目标

对试验目的和目标的描述要简明、准确、量化。除了主要目的, 例如证明药物的疗效、安全性及其衡量指标、标准外, 还要对试验的次要或辅助目的, 例如提高生活质量、提供药物经济学信息等及其衡量指标、标准进行描述。

(6) 试验设计

临床试验的科学完整性和试验数据的真实可靠性完全依赖于试验的设计。对试验设计的描述应包括以下几方面:

- 对试验中要测量的主要终点和次要终点的特殊说明（如存在）；
- 对所执行的试验的类型或设计（例如双盲、安慰剂对照、平行设计）和试验的流程图、步骤及阶段的描述；
- 为尽量减少或避免偏差所采取的措施，包括随机化、盲法；
- 对试验中治疗及试验用药品的用法及剂量的描述，同时应包括对试验用药品的剂型、包装及标签、保存条件的说明；
- 受试者参加的预计期限以及描述各试验分期次序包括随访期的持续时间（如存在）；
- 描述对个别受试者、部分及全部试验的“停止规则”或“终止标准”；
- 对试验用药品，包括安慰剂和对照品（如存在）的计数程序；
- 保持试验治疗随机编码和破盲程序；
- 对直接记录于 CRF 上的数据（即预先无书面的或电子记录的数据）以及考虑为原始数据的鉴定。

（7）受试者选择和退出

包括三个方面内容：

- 受试者入选标准；
- 受试者排除标准；
- 受试者退出标准（即停止试验用药品治疗或试验治疗）及步骤，即说明：
 - 何时及如何终止受试者的试验或试验用药物的治疗；
 - 从退出的受试者处收集的数据类型及时间选择；
 - 是否及如何替换受试者；
 - 对从试验用药物治疗或试验治疗退出的受试者的随访。

（8）受试者的治疗方案

治疗方案包括：

- 试验中所给予的治疗，包括每个试验用药治疗组或试验的治疗组或试验待命中断随访期的受试者接受所有药品的名称、剂量、给药方案、给药途径或方式以及疗程；

- 试验开始前和/或进行中允许和禁止使用的其他药物和治疗（包括急救药物）；
- 受试者依从性的监查程序。

(9) 疗效评价

- 疗效指标的说明；
- 评估、记录、分析疗效指标的方法和时间选择。

例如，坐位舒张压降低了多少毫米汞柱，在服用药物前、后及试验期间定期测量血压。再如，降低了糖尿病患者的尿糖含量（mg/ml），每天早上餐前或三餐前检测并记录尿糖含量。

(10) 安全性评价

- 安全性指标的说明；
- 评估、记录和分析安全性指标的方法和时间，包括实验室检查、生命体征的观测、体格检查、影像学检查（例如心电图、CT）、其他特殊检查（例如穿刺检查）等；
- 记录和报告不良事件及并发疾病的程序以及报告严重不良事件的程序；
- 发生不良事件后对受试者随访的方式和持续时间。

(11) 数据收集和统计分析

一般包括：

- 描述收集数据的方法，例如 CRF 填写说明，何人何时收集填写完的 CRF。
- 描述试验中所采用的统计学方法，包括计划进行期中分析的时间。
- 计划入选受试者的数量。在多中心试验中，应确定每个试验点计划入选病例数。阐明选择样本大小的理由，包括对试验的把握度的反映（或计算）以及临床上正当的理由。
- 所采用的显著性水平。

- 终止试验的标准。
- 说明对缺失、无用和错误数据的清算程序。
- 报告偏离原始统计计划的程序（所有自原始统计计划的偏离均应在试验方案和/或最终报告中描述并说明理由）。
- 选择包括在统计分析集内的受试者（如所有被随机的受试者、所有服药受试者、所有合格入选的受试者及可评价的受试者）。

（12）质量控制和质量保证

对试验过程或资料的质量控制或质量保证措施的说明，例如：

- 对研究者质量控制措施的要求；
- 监查计划、安排和程序；
- 稽查计划、安排和程序；
- 申办者应在试验方案或其他书面协议中规定研究者或研究机构将允许对试验的监查、稽查、机构审查委员会或独立伦理委员会和管理局进行与试验相关的审查，并提供直接查阅原始资料或文件的方法。

（13）伦理学考虑

对试验相关的伦理学问题考虑进行描述：

- 研究要符合《赫尔辛基宣言》和试验进行国家的道德规范；
- 研究者负责申请并获得伦理委员会批准的文件和程序；
- 对知情同意书（可附件）和知情同意过程的说明；
- 在试验过程和试验结束后对受试者的随访和治疗措施等；
- 对受试者的经济补偿说明；
- 受试者发生不良事件后的处理及赔偿；
- 受试者隐私的保密规定。

（14）数据处理和记录保存

- 对数据的处理方式，如由研究者还是申办者或委托第三者进行数据处理和分析。

- 研究者保存文件的种类和时限要求。一般申办者要求保存的期限远超过法定期限。到达期限后研究资料的处理方法说明。

(15) 总结报告和论文发表

- 说明谁负责起草总结报告，如研究者负责起草，总结报告的格式和要求（可附件）。
- 申办者与研究者发表研究论文的方法的约定。例如，发表文章的署名方式；发表前应预先经过申办者的审阅；多中心临床试验中单一中心发表研究结果要在总结报告发表之后；发表文章时应避免对申办者技术或商业信息的泄露等。

(16) 其他补充说明

例如：

- 对试验方案的修改方法和程序的说明；
- 对研究者应对研究资料保密的要求；
- 申办者终止研究的情况；
- 对未在研究协议书中明确的双方职责的说明，例如财务与保险责任。

(17) 参考文献

(18) 附件

附件包括：

- 试验方案中采用的外文缩写及特殊专业术语的解释；
- 特殊检查的标准操作规程；
- 检查正常值范围；
- 病人日记（如有）样本；
- 知情同意书样本；
- CRF 及原始病历样本等。

在许多临床试验方案中，往往还包括一个临床试验流程图，即临

床试验各项工作与时间的一览表，以方便研究者随时参考，避免任何具体工作的遗漏。表 8.2 为试验流程图示例。

表 8.2 临床试验流程图示例

		基线期	给药期				脱落期
评估	随访次数：	1	2	3	4	5	
	天数：	-14	1	15	29	43	
知情同意		×					
入选/排除标准		×	×				
背景信息/病史		×					
生命体征记录		×	×		×		
实验室检查评估		×			×		
体检		×	×	×	×		
血清妊娠检查		×			×		
分发 2 周用日记卡		×	×	×	×	×	
收集上 2 周填写的日记卡			×	×	×	×	
根据日记卡进行临床评估			×	×	×	×	
心电图分析		×			×		
随机			×				
分发试验药物			×	×			
填写药物标签页 (CRF 中)			×	×			
药物计数				×	×		
以前/合并用药		×	按需要更新				
不良事件* 记录和分析			按需要更新				

* 服药后 1 个月内发生的不良事件

此外，为了研究者参考方便，可将《赫尔辛基宣言》和 GCP 附上。

8.1.3 临床试验方案制订应注意的问题

临床试验成功的关键是制订科学、周密、清楚和适用的试验方案。即便进行某项临床试验的设想很好，但要把该设想转换为结构规范、清晰准确的文本以确保获得有效而可靠的临床试验结果却极具挑

战性。“细节决定成败”这句格言在临床试验方案制订时也很有道理。

尽管撰写临床试验方案的风格、方式因人而异，但都应当包括上述内容并遵循下面几条通用的原则：

- 考虑周全，试验方法和设计的选择既要考虑可靠性，还要考虑可行性；入选标准的制订既要考虑到试验目的要求，还要考虑不增加受试者的风险等。
- 集思广益，申办者制订试验方案时，以医学专业人员为主起草，同时要有统计学人员和其他研发人员的参与，制订好后还要征求研究者的意见；在委托研究者制订时，一般由主要研究者负责，同时应当邀请合作研究者和申办者人员参与。
- 依据基于 GCP 原则所制订的本单位的标准操作规程撰写。
- 内容避免重复。
- 整体结构要组织良好，标题要清晰，这将有助于研究者的遵循。
- 提供试验方案提要，用流程图来表示重要步骤的时间顺序。

在起草试验方案时，应当避免对过去制订的相似试验方案进行“生搬硬套”，以防止在新方案中保留了原方案中可能包括的纰漏或错误而不能发现，从而在本次研究甚至以后的研究中保留下去。对方案中的每一句话均要仔细推敲，保证叙述得当、清晰。例如，普遍存在的现象是对病人的排除标准从一个试验方案照搬到另一个试验方案，而没有考虑对每一个试验方案的适用性如何。这样做的后果是将某些本不该排除的病人排除出去，从而减少了可得到的病例数，延长了入选病人的时间。“时间就是金钱”，延长了研究的时间，对药厂来讲就意味着延长了产品上市的时间，从而降低了销售收入。有关研究管理的大批文本内容、不良反应报告等可以在计算机上设置为“宏”，以供在不同的方案中采用，但方案起草人要注意检查这些内容和每一方案的相关性。

试验方案是所有研究者进行临床试验时必须严格遵守的“处方”或工作文件。关键是研究者要认真研读并理解试验方案。为了便于阅读和掌握，试验方案要采用明显的标题、短的段落且印刷清晰。

好的试验方案应有研究者及生物统计人员参与制订，这样有助于

提高其适用性和可操作性。而且，试验方案起草后还要广泛听取统计人员、研究者的意见，并在此基础上进行适当的修改。申办者和研究者应当详细研讨病人的入选和排除标准，以及研究中的各个具体的方面。在多中心试验中，最好由两到三个研究者组成代表全体研究人员的协调小组来协调并改善整个研究的可行性。为了减少延误，在征求意见时要对答复时间设立期限，必要时可叙述延误的后果。这些均可在研究委托合同中列明。

试验方案定稿后，要立即提交伦理委员会，并向药品监督管理部门报备。

8.1.4 临床试验方案的修订

一般来讲，临床试验方案获伦理委员会批准后就应严格执行。如果在试验开始后确有对试验方案增补或修订的必要，研究者和申办者应协商一致后进行修改并再次向伦理委员会提交并获得批准后才能执行。按照 GCP 的要求，试验方案的修改要详细记录在案，记录的内容包括：修改的具体内容和理由、报伦理委员会重新批准的通信函件以及伦理委员会的批准文件等。

8.1.5 临床试验方案的执行

在使用过程中研究者必须严格遵循试验方案。对试验方案的任何偏离（protocol validation）（有的是无意的，有的是出于对受试者的保护的需要）均应认真记录，包括偏离的原因。

在此提请研究者注意，如果入选试验的受试者不符合入选标准，或没有按照试验方案的要求用药，或做了未在试验方案上规定的额外评价，都属于未按 GCP 规定及未取得伦理委员会的同意而擅自进行临床试验的范围。

8.2 病例报告表

8.2.1 CRF 的内容

为达到研究目的，满足试验要求，CRF 必须收集下列内容：

(1) 背景情况

- 编号（病例序号、随机号或病历号）；
- 试验单位、负责医师、填表医师；
- 获取知情同意的方法；
- 患者姓名的汉语拼音缩写、年龄、性别、体重、既往史、家族史、过敏史、现病史；
- 体检情况：心、肝、肾功能及相关检查数据；
- 试验的入选和排除标准；
- 试验前的药物治疗史；
- 诊断及合并症；

(2) 试验中资料

- 治疗的详细记录：试验用药物的用药起止日期、每日用量、合并用药情况（有、无）、给药剂量及时间、检查记录（日期、症状、体征、实验室检查、影像学检查数据）；
- 临床效果观察及不良事件记录；
- 对严重不良事件及其他主要事件的记录和处理方法；
- 随访。

(3) 退出病例记录（日期、原因）

8.2.2 CRF 的设计

设计适当的 CRF 是研究成功的必要条件之一。设计良好的 CRF 可以保证研究者的填写方便、快捷和准确，同时也能够节省研究结束

后处理数据的时间，还可以减少监查时用于核准的时间，并节约研究的费用。为此设计好 CRF 后最好征求一下研究者和数据管理人员的意见。

CRF 在试验方案制订后准备。在设计 CRF 时要考虑到下列因素：

- 临床试验的流程；
- 方便研究人员填写；
- 便于监查员与原始数据的核对以及发现问题和解决问题；
- 便于数据录入和统计分析。

在设计 CRF 时，应当仔细斟酌，既要考虑表格的简单明了，又要考虑填写人的可接受程度。临床试验人员往往工作繁忙，表格的填写越容易、越省时，才越能提高他们认真填写的程度。为此设计 CRF 时可参考下列几点建议：

- 用流程图表示必须进行的观察或检查的顺序；
- 文字叙述要准确，避免含糊其辞；
- 格式要简洁易行，不要太繁琐和复杂；
- 为待收集的数据留下足够的空白；
- 只列出试验方案规定必须填写的项目，并明示填写位置和单位。
- 尽量采用问答或选择形式，避免或少用注释性语言；
- 不重复不必要的资料，例如既填写出生日期，又填写年龄；
- 清楚印刷所有计量单位，这样填表人无需再书写。

在设计 CRF 时，要考虑在每页的什么位置放置数据记录框、记录框的大小和形状、留几条线、每条线间隔多宽的空间、粘贴替换内容的位置等等。很好地利用不同的字体（如黑体和斜体）可以强调说明。数据记录的精确度应当明了，而不应给填表人留下随意性，即研究者是否保留所有的数字、小数点后取几位、是否用分数表示等情况必须标明，否则，研究者填表时就会心存疑虑，自然就会带来数据处理时的困难。应当谨慎用词，以使说明文字的意思清晰明了。尤其是

在设计需要病人填写的文件时，考虑到其知识和专业背景可能与设计表格的人大相径庭，更要注意这一点。CRF 的每一页都必须统一标注（应当包括病人的姓名缩写、访问日期、研究代码、中心代号和页码等内容）。

为了使 CRF 的填写规范、无误，在设计 CRF 的同时，应当制订填写 CRF 的标准操作规程或详细的填写说明。

总之，认真谨慎地设计 CRF 是研究成功的又一关键因素。设计蹩脚的表格可能会导致填写的内容不可靠、收集的数据不准确，从而可能得到错误的试验结果。

8.2.3 CRF 的填写

在试验开始前，研究者应仔细研究病例报告表。在临床试验前应预先制订填写 CRF 的标准操作规程。监查员应当和所有可能在病例上填写数据的工作人员一起讨论如何正确地填写表格。

研究者应确保将在临床研究中观察和注意到的情况及时、准确、完整地填写到病例报告表中。填写 CRF 时应注意下列问题：

- 及时、准确地填写。
- 字迹清楚，易于辨认。
- 填写的数据可以溯源，能够得到原始数据的支持，并与之保持一致。
- 一般要求用黑色或蓝色签字笔或圆珠笔填写。填写时可使用复写纸或无碳复写，这样可得到多份试验数据记录，这是一种有用的安全防范措施。在填完每一病人的情况后或者在临床试验结束后，将一份送交申办者，一份由研究者保存。
- 填写时避免疑问数据的产生；应填写所有项目，不留任何空白。如不适用，要填写“不适用”或“N/A”。如某项内容未做，例如晨间血压未查，应在相应位置填写“未做”或“N/D”，必要时应注明未做的理由。
- 要记录试验值和参考值范围，或附件说明。

- 所有试验的检查结果均须注明采用的单位。
- 记录者应在表上签名并加注日期。
- 不得对填入的数据进行涂改，更正采用正确的方法。

对于需要收集实验室数据的临床试验，研究者应解释病例报告表上异常结果的临床意义。临床试验中各种试验数据均应记录并将原始报告单粘贴在病例报告表上，在正常范围内的数据也要记录。对显著偏离临床可接受的参考范围的数值或明显不同于过去试验值的数值必须进行核实、评价并由研究者给予说明（填写在 CRF 的注释区）。

许多成套的 CRF 越来越多地采用无碳复写（NCR）的形式，可以同时生成 3 份或更多，一份（原件）交申办者，一份交数据统计中心，一份研究者归档用。研究者填写时既要注意相对用力，以免后面的副本不甚清晰，同时还要注意在相同几页的下面垫上硬纸板，以免印到下面的页面。为此，一些国外公司采用将一套 CRF 的硬质封底做大一倍的方法，其多出的部分对折过来，在研究者填写 CRF 时可当垫板使用，上面还可以印上 CRF 填写说明或临床试验流程图以供研究者随时参考。

8.2.4 CRF 的更正

只有研究者可以更正已填入 CRF 的数据。所有在 CRF 或其他原始数据的复制件上所做的修改必须以不覆盖原记录的方式进行，不能使用涂改液，也不能将原文字或数据全部涂黑，只能在要更正的有误的数据上划斜线并插入更正的数据。在改正的旁边，研究者要签字（或注明姓名缩写）并署日期，必要时还要注明修改原因，如图 8.1 所示：

收缩压: 156 mm Hg
150 李玉茹 2001.8.7(笔误)

图 8.1 记录更正示例

复制 CRF 副本时不能对数据作任何改动。为保持 CRF 与复印件的一致，一旦申办者收回 CRF，申办者和研究者都不得单独更改 CRF，除非经特定的程序。对 CRF 的更正，SOP、监查员、研究人员必须保持一致，所有更正应得到原始记录的支持。非正常的更正，如原始记录中未出现支持这一改动的记录，应对更改做出合理的说明。

8.2.5 CRF 的监查

在研究中，监查员要定期访问研究者并核对记录在病例报告表中的数据。该核对的目的是将记录在病例报告表中的数据与通常在病人医疗记录中的原始数据作比较，以便发现不一致的数据并提请研究者进行更正。在核对时，监查员应逐页核对，以确保其连贯性、一致性以及每页数据的完整性，包括是否签名、受试者编码和试验方案编码是否填写。此外，监查员必须采取必要的措施以发现遗漏错误和逻辑错误。

临床试验中对受试者的保护

对受试者的人格尊严、健康、安全和合法权益的保护是 GCP 的宗旨之一和重要内容。受试者的权益主要包括对参加临床试验的知情权、隐私权、自愿参加和退出权、试验药物（或对照药品）的免费使用权、发生不良事件时获得及时救治权、发生严重不良事件时的被赔偿权等等。《赫尔辛基宣言》规定的在人体进行临床试验的基本伦理原则主要包括：尊重原则（知情和自愿）、有益和无害原则、保密原则、公正原则等。

本章重点讨论在临床试验中对受试者保护的两项措施：伦理审查和知情同意。

9.1 GCP 保护受试者的措施

GCP 对受试者的保护主要包括如下措施或手段：

- 在临床试验中严格遵循《赫尔辛基宣言》。各国或组织的 GCP 都把《赫尔辛基宣言》作为临床试验中保护人类受试者的道德伦理准则。
- 对研究者的资格及所能支配、调动的医疗资源做出规定。我国 GCP 规定主要研究者必须在医疗机构中具有任职行医资格；临床试验必须在具备良好的医疗设施、实验室设备、人员配备的医疗机构进行，该机构应具备处理紧急情况的一切设施。《药品管理法》规定从事临床试验的机构必须经资格认定。

- 临床试验方案与修改及其他有关文件在实施前必须经伦理委员会批准。
- 严格按照试验方案的要求入选和排除病人，并实施治疗和观察。
- 在开始试验之前，执行知情同意并获得每一受试者签署的知情同意书。
- 研究者有义务采取必要的措施以保障受试者的安全，并记录在案。研究者负责做出与临床试验相关的医疗决定，保证受试者在试验期间出现不良事件时得到适当而及时的治疗。在试验结束后，也要继续对受试者跟踪、随访一段时间，如发生不良事件应及时给予治疗。

9.2 伦理审查

为了保护受试者的安全和权益，GCP 规定：药物临床试验开始前，必须经伦理委员会的伦理审查。

伦理委员会（ethics committee, EC）在美国又称为机构审查委员会（institutional review board, IRB），是由医学专业人员、法律专业人员及非医务人员组成的独立组织，其职责是审查临床试验方案是否符合伦理道德，并为之提供公众保障，确保受试者的安全、健康和权益受到保护。

伦理委员会的组成和活动不受临床试验组织和实施者的干扰或影响。为了强调这一点，伦理委员会有时被称为独立伦理委员会（independent ethics committee, IEC）。在国外，伦理委员会往往由社区卫生组织、社会福利机构或大学、甚至个人组办。在我国，则要求每一个药物临床研究机构均应设立伦理委员会。在美国，近年 IRB 的数量增加很快，达到了 3000 余个。FDA 的政策是只要符合 IRB 的组成要求并按规定行使其职能，任何组织、机构或个人均可组建伦理委员会，但是，任何 IRB 都必须置于 FDA 的监管范围。我国新版 GCP 增加了要求伦理委员会向 SFDA 备案的规定。

9.2.1 伦理委员会的组成

GCP 要求伦理委员会至少由五人组成，包括医学专业和非医学

专业人员，两种性别，有伦理或法律专业人员参加，至少一名非临床研究单位的人员。考虑到伦理委员会一般都是兼职人员，存在并非每个委员都能参加每次会议的可能，因此伦理委员会的实际人数要比最低要求多出几个。具体人数可以根据需要审批的临床试验的数量多寡及各委员的具体情况而定。但是，每次参加临床试验的讨论时，参加人数及组成都应当满足上述要求。

9.2.2 伦理委员会的职责

伦理委员会的主要职责包括：

- 决定一项临床试验是否可以进行；
- 审查试验方案及其修订；
- 审查研究者的资格；
- 审查知情同意书及签署过程；
- 审查研究者手册；
- 审查受试者入选方法，包括招募办法或广告；
- 根据试验对人类的危害程度，对每项进行中的临床试验保持定期审查，一年至少一次；
- 接受严重不良事件报告。

同时，伦理委员会还应当承担如下义务：

- 建立并遵循 SOP；
- 及时召开会议，审核临床试验方案或其修订；
- 对临床试验方案的审查意见应在讨论后以投票方式做出决定，委员中参与临床试验者不投票；
- 所有会议及其决议均应有书面记录并经所有参加会议的委员签名；
- 伦理委员会应保存全部相关书面记录（包括：书面程序，成员名单、职务和单位，审阅的文件、会议纪要、往来书信等）至规定的时限。ICH GCP 规定为临床试验完成后至少 2 年，我国 GCP 规定为临床试验完成后至少 5 年。

9.2.3 伦理委员会审核的资料

研究者和申办者应向伦理委员会提交下列资料，供其审核：

- 试验方案及其修订；
- 受试者知情同意书和知情同意的程序；
- 提供给受试者的书面文件；
- 入选受试者的方法、途径、招募材料；
- 研究者手册；
- 新药的安全性资料，如临床前安全性评价资料和已有的临床安全性资料；
- 有关对受试者进行支付、补偿和保险的资料；
- 研究者最新简历及其他证明其资格的文件；
- 伦理委员会履行其职责需要的其他资料等。

9.2.4 伦理委员会审查临床试验的程序

伦理委员会对一项临床试验的审查应当采取集体审议的方式进行。伦理委员会在接到上述全部资料后，应当按照标准操作规程规定的时间尽快安排审议会议。秘书负责安排并通知各委员会议日程。会议前，最好先将研究者手册、临床试验方案摘要、知情同意书样本等材料送交伦理委员会成员审阅。

在召开审查会议时，可先请申办者代表或主要研究者就试验药物的临床前研究资料以及已有的临床试验资料、试验方案设计及依据、保护受试者的主要措施等情况进行简要介绍，并回答伦理委员会委员们的提问。进入评议程序后，申办者代表及研究者应退场，委员们就审议的重点内容进行讨论并表决。参加临床试验的委员不应参与评议和表决。表决结果遵循少数服从多数的原则。整个会议过程，秘书应做好记录。会议记录最后由记录者和伦理委员会主席签字。会议记录中应当附上每个参会委员的签到表及表决单。最后形成伦理委员会的书面审查文件，经伦理委员会主席签字后将原件交送研究者。审查文

件副本、会议记录和全部审查资料应一并归档保存。

9.2.5 伦理委员会审查临床试验的重点

伦理委员会审查一项临床试验应重点关注的内容包括：

(1) 试验方案及试验设计

- 试验方案是否科学合理，是否基于临床前安全性评价研究及已有的临床研究资料，并充分考虑了受试者参与试验可能获得的受益大于可能的风险；
- 试验设计是否适当，且尽可能避免让受试者面临不必要的风险；
- 样本量在满足法规和统计学要求的前提下是否仍存在减少受试者暴露人数的可能；
- 阳性对照的选择是否合理，如采用安慰剂对照是否有足够的依据和理由；
- 受试者的退出标准是否明确，以保证其遭受危及安全的不良事件时能够及时退出试验并得到及时的救治；
- 暂停和中止试验的标准是否明确，以便在试验过程中发现受试者风险增加的证据时，及时终止研究，避免对受试者的伤害；
- 数据和安全监查理事会或其他研究监督程序能否使受试者更安全；
- 对试验方案提出的修正意见是否可接受等。

(2) 试验和保护受试者的条件

- 研究者的资格、经验以及可投入该项临床试验的时间是否能够保证对受试者的监护和治疗；
- 研究机构的人员配备及设备条件等是否符合试验要求，特别是急救设施设备是否能够足以保证受试者在遭遇不良事件时得到及时和充分的抢救。

(3) 受试者的招募方法及入选方法

- 招募受试者的方法是否符合伦理和法规的要求；
- 受试者入选的标准和排除是否适当，以保证受试者从参加试验中获得的受益大于承受的风险，并将可能承受较大风险的患者（如老人和儿童）排除出去；
- 受试者的选择是否公平，研究者不应仅仅为了方便和容易操作等与研究问题不直接相关的原因就计划优先选择某些类型的受试者，如民工、贫民、自己的学生等。

(4) 知情同意书及知情同意过程

- 知情同意书是否含有 GCP 要求的全部内容，是否容易被受试者或其法定代表人所理解；
- 向受试者或其家属或监护人或法定代表人提供有关本试验的信息资料是否充分易懂；
- 获得知情同意书的方法是否适当，例如由谁获得（主要研究员、护士或其他人员），在什么环境下获得，是否给受试者预留足够的考虑时间；
- 试图将不能签署或表达知情同意的患者纳入试验的理由是否充分，以及为这些人取得同意和授权的说明是否清晰；
- 受试者在试验过程中是否可得到与其参加试验相关的信息（包括病情进展、安全、权益和福利），了解这些信息时的联系人及联系方式是否明确。

(5) 受试者的医疗、保护及补偿

- 在试验过程中或结束后，为受试者提供的医疗保护措施是否充分；
- 受试者因参加临床试验而受到损害甚至发生死亡时，给予的治疗或赔偿、保险措施是否适当；
- 对受试者参加试验费用（包括试验药物的提供、检查费用、住院费用、随访路费等）的支出是否适宜；
- 对受试者的奖励和补偿（金钱、服务或礼品）是否适宜。

(6) 受试者的隐私保护

- 保证受试者隐私的规定和措施是否合适，是否对可以接触受试者个人资料（包括医疗记录、生物学标本）的人员及权限做了规定；
- CRF 及其他第三方可能接触的文件是否采用受试者代码而不出现其姓名；
- 是否规定公开发表研究结果时不得泄露受试者的身份信息。

(7) 脆弱受试者的保护

脆弱人群是指那些相对（或绝对）没有能力保护自己利益的人群。他们没有足够的权力、精神、资源、力量或者其他优势来保护自己的利益。有些团体和阶层也会被认为是脆弱人群。这些人群通常包括接受福利和社会帮助的人们、穷人、失业者、急诊室的病人、一些少数民族团体、无家可归者、游牧民族、难民或背井离乡者、危重病患者、囚犯、智障者、精神病患者、文盲或及儿童等。脆弱受试者执行知情同意的能力往往有限或易受胁迫，在决定是否参加试验时易受他人的影响。

对以下类别的研究项目需要特别严格的审查：有些研究工作主要针对儿童、精神障碍患者、对医学知识毫无了解的人群、某些社会脆弱人群，或者研究对象参加研究并无直接的健康利益但存在较大的风险。在审查这些项目时，伦理委员会要特别注意参加研究的志愿人员是否是公平入选的，而且该研究项目是否能够确保对他们造成的损害减少到最低限度。其中，在开展涉及儿童的研究前，研究者必须确保：在与成人同等对待进行研究时，不应包含儿童；研究的目的是获得与儿童健康需求有关的知识；必须经过每个孩子的父母或法定监护人的书面同意；应获得每个孩子能力范围所及的同意，孩子对参加研究的拒绝必须得到同样尊重。

表 9.1 中列出了美国联邦法规 45 CFR 46, 111 设立的 IRB 审查和批准的最低监管标准，以及 IRB 在审查临床试验时经常考虑的问题，供我国伦理委员会成员和研究者参考。

表 9.1 美国 IRB 审查和文件纪要的监管要求

监管审查要求	IRB 可能需要讨论的问题
1. 提出的试验方案科学合理, 且尽可能避免让受试者面临不必要的风险	• 试验的假设明确吗? 表述清楚吗? • 研究设计合理吗? • 该研究可以得到普遍适用的知识吗? 将受试者暴露于风险是伦理许可的吗?
2. 相对于受试者参加试验得到的益处(如有)和试验预期可获得知识的重要性来说, 受试者经历的风险是合情合理的	• IRB 认为风险水平怎样? • 主要研究者认为风险、不适、不便的水平怎样?
3. 公平选择受试者	• 受试者存在直接受益的前景吗? • 将招募何人? 男性? 女性? 少数族裔? 儿童(入选或排除标准的合理性)? 重病患者? 健康志愿者?
4. 易受胁迫或不当影响的受试者需要额外的保护	• 这些受试者适合本试验方案吗? • 对易受伤害的受试者(例如孕妇、胎儿、社会和经济弱势群体、判断力受损者等)额外保护到位了吗?
5. 从受试者或其合法代理人处获得知情同意书	• 知情同意书包括八大要素吗? • 容易被受试者理解吗? • 由谁获取知情同意(主要研究员、护士或其他人员)? 在什么环境下获取? • 如可能, 得到儿童同意了吗? • 可以请求 IRB 放弃或改变知情同意要求吗?
6. 受试者风险的最小化	• 研究设计使受试者风险最小化了吗? • 使用数据和安全监查理事会或其他研究监督过程能使受试者更安全吗?
7. 受试者隐私的严格保密	• 尽可能地保护了可用于识别个人的研究资料的接触或使用吗? • 任何特别的隐私或机密问题(例如遗传学信息的使用)得到妥善的解决了吗?

9.2.6 伦理委员会的审核决定

伦理委员会的决定可以是：

- 同意；
- 作必要的修正后同意；
- 作必要的修正、补充后重审；
- 不同意；
- 终止或暂停已批准的试验。

伦理委员会的批文或书面同意应当含有必要的信息，仅仅声明该项临床试验已获批准是不够的。伦理委员会的批文应当至少包括下列内容（参见图 9.1 的伦理委员会批文样本）：

- 临床试验的项目名称；
- 伦理委员会的名称及联系地址、联系电话；
- 召开讨论会议的时间；
- 审查了哪些文件（包括版本和制订或修订日期）；
- 审查结论；
- 伦理委员会的其他建议或要求；
- 主席签名、日期。

应当注意的是：临床试验只有在接到伦理委员会的书面同意后，才能开始进行，因此任何只接到伦理委员会负责人的口头通知就开始临床试验，即使是仅仅开始招募受试者，也是错误的。

伦理委员会的书面批文应当保存在研究者的档案中，复印件保存在申办者处，以备药品监督管理部门的检查。

××医院伦理委员会

地址：北京市海淀区学院路 16 号 邮编：100000 电话：010666666
传真：010666668

××医院心内科×××教授：

本伦理委员会的全体成员于 2002 年 5 月 5 日召开会议，审阅并讨论了下列与你们计划开展的××××临床研究有关的补正资料：

- ①试验方案（编号 A2002-3）（最后版本，2002 年 4 月 20 日修订）；
- ②知情同意书样本及受试者告知材料（第 2 版，2002 年 4 月 23 日修订）；
- ③准备在健康报上刊登的受试者招募广告（第 2 版，2002 年 4 月 25 日）；
- ④受试者的赔偿情况说明（第 1 版，2002 年 4 月 26 日）
- ⑤研究人员简历（第 2 版，2002 年 4 月 20 日）

本伦理委员会经表决同意你们自该日起开展该项研究并要求：上述资料未经本委员会批准，不得作任何修改；如果试验中发生任何严重不良事件请立即（24 小时内）通知本委员会；如果试验开展一年以上，需向本委员会提交试验年度报告。

主席：×××（签字）

日期：2002 年 5 月 5 日

图 9.1 伦理委员会批文样本

9.2.7 伦理委员会对临床试验的持续审查

如果伦理委员会确定已批准的临床研究会对受试者带来明显的生理、社会和心理的风险，应至少对该研究持续审查一次。持续审查的目的是确保研究者采取了适当的、持续的措施以保护受试者的权利和福利。为此研究者应当向伦理委员会提交必要的资料，例如临床试验的年度报告、关于试验方案的任何科学进展，特别是那些涉及受试者风险、负担或受益的进展。在持续审查或其他任何时间，伦理委员会如发现一些参加研究的受试者受到了严重的伤害、或该研究没有依照法规要求、伦理准则或试验方案实施，可以暂停、修改或终止已批准

的临床试验。

9.2.8 伦理委员会的工作程序

伦理委员会应建立并遵循标准操作规程，其内容应包括：

- 组成、人员资格及权限；
- 讨论会议的安排、通知和召开程序；
- 初次和持续审评的实施程序；
- 对已获得同意的临床试验在实施过程中的微小修改的加急审核和批准办法；
- 规定在获得伦理委员会书面同意前不可开始入选任何受试者；
- 规定事先未经伦理委员会同意，不得偏离及修改临床试验方案，除非为了消除受试者的紧急伤害或者其变更仅涉及后勤或管理方面（例如更换监查员或电话号码等）。
- 规定研究者在发生下列情况时应立即向伦理委员会报告：
 - 为消除受试者的紧急伤害而偏离试验方案；
 - 增加了受试者的危险性或明显影响试验实施的变化；
 - 所有严重的和非预期的不良事件；
 - 出现了可能对患者的安全性或试验的实施产生不良影响的新资料。
- 确保伦理委员会立即通知研究者或机构的下列情形：
 - 其试验相关的决定或意见；
 - 其决定或意见的理由；
 - 申请伦理委员会做出决定或意见的步骤。
- 伦理委员会应保存的文件及期限。

9.3 知情同意

GCP 不允许受试者对试验不明了，或者强制性地参加试验，因此在开始试验程序之前，研究者必须得到受试者的知情同意书。

知情同意 (informed consent, IC) 实际上包括两个不可或缺的方面或步骤:

- 其一, 知情, 即让受试者知晓和明了与临床试验有关的必要信息;
- 其二, 同意, 即受试者自愿书面确认其同意参加该项临床试验的过程。

许多人往往更注意第二步, 即获得书面同意, 而对第一步, 即知情重视不够。殊不知, 受试者知情不充分就谈不上自愿同意, 这是与 GCP 知情同意的初衷相悖的。

知情同意的四个基本要素为:

- 必要信息;
- 充分理解;
- 完全自愿;
- 书面签署。

9.3.1 知情同意书的内容

提供给受试者的知情同意书及有关资料中应当包括下列内容:

- 试验的研究性质的声明以及对试验目的的解释。
- 试验的内容与方法, 包括试验的步骤、所需的时间期限、检查项目和频度、留取血标本的总量等。
- 预期的受益和风险。预测参加试验对缓解或治愈原有疾病的可能性、可能出现的不良反应及其程度。使受试者事先可以权衡参加试验的利弊, 做好充分的思想准备。当不存在对受试者预期的受益时, 也应当使其知晓这一点。
- 受试者的义务和不便。使受试者知晓本次试验本人需付出什么、做什么饮食配合、有什么合并用药的限制、有何禁忌 (抽烟、节育、高空作业、开车等) 等, 以便受试者有充分的心理准备并给予配合。

- 告知受试者可能被分配到试验的不同组别。随机对照试验时受试者可能被分配到对照组，因此还需告诉其对照组潜在的受益和风险。
- 目前此种疾病的其他诊治方法及每种方法可能的受益和风险，以便受试者更好地做出选择。
- 告知受试者参加试验是自愿的，受试者可以拒绝参加或在试验的任何阶段随时退出试验而不会遭到歧视或报复，其医疗待遇与权益不受影响。
- 受试者个人资料的保密原则。要告知受试者参加试验及在试验中的个人资料均属保密内容，有关识别受试者的记录应保密。如公开发表试验结果，也会对受试者的身份保密。但是伦理委员会、药品监督管理部门或申办者在工作需要时，按规定可以查阅参加试验的受试者资料。
- 试验费用、补偿和保险。要告诉受试者：临床试验中所接受的试验药物或对照药品是由申办者免费提供的；因临床试验的需要而增加的检验或检查费用也是免费的；如发生与试验相关的损害时，受试者可能获得的治疗和/或适当的保险赔付或经济补偿；如受试者为健康人时，要告知预计支付给受试者的费用。
- 必要时研究者可以终止受试者的试验而不必得到受试者的同意。例如在受试者不能遵守试验方案的要求、受试者受到伤害或受试者的健康状态已不适于继续参加试验或试验提前中止时。
- 试验期间，受试者可随时了解与其有关的信息资料。如果出现可能影响受试者参加试验意愿的信息，受试者或其法定代表人将会及时得到通知，并告知受试者进一步了解有关试验和受试者权益的信息及发生试验相关伤害时的联系人等。

除了上述告知的信息外，知情同意书一般还包括如下项目：

- 临床试验项目名称；
- 受试者信息，包括临床试验中心名称或编号、病人编码、病人姓名；
- 受试者声明条款；

- 在受试者发生问题，或需要咨询有关问题时的负责医生的姓名和联系电话；
- 病人签字及日期的位置；
- 研究者签字及日期的位置；
- 需要时，见证人签字及日期的位置。

此外，正规的知情同意书应当是一份完整的文件，既包括告知受试者的全部信息，也包括受试者自愿参加试验的声明和双方的签署部分。那种将两者印刷成单独的两份文件，即一份受试者告知单，一份受试者知情同意声明，且仅保留后者的做法是不正确的，很难让人信服每位受试者看到了真正的知情内容。

9.3.2 知情同意过程

知情同意书及其说明过程应采用受试者或其法定代表人能够理解的语言和文字。一般采用受试者的母语，以通俗易懂的文字书写，要尽量避免使用专业术语。

研究者或其委托执行知情同意过程的人，应当对受试者不明白的内容或提出的任何与试验有关的问题，给予详尽而清楚的解释。对无能力表达同意的受试者，应向其法定代表人提供上述介绍与说明。

知情同意的过程应当在安静和单独的环境下进行，避免受试者受到压力。在受试者认真阅读了知情同意书的内容并就任何有关的问题向研究者咨询并获得满意的说明之后，应当给受试者足够的时间以便使其考虑是否愿意参加试验。无论研究者本人还是试验有关人员均不能胁迫或不正当地影响受试者做出是否参加试验的决定。

9.3.3 知情同意书的签署

在候选的受试者充分阅读并理解知情同意书的内容后，如果其同意参与该临床试验项目，由受试者或其法定代表人在知情同意书上签字并注明日期。执行知情同意过程的研究者或其代表也需在知情同意书上签名并注明日期。

在受试者或其法定代表人均无阅读能力时，则在整个知情过程中应有一名见证人在场，经过详细解释知情同意后，受试者或其法定代表人口头同意，并由见证人签名和注明日期。

儿童作为受试者，必须征得其法定监护人的知情同意并签署知情同意书，当儿童能做出同意参加研究的决定时，还必须征得其本人同意。

对无行为能力的受试者，如果伦理委员会原则上同意、研究者认为受试者参加试验符合其本身利益时，例如对一些患了不治之症的病危病人，如果参与了新药试验，存在获得缓解疾病或延长生存期的可能时，则这些病人也可以进入试验，同时应由其法定监护人签名并注明日期。如果受试者、见证人或监护人签字的知情同意书均未取得，则必须由研究者将上述情况和不能取得的详细理由记录在案并签字。

应当在知情同意书（一式两份）签署后，向每一受试者提供一份双方都签过字的知情同意书副本。

9.3.4 获得知情同意需注意的问题

知情同意书中不能出现使受试者放弃合法权益的语言，也不允许含有为申办者或研究者开脱过失责任的语言。例如“本人自愿参加试验，发生任何问题与主管医生无关”等。

知情同意书及有关试验说明资料在交给受试者之前，必须经伦理委员会批准。研究者和申办者无权修改已经伦理委员会审核批准的知情同意书。

如发现可能会影响受试者是否同意参加试验的涉及试验药物的重要新资料时，应修改书面知情同意书和其他任何提供给受试者的书面资料，并送交伦理委员会批准后，再次取得受试者的知情同意。

研究者应当将所有受试者的知情同意书作为试验资料存档，保存至 GCP 要求的期限。

9.3.5 我国知情同意书中存在的问题

作者在近年的现场检查工作中，发现我国临床试验机构在知情同

意书方面存在的问题主要有：

- 知情同意书未经伦理委员会审核，因此很难保证知情同意书的真正作用；
- 没有严格执行知情同意过程，有的研究课题中保存的知情同意书的件数少于入选受试者例数，难以证明所有的受试者都签署了知情同意书；
- 知情告知不充分，有的知情同意书过于简单，语言叙述笼统含糊，没有包括应当告知的必要内容；
- 讲参加试验的益处多，但对试验的风险强调不够，描述试验药物时使用了过分乐观的词语，甚至使用了一些不科学或有原则性错误的语言；
- 对受试者的权益叙述不够；
- 知情同意书格式不规范，项目不全；
- 个别试验项目保存的多份知情同意书均由医生、护士模仿受试者笔迹代签，令人怀疑是否真正执行了知情同意过程；
- 知情同意书签署后，未向病人提供副本或复印件等。

相信这些问题随着申办者、研究者对受试者保护意识的加强会逐渐减少并杜绝。

临床试验中有关人员的职责

临床试验涉及四个方面的人员，包括研究者、申办者（CRO、监查员、质量保证部门）、伦理委员会及药品监督管理部门等。上述人员的共同职责是保证临床试验科学、规范、可靠且符合伦理原则地计划、开展、分析和报告。但是他们在临床试验中的责任和分工各有不同或侧重。GCP 明确规定了对临床试验的有关人员的职责要求。所有人员都要严格按照 GCP 的要求各司其职、各尽其责。

伦理委员会的职责已在第 9 章介绍，监查员、质量保证部门和药品监督管理部门的职责将在第 14 章讨论，本章重点讨论研究者和申办者的职责。

10.1 有关人员职责概述

10.1.1 研究者

- 保证有充分的时间、资源、设备和合格的研究人员投入所进行的临床试验；
- 了解研究者手册中所述的试验药物的性质；
- 熟知并严格遵守试验方案、GCP 原则和有关法规；
- 向伦理委员会提交试验方案以获得书面批准；
- 向所有参加试验的受试者提供足够的信息并获得知情同意书；
- 确保按照试验方案的要求入选足够合格的受试者，保存所有经筛选的受试者的记录 and 所有参加者的情况；

- 严格遵循伦理委员会批准的试验方案，对试验方案的修正必须通知有关各方；
- 正确地收集、记录和报告数据；
- 适当地使用、保存和管理试验用药；
- 向 GCP 和法规规定的有关各方及时报告任何严重的不良事件或不良反应；
- 接受申办者的监查或稽查以及药品监督管理部门的检查；
- 在试验结束后撰写、同意和签署总结报告；
- 保证所有有关受试者的情况及申办者提供的资料得到所有参加试验人员的保密和尊重；
- 在临床试验进行中或之后的一定时间内为受试者提供充分和安全的治疗；
- 按照规定保存临床试验的有关资料。

10.1.2 申办者

- 建立详细的 SOPs 并培训有关人员；
- 准备试验方案，并得到研究者的同意；
- 选择合适的研究者并进行试验前的现场考察；
- 提供研究者手册中的试验药物的资料并及时更新；
- 得到药品监督管理部门对临床试验的批准；
- 确保试验方案经伦理委员会批准；
- 提供按照 GMP 标准生产、包装和标注的试验用药物；
- 向药品监督管理部门和伦理委员会报告任何严重的不良事件或反应；
- 准备符合 GCP 和有关法规的试验报告并得到研究者同意；
- 为伤害或死亡的受试者提供足够的赔偿或保险；
- 与研究者就数据的处理、结果的报告和研究数据的发表签订协议；
- 建立独立的质量保证系统，委派合格人员对临床试验进行监查和稽查；
- 按规定保存临床试验的有关资料等。

10.1.3 监查员

- 作为申办者和研究者之间的主要联系渠道；
- 遵守申办者的 SOPs；
- 熟悉试验药物、试验方案、病例报告表、知情同意书、SOPs、GCP 和有关法规的要求；
- 确认试验承担单位具有从事临床试验所需的设备和人员；
- 保证所有参加临床试验的人员已充分告知了有关研究的所有情况，而且人员配备符合试验方案的要求；
- 在试验开始前对研究人员进行 GCP 和 SOP 培训；
- 在试验开展之前、过程中和结束后监查研究者，核查试验是否严格按照试验方案进行，保证所有的数据记录准确，核实在开始任何试验步骤前已获得了所有受试者的知情同意书；
- 确认所有的病例报告表格填写正确，与原始记录一致，并告知研究者任何错误和遗漏；
- 检查试验用药的供应、储存、分发和回收情况，并核查有关记录，其内容应属实并符合要求；
- 协助研究者进行必要的通知和申请事宜；
- 在每一次现场访查后向申办者提交书面报告，在每一次电话或其他方式的联系后向申办者作及时的汇报。

10.1.4 伦理委员会

- 决定一项临床试验是否可以进行；
- 审查试验方案及其任何修改；
- 审查研究者的资格、条件和时间；
- 审查知情同意书及其签署过程；
- 审查研究者手册；
- 审查受试者入选方法，包括招募办法或广告。

10.1.5 药品监督管理部门

- 通过审批临床试验申请，批准既符合伦理又科学设计的临床试验；
- 中止不宜继续进行的临床试验或要求修改试验方案；
- 认定临床试验机构的资格，只允许合格的研究者承担临床试验；
- 对临床试验机构或项目实施现场检查；
- 接受严重不良事件或反应的报告，并及时做出处理决定；
- 拒绝接受违反 GCP 或其他现行法规要求的临床资料等。

10.2 研究者的资格及职责

临床试验的研究者是指在试验所在地负责实施临床试验的人员。如果一项试验在试验场所由一组人员实施，研究者则为该组人员的负责人或领导者，也称之为主要研究者（principal investigator, PI）。研究者在临床试验中承担着很大的责任，一方面要完成临床试验的任务，另一方面又要负责受试者的医疗、健康和安

10.2.1 研究者的类型

在国际上，一般按照研究者在临床试验中承担的职

责不同，将研究者分为几类。每一试验场所的临床试验由一位研究者总负责，其他人员在其指导和协调下进行工作，该位研究者被称为主要研究者（principal investigator, PI），也就是我国通常所说的项目负责人。主要研究者的主要助手称为合作研究者（co-investigator, CI）。其他参加人员，如护士、档案员、技师等称为助理研究者（sub-investigator, SI）。在多中心临床试验中，负责协调各中心研究者工作的研究者称为协调研究者（coordinating investigator, COI），在我国一般由组长单位的主要研究者承担。

10.2.2 研究者应具备的条件

研究者是临床试验取得成功的关键因素，在一定程度上临床试验是否顺利而高质量地完成，主要取决于研究者。因此各国或国际组织的 GCP 均对研究者的资格、能力与职责做了具体的规定。

从事临床试验的研究者必须具备一些必要的条件，主要包括专业资格和经验，对试验设施、设备和人员的支配能力，能够保证研究时间以及具备入选病人的条件。

我国 GCP 规定负责临床试验的主要研究者（PI）应当具备下列条件：

- 在合法的医疗机构中具有任职行医资格；
- 具有试验方案中所要求的专业知识和经验；
- 对临床试验具有丰富经验或者能得到本单位有经验的研究者在学术上的指导；
- 熟悉申办者所提供的与临床试验有关的资料与文献；
- 有权支配参与该项试验所需要的人员和设备；
- 熟悉 GCP，遵守国家有关法律、法规与道德规范；
- 必须在有良好医疗设施、实验室设备、人员配备的医疗机构进行临床试验，该机构应具备处理紧急情况的必要设施以确保受试者的安全。

按照我国《药品管理法实施条例》及《药品注册管理办法》，承担药物临床试验的机构必须是经依法认定具有药物临床试验资格的机构。也就是说，除了具备上述条件外，研究者还必须在依法认定的临床试验机构工作。

研究者应当具备足够的从事临床试验的时间。研究者需要耗费大量的时间进行下列工作：

- 了解和熟悉试验方案及其他有关资料；
- 定期和申办者委派的监查员会晤；
- 发现并筛选合适的受试者，执行知情同意；
- 在病人（受试者）身上花费比普通病人更多的时间；

- 协调研究人员间的工作并评估试验的进程；
- 填写各种要求的文件并处理试验产生的资料；
- 接受监查员、稽查员和检查员的监查、稽查和检查等。

研究人员还应当具备可靠的受试者来源。如果保证不了适当的病人入选数量和速度，必然会影响试验的进度和质量。因此，在选择研究者时要考虑研究者是否已承担了类似药物的较多项目。

10.2.3 研究者的职责

临床试验研究者的职责主要包括：

(1) 签署研究协议

临床试验开始前，研究者应与申办者就试验方案、试验的监查、稽查和标准操作规程以及试验中的职责分工等达成书面协议或合同。研究者还应与申办者商定有关临床试验的费用，并在合同中写明。

(2) 制订并遵循试验方案

研究者与申办者共同制订并签署临床试验方案，并详细阅读和了解试验方案的内容。

研究者应及时向伦理委员会递交临床试验方案，请求批准。在试验过程中必须严格遵循经伦理委员会批准的试验方案。在确有必要对试验方案进行修改时，应再次得到伦理委员会的同意。

需要强调的是，如果研究者在试验中纳入了不符合入选标准或符合排除标准的受试者，或没有按照试验方案的要求用药（用法、用量、合并用药等），或做了未在试验方案上规定的额外评价，都属于未按 GCP 规定及未取得伦理委员会的同意而擅自进行临床试验的范围。

(3) 保证试验设施、设备及人员

研究者必须在有良好医疗设施、实验室设备、人员配备的医疗机构进行临床试验。该机构应具备处理紧急情况的一切设施，以确保受试者的安全。实验室仪器设备应定期校准和验证，保证检查结果的准

确可靠。

(4) 保证研究时间

研究者应获得所在医院或主管单位的同意, 保证有充分的时间在试验方案规定的期限内负责和完成临床试验。

(5) 了解信息并明确职责

研究者应了解并熟悉试验药物的性质、作用、疗效及安全性(包括该药品临床前研究的有关资料), 同时也应掌握临床试验进行期间发现的所有与该药物有关的新信息。而且研究者须向参加临床试验的所有人员说明有关试验的资料、规定和职责。

(6) 入选受试者并执行知情同意

研究者应确保有足够数量并符合试验方案入选标准的受试者进入临床试验。应向受试者说明经伦理委员会同意的有关试验的详细情况, 并取得所有受试者的知情同意书。

(7) 保护受试者的安全

研究者有义务采取必要的措施以保障受试者的安全, 并记录在案。研究者负责做出与临床试验相关的医疗决定, 保证受试者在试验期间出现不良事件时得到适当而及时的治疗。在试验结束后, 也要继续对受试者跟踪、随访一段时间, 如发生不良事件应及时给予治疗。

(8) 处理和报告 SAE

在临床试验过程中如发生严重不良事件, 研究者应立即对受试者采取适当的治疗措施, 同时报告药品监督管理部门、申办者和伦理委员会, 并在报告上签名及注明日期。

(9) 保证随机化并记录破盲情况

临床试验中受试者分配必须按试验设计确定的随机方案进行, 每名受试者的密封代码应由申办者或研究者保存。如为盲法试验, 应在方案中标明破盲的条件和执行破盲的人员。在紧急情况下, 允许对个别受试者破盲而了解其所接受的治疗, 但必须在病例报告表上记录破盲的理由。

(10) 收集、记录并报告数据

研究者应确保将任何观察与发现均正确而完整地进行记录,并将试验数据准确、完整、及时、合法地填写到病例报告表,确保病例报告表数据的准确性、完整性、可读性和及时性。

病例报告表中的数据来自原始资料并与后者保持一致,不得随意更改。作任何更正时不得改变原来的数据,只能采用附加叙述并说明理由,由做出更改的研究者签名并注明日期。

临床试验中各种实验室数据均应记录或将原始报告粘贴在病例报告表上,在正常范围内的数据也应记录。对显著偏离或在临床可接受范围以外的数据须加以核实,由研究者作必要的说明。各检测项目必须注明所采用的计量单位。研究者应有一份受试者的编码和确认记录,此记录应保密。

(11) 实施质量控制和保证

研究者应采用标准操作规程,并对临床试验进行质量控制和质量保证,还应接受申办者派遣的监查员和稽查员的监查和稽查及药品监督管理部门的检查或视察,确保临床试验的质量。

(12) 管理试验用药物

临床试验用药物的使用由研究者或指定人员负责。研究者必须保证所有试验用药物仅用于该临床试验的受试者,其剂量与用法应遵照试验方案,剩余的药品退回申办者。上述过程需由专人负责并记录在案。研究者不得把试验用药物转交任何非临床试验受试者,也不应该向受试者收取试验药物的费用。

(13) 撰写总结报告

临床试验完成后,研究者应写出总结报告,签名并注明日期后送申办者。研究者提前终止或暂停一项临床试验必须通知受试者、申办者、伦理委员会和国家食品药品监督管理局,并阐明理由。

(14) 保存试验资料并对其保密

研究者应保证所有有关受试者的情况以及申办者提供的资料得到

所有参加试验人员的保密和尊重。

临床试验中的资料均须按规定保存及管理。研究者应保存临床试验资料至临床试验终止后至少 5 年。

10.2.4 合格研究者的金标准

鉴于 GCP 对研究者资格和职责要求的繁杂的赘述,国外学者根据 ICH-GCP 总结出了 12 条所谓合格研究者的金标准,这些标准是保证临床试验取得成功的重要原则。

(1) 熟知并遵循试验方案

试验方案是详细叙述临床研究如何进行的唯一文件。为此应当做到:

- 阅读:认真阅读并熟悉其内容。
- 同意:与申办者就任何疑问进行讨论,要完全同意试验方案的所有内容。要在试验方案上签字以表示正式同意严格遵循其内容。
- 遵循:严格遵循试验方案。因为任何微小的偏离都可能导致研究结果的较大出入,所以任何偏离试验方案的行为必须如实记录。对试验方案的违背往往被监督管理部门视为严重缺陷。
- 可达:所有研究人员在任何时间都应当能够随身查阅试验方案,因此最好人手一份,但是考虑到其保密性,对其分发应当控制并记录。
- 存档:应当将最新的试验方案保存在研究档案中,老的版本应当注明“已过时”字样并远离现版本保存,以免混淆。

(2) 选择并培训合适的研究人员

要很好地选择承担临床试验的所有人员,并通过培训,使其熟悉试验的内容、明确职责。为此,应当做到:

- 保留人员名单：应当保留一份所有被明确承担与试验有关任务的人员名单，注明姓名、职称、参加该试验的时间周期及任务，并留存签名和姓名缩写样本。
- 研究者履历表：在研究档案中保留所有研究者的经本人签字和注明日期的履历表。
- 所有人员知情：使所有研究人员包括研究助理、护士、管理人员、保障部门人员（如药房）了解该试验的内容。定期开碰头会有利于上述人员的及时交流和沟通。

(3) 认真观察并记录试验数据

在认真观察的基础上，认真、完整和准确地填写 CRF，避免遗漏。更正数据要符合要求。

(4) 保证研究设备的够用和可靠

应当采取措施保证临床研究所需要的仪器设备（如冰箱、血压计、肺活量计、心电图仪等）够用并符合要求，包括：

- 按照试验方案检查试验设备的适用性；
- 按要求定期校正和核准；
- 保证在整个试验过程中可随时使用；
- 进行定期保养并作记录等。

(5) 最大程度地保护受试者

在开始试验之前，试验方案、知情同意书、受试者入选途径和方法等有关文件均应得到伦理委员会的批准，并按规定获得所有受试者的知情同意书（参见第 12 章）。在试验过程中，应当对受试者进行认真的观察，如出现任何意外不良事件要及时处理。健康情况不适合继续参与试验的病人，要及时请其退出临床试验。试验结束后，还应当对受试者进行一段合适时间的随访或观察。

(6) 准确预测并记录受试者的入选情况

根据过去及近期的资料预测潜在的受试者的数量，严格按照试验

方案规定的人选和排除标准入选受试者并保存一份筛选和招募的受试者的名单（包括姓名、缩写、研究编号、医院及识别号码）。不能迫于时间的压力入选不合格的受试者。尽管受试者可以在任何时候自愿退出试验，研究者还是要尽量了解、分析并记录其脱落原因。

（7）严格对试验用药进行计数和管理

要特别详细地保存试验用药的记录，包括：从申办者接受的数量、保留在试验点的数量、分发给每个受试者的数量以及从受试者回收与退回申办者的数量；按照要求的条件储存试验药物；要认真向受试者解释药品的使用时间和方法，以保证治疗的依从性；鼓励受试者将空的和未使用的药品包装盒退回且不可随意销毁和遗弃。

（8）及时记录和报告不良事件

要及时记录所有发生的不良事件，而无论其是否与试验药物有因果关系。还要及时向药品监督管理部门、伦理委员会和申办者报告严重不良事件。例如受试者在参加试验后在雪地滑倒并骨折，也应当及时记录和报告。为了保证不良事件的有效记录和报告，申办者可以提供书面的表格和程序。

（9）保证实验室评价的质量

要确认实验室的设备和管理符合方案的要求；严格按照试验方案收集样品；避免样品分析和处理的延误；明确标注试验样品；确保运输条件符合试验方案的要求。

（10）规范保存试验资料和档案

“没有记录，就没有发生！”要使监督管理部门相信临床试验的可靠性必须能够提供该研究符合 GCP 原则的证据。因此必须记录所有试验有关的行为和数据。

研究者应当建立每项试验的研究档案卷宗，在其中保留所有的有关文件。所有的研究文件必须储存在安全、并适于保密的环境中。对可接触试验档案的人员进行控制，以避免重要文件的丢失。

有些资料由研究者单独保存，例如原始文件（受试者档案、X线片、原始报告等）、知情同意书和受试者招募名单等，应当视同“宝

贝”，确保不被遗失和损坏。

研究结束后，研究者有责任保存所有资料至法规及申办者要求的期限。我国要求至少保留 5 年，而在国外这些资料往往被保留 15 年以上。而且，在得到申办者同意之前不得销毁档案资料。

(11) 最大限度地提高数据的质量

每一试验的成功都依赖于收集和分析的数据的可靠性和质量。研究者应当保证所有收集数据的人员熟悉使用的方法。在使用非常规的评价方法时，需要对有关人员进行培训和训练，以保证操作的一致性。所有数据应当准确记录在 CRFs 中，重要的数据最好也记录在受试者的档案中，以防万一 CRFs 遗失时重构该试验。

使用 CRF 或试验方案作为核对清单，以避免任何遗漏。尽量在规定的日期和时间收集数据。

应当允许监查员、稽查员、检查员对受试者档案与 CRFs 进行原始数据核准 (source data verification, SDV)。监查员发现的任何差异应当和研究者讨论原因并由研究者按规定更正。

(12) 全面有效地进行信息沟通

信息交流是临床试验成功的关键之一，应当保证每个有关人员知晓和其有关的信息。研究者应做到：

- 自己认真阅读研究者手册，全面了解试验药物的已有信息；
- 确保参与研究的所有人员全面了解该试验的资料（包括试验进程中的任何补正），并保证他们能接触到与其有关的试验文件；
- 明确每个人的分工和职责；
- 保证受试者足够的知情；
- 通知受试者的主管医生（适用时）；
- 有问题及时通知监查员；
- 发生严重不良事件时应立即通知伦理委员会、监督管理部门及申办者，并随时通知任何进展或后果；
- 一年至少向伦理委员会及监督管理部门提交一份试验进展报告；

- 在试验结束或提前终止时，通知伦理委员会；
- 向有关各方，包括监督管理部门提交试验总结报告；
- 在试验结束后，跟踪任何重要的事务并通知申办者结果。

总而言之，研究者最根本的职责就是科学、可靠、准确地获得试验数据并评价试验药物的安全性和有效性，同时在临床试验中保护受试者的安全和权益。在临床试验中的所有行为均应以此作为出发点。研究者必须充分知晓自己在临床试验中应承担的职责，才能将 GCP 的要求变成自己的自觉行动，因此主要研究者应当重视对所负责的其他研究者的 GCP 和 SOP 的培训，用 GCP 和 SOP 去规范每位研究者在临床研究中的行为。

10.3 申办者的资格与职责

申办者（sponsor）的全称为申报主办者，指发起临床试验，并对该试验的启动、管理、财务和监查负责的公司、机构或组织。通俗一点讲，申办者实际上就是新药的研究开发和新药证书（或生产许可证）的申报单位，也可以是为了药品进口注册的目的在我国进行临床试验的国外企业。在国外，申办者通常为制药公司。但在我国除了多数情况下为制药公司或药厂外，申办者还可能是其他组织或机构，如从事新药研究开发的研究单位或院校。

此外，如果是由研究者自己单独或与别人合作启动、组织并实施一项临床试验，那么国际上称其为申办研究者（sponsor-investigator）。申办研究者承担申办者和研究者的双重职责。

10.3.1 申办者的资格

按照《药品注册管理办法》，新药研究包括临床研究的申办者必须是在我国有法人资格单位，若申办者为—外国机构，则必须有一个在中国具有法人资格的代表按中国法规履行规定的责任。

10.3.2 申办者的职责

申办者的职责主要包括：

(1) 准备试验资料

进行临床试验前，申办者必须提供试验药物的临床前研究资料，包括处方组成、制造工艺和质量检验结果。所提供的药学、临床前和已有的临床数据资料必须符合开始进行相应各期临床试验的要求，同时还应提供该试验药物已完成和其他地区正在进行与临床试验有关的疗效和安全性资料，以证明该试验药物可用于临床研究，为其安全性和临床应用的可能性提供充分依据。

(2) 得到监督管理部门和伦理委员会批准

申办者在获得国家食品药品监督管理局批准并取得伦理委员会批文后才可以按照试验方案和 GCP 要求组织临床试验。

(3) 选择研究者并签署试验合同

申办者在经依法认定的药物临床试验机构范围内选择临床试验承担单位和研究者人选，认可其资格及条件以保证试验的完成。

临床试验开始前，申办者和研究者应就试验方案、试验的监查、稽查和标准操作规程以及试验中的职责、分工等达成书面协议，说明在数据处理、统计分析、结果报告和发表论文方式等方面的职责及分工。

(4) 制订试验方案及获批准

临床试验开始前，应制订试验方案。试验方案由申办者自己或者与研究共同设计并签署，经药品监督管理部门和伦理委员会批准后方可实施。

(5) 提供研究者手册

申办者应当向研究者和伦理委员会提供研究者手册，其内容包括试验药物的化学、药学、毒理学、药理学和临床（包括以前的和正在进行的试验）资料和数据。

(6) 准备和提供试验用药

申办者向研究者提供具有易于识别、正确编码并贴有特殊标签的试验药物、标准品、对照药品或安慰剂，并保证质量合格。

关于试验药物的检验，《药品注册管理办法》规定：申办人可以按照其拟定的临床试验用样品标准自行检验临床试验用药物，也可以委托本办法确定的药品检验所进行检验；疫苗类制品、血液制品、国家食品药品监督管理局规定的其他生物制品，应当由国家食品药品监督管理局指定的药品检验所进行检验。临床试验用药物检验合格后方可用于临床试验。药品监督管理部门可以对临床试验用药物抽查检验。

试验用药应按试验方案的需要（如盲法）进行适当包装和保存在标签上要注明“临床试验专用”字样，并应用批号或系列号进行标记。在双盲临床试验中，试验药物与对照药品或安慰剂在外形、口味、包装、标签和其他特征上均应一致。申办者应建立试验用药的标记、保管、分发和回收的管理制度及记录系统。

我国《药品注册管理办法》还规定：试验用药的生产应当在符合 GMP 条件的车间制备，制备过程应当严格执行 GMP。

(7) 保存随机代码

临床试验中受试者的分配必须按试验设计确定的随机方案进行。每名受试者的密封代码应由申办者和研究者分别保存。对随机双盲试验，要预先规定破盲的条件和人员。

(8) 对试验的监查

申办者任命监查员，并为研究者所接受，负责监查临床试验的进行。研究者不遵从已批准的方案、GCP 或有关法规进行临床试验时，申办者应指出以求纠正，如情况严重或持续不改，则应终止研究者参加临床试验并向国家食品药品监督管理局报告。

(9) 质量控制和保证

申办者负责建立临床试验的质量控制和质量保证系统，并采用标准操作规程（SOPs），以保证临床试验的质量控制和质量保证系统的实施。需要时，申办者可组织对临床试验的稽查以保证质量。

(10) 不良事件的处理和报告

申办者与研究者必须迅速研究所发生的严重不良事件，采取必要的措施以保证受试者的安全，并及时向药品监督管理部门报告，同时向涉及同一药品的临床试验的其他研究者通报不良事件。

(11) 试验的中止

申办者中止一项临床试验时，须迅速通知研究者、伦理委员会和国家食品药品监督管理局，并说明理由。

(12) 总结报告

申办者负责向国家食品药品监督管理局递交试验的总结报告。

(13) 经济补偿和保险

申办者应对参加临床试验的受试者提供保险，对于发生与试验相关的损害或死亡的受试者承担治疗费用及相应的经济补偿，也应向研究者提供法律上与经济上的担保，但由医疗事故所导致的除外。

(14) 监督研究者

研究者不遵从已批准的方案、GCP 或有关法规进行临床试验时，申办者应指出并要求其进行改正。如情况严重或持续不改时，应终止该研究者的试验并向药品监督管理部门报告。

(15) 试验资料的保存

临床试验中的资料均须按规定保存及管理。申办者应保存临床试验资料至试验药物被批准上市后 5 年。

10.3.4 合同研究组织的职责

合同研究组织 (contract research organization, CRO) 是一种学术性或商业性的研究机构，为制药公司提供非临床研究或临床试验的有偿服务。

申办者可以将其试验的相关职责部分或全部委托给 CRO 去做，这时，合同研究组织将承担申办者的相应职责，对临床试验进行质量保证和质量控制。但是，申办者永远对试验数据的质量及完整性负最终责任。

临床试验用药物的制备、使用和管理

临床试验用药物 (investigational medicinal product) 是指在临床试验中被研究测试或被用作参照物的一种含有活性成分的药物剂型或安慰剂。包括已批准上市的产品, 但其用法或包装与已批准形式不同 (剂型或外包装), 或用于未批准的适应症, 或用来获得对已批准用法更多的资料。

临床试验用药物的制备、使用和管理是药物临床试验的重要环节。一方面, 试验用药的质量与稳定性直接决定着临床试验结果的可靠性; 另一方面, 与上市销售的药品相比, 临床试验用药物给受试者带来的潜在风险更大。GCP 明确规定, 临床试验用药物的制备、包装标签、运送和销毁是申办者的重要职责。而在试验过程中, 试验用药的存储、发放、使用、计数管理则是研究者或研究机构的重要职责。

为了保证受试者的安全, 保证不出现因生产方面的问题导致安全、质量或疗效方面的缺陷并影响临床试验的结果, 确保用于同一或不同临床试验中的同种试验用药物批与批之间的一致性, 许多国家的药品监管部门都要求试验用药物均应在 GMP 即《药品生产质量管理规范》(Good Manufacture Practice) 的条件下生产。我国现行《药品注册管理办法》也要求: “临床试验用药物应当在符合《药品生产质量管理规范》的车间制备。制备过程应当严格执行《药品生产质量管理规范》的要求。申请人对临床试验用药物的质量负责。”

本章重点介绍 GCP 对临床试验用药物的制备、使用和管理的要求, 然后介绍如何在 GMP 条件下制备试验用药物。

11.1 临床试验用药物制备和管理的基本原则

临床试验用药物的生产、使用和管理应遵循下列基本原则：

- 按照 GMP 条件生产，保证试验用药的质量和稳定性，避免生产过程中的交叉污染；
- 确保试验用药物在运输、分发、储存、使用过程中不变质、不受污染，过期药物要及时更换；
- 必须严格按照要求进行包装和标识，明显与上市药物相区分，避免误用；
- 包装和标识符合盲法、随机等试验设计的要求；
- 仅用于参加试验的受试者，不得买卖或赠送其他人员；
- 在试验过程中要严格遵循试验方案规定的给药方案分发和用药；
- 建立试验用药物的接收、分发、使用、回收、销毁记录和计数制度并做好记录。

11.2 GCP 对临床试验用药物的要求

11.2.1 试验用药物的制备

申办者应该保证试验用药物（包括有活性的对照药物及安慰剂）的特征符合其所处的开发阶段，按照 GMP 生产，并以符合试验设计的方式（如随机、盲法）编码和标签。另外，标识须遵从现行管理法规。关于试验用药物的 GMP 生产请参见 11.3。

申办者应决定试验用药物允许的储存温度、储存条件（如避光）、储存期限，如为静脉滴注给药产品，应给出重组溶媒、重组步骤及给药装置。申办者应把这些决定通知所有各方（监查员、研究者、药剂师、储存管理员）。

试验用药物应予以包装，以防止在运输及存储过程中被污染或有不允许的变质。

在盲法试验中，试验用编码系统应包括一个在紧急医学情况下能迅速破盲的机制，但是不允许有难以察觉的破盲。

在临床开发过程中，如果试验用药物或对照品的处方有较大改动，则在临床试验中使用新制剂前，应另有一些研究（如稳定性、溶出度、生物利用度）来评估这些变化是否显著改变了药物的药代动力学模式。

11.2.2 试验用药物的供应管理

向研究者或研究机构提供试验用药物是申办者的责任。但是，在申办者获得所要求的文件（如机构审查委员会或独立伦理委员会及药品监督管理部门的批准或同意）之前，不应向研究者或研究机构提供试验用药物。

申办者应保证在其向研究者提供的书面程序中含有研究者或研究机构应遵守的有关管理和储存试验用药物的指南及其他相关文件。这些程序应写明对试验药物的适当和安全的接收、处理、储存、分发、从受试者处回收并向申办者归还剩余试验用药物的方法（或其他替代的处置办法，但此替代方法须经申办者授权并应遵从现行管理法规）。

申办者应做到：

- 保证及时将试验用药物送至研究者处。
- 保存试验用药物的装运、接收、处理、归还及销毁的记录。
- 建立并保持试验用药物查找系统，并记录查找结果（如不合格产品追收、试验完成后的回收、过期产品的回收）。
- 建立并保持处理未使用试验用药物的系统，并将此处理记录在案。
- 采取步骤以确保试验用药物在未使用期间性质稳定。
- 试验用药物要有足够的留样，以便在需要时再次证实其规格，同时保存各批样品分析结果和特性的记录。只要产品稳定性许可，应尽可能长时间保留样品直到试验数据分析已完成，或依现行管理法规要求保留，按两者中较长者决定。

11.2.3 试验用药物的使用管理

在试验单位的试验用药物的计数与管理是研究者或研究机构的职责。研究者或研究机构可指派一名合格药师或其他合格人员，在研究者或研究机构的监督下负责试验单位试验用药物的保管、使用、计数和记录。

(1) 试验用药物的接收

研究者从申办者处接收试验用药物时，应委派专人对试验药物进行清点、检查并做好记录。清点时应特别注意是否提供药品的保存条件、试验药物是否均在有效期内、是否附有检验合格报告、包装标签是否完整、盲法试验的盲底信封是否密封和完整等。试验用药的记录应当包括下列内容：

- 试验用药物名称；
- 接收时间；
- 接收数量；
- 剂型及规格；
- 批号及有效期；
- 保存条件及注意事项；
- 破盲码信封及破盲原则；
- 退回申办者的药物；
- 接收人签字及日期。

(2) 试验用药物的保存

研究者应按申办者所指明的并符合现行管理法规的要求储存试验用药物。

一般来讲，试验用药物应该保存在专用储藏室或储存柜中。在我国，许多试验机构建立了专用试验药物储藏室，但也有部分单位将试验用药物保存在医院的药房中。如果是后一种情况，则必须将试验用药物严格与普通药品分区保存并做好标识，避免混淆或误用。试验用

药物还必须严格按照申办者提供的保存条件保存，如低温、避光、干燥等，并对储存场所或设施（如冰箱）做好监控和记录。

（3）试验用药物分发与使用

研究者应保证试验用药物只能按照已批准的试验方案使用于受试者。不得将试验药物提供给任何其他除受试者之外的人员。研究者或由其指派的人员应向每一位受试者解释试验用药物的正确用法，并在试验期间定期检查每一位受试者是否按要求正确使用。研究者应保留试验用药物分发、受试者使用及回收的详细记录，包括：

- 受试者的姓名缩写及代码；
- 分发各病人的数量、包装编号及日期；
- 用药开始、停止的日期；
- 用法用量；
- 从受试者处回收的用药后的空包装的数量及未用包装数量；
- 在回收的包装数量不够时，要记录并说明原因；
- 对受试者试验用药的丢失、散落、误用等情况的记录和解释等。

上述记录必须由研究者或发药的药师或护士签署姓名和日期。

（4）剩余药物的退回或处置

试验结束时，从受试者回收的已用药物的空包装、剩余药物以及库存药物等应一并交监查员带回申办者处理。如果申办者预先同意，也可由研究者就地销毁。这两种情况都要做好记录。

（5）试验用药物的计数和记录

试验用药物的计数（account）是其管理的重要内容。总的原则是试验用药物的收、发、余、退在数量上要保持平衡。如果不一致时，应及时查找、分析原因并记录原因。

研究者（机构）或其指定的药师或其他合格人员应妥善保存有关试验用药物的接收记录、试验用药物分发、保管记录、每一受试者使用记录以及未用药物返还申办者或其处置方法的记录。表 11.1～表 11.4 为这些记录表格的示例。

表 11.1 试验用药物接收登记表示例

试验名称： 试验中心： 研究者：										试验方案编号： 试验中心编号： 申办者：									
以下“容器”是指： ☐ 塑料瓶 ☐ 玻璃瓶 ☐ 塑料袋 ☐ 安瓿 ☐ 水泡眼包装 ☐ 纸盒 ☐ 其他医用容器																			
药物名称	容器编号(随机码)	批号	剂型	规格	数量	保存条件	包装、标签是否合格	其他事项	是否附检验报告										
送交人* 签字：		日期：		接收人签字：						日期：									

注：* 如为邮寄或快递请将凭证附后

表 11.3 受试者用药登记表示例

试验名称: 试验中心: 研究者: 药物名称:										试验方案编号: 试验中心编号: 申办者: 药物规格和批号:									
受试者 编号	受试者 姓名缩写	发药次数	接收数量	接收日期	服药期间	服药情况	退回空 包装数量	退回药物 数量	退回原因	回收人 签字/日期	备注								
受试者服药监督医生或护士签字:										日期:									

备注:如受试者用药数量加退回数量与接收数量不符,请在备注栏说明原因

11.3 试验用药物的 GMP 生产

鉴于其特殊性, 试验用药物的生产除应遵循已上市药品 GMP 的通用原则外应当增加一些特殊的考虑。为此, 美国 FDA 1991 年发布了《试验用药物制备的指导原则》[Guideline for Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animals)], 然后于 2003 年专门发布了 I 期临床试验用药物的 GMP 指导意见 (Guidance for Industry cGMP Phase I Investigational New Drugs)。欧盟 2003 年以 GMP 附录的形式发布了《临床试验用药品生产指导原则》(Good Manufacture Practices, Annex 13: Manufacture of Investigational Medicinal Products, July 2003)。我国在《药品注册管理办法》中提出了试验用药应当在 GMP 条件下生产的要求, 但尚未出台针对试验用药物的 GMP 的具体规定。

下面介绍欧盟《临床试验用药品生产指导原则》的主要内容, 以供国内企业参考。

11.3.1 质量管理

应根据临床试验用药物的 GMP 规范和相关指南, 以书面规程详细阐述由生产企业或进口商设计、建立或确认的质量管理系统, 申办者可以随时查阅这些规程。

在产品开发阶段, 产品质量标准和生产指令可以变更, 但必须保留变更控制的完整记录并可溯源。

11.3.2 人员

所有与临床试验用药物相关的人员应接受该类产品特殊要求的培训。

药品放行责任人应具备广泛的药品开发及临床试验的知识, 因其对质量系统负有特别重要的责任。

11.3.3 厂房和设备

临床试验用药物的毒性、活性和致敏作用可能尚未被人们完全认识,因此,应强化控制所有交叉污染的风险,并将强化措施贯彻到设备和厂房的设计、检查/测试方法和清洁可接受的标准中去。采用阶段性生产方式时,应十分注意交叉污染的风险。清洁剂的选择应考虑产品的溶解性。

11.3.4 文件

试验用药物的生产要建立和保存下列文件:

(1) 质量标准和操作指南

应制订质量标准 (specifications)、生产处方、加工及包装操作指南 (instructions)。这些文件应尽可能全面地体现已掌握的产品知识。在产品的不同阶段应定期对这些文件进行评估,并在必要时更新。新版文件应综合考虑产品最新的数据、所采用的技术标准及药典的要求,并可追溯以前的文件资料。任何变更都应根据书面规程进行,在书面规程应当阐述变更对质量(如稳定性和生物等效性)的影响;应记录变更的理由,并研究和记录这些变更对产品质量和即将进行的临床试验的影响。

(2) 订单

订单 (order) 应当由申办者或申办者的代理人向制造商提出,内容包括一定数量单位的产品的生产、包装和/或装运方式。订单应以书面方式提出(可传真),要求明确,避免含糊不清。订单应经正式批准,注明产品质量标准,必要时注明相关临床试验方案。

(3) 产品质量标准文件

产品质量标准文件 (product specification files) 应当随着产品的开发过程不断地更新,并保证对以前版本的追溯性。应当包括或注明下列文件:

- 起始原料、内包装材料、中间体及成品的质量标准和分析方法；
- 生产方法；
- 中间检验和成品检验方法；
- 批准的标签副本；
- 相关临床试验方案和随机编码（适用时）；
- 和委托方的相关技术协议（适用时）；
- 稳定性数据；
- 储存和运输条件。

上述清单并非完整无缺，其内容将随着产品和开发的不同而变化。上述信息是产品放行人放行批产品的评价依据，因此应当允许他们查阅。当不同的生产步骤在不同的生产地点进行时，根据不同产品放行人的职责范围，可以分别地保存相关生产点生产活动的相关信息文件部分。

（4）生产处方和操作指令

生产的每项操作或原料供应均应当有清晰、完整的书面处方和操作指令并做好记录。在非重复操作时，可不必制订基准处方和操作指令。一旦新药获得上市许可，这些书面文件将对制订正规生产的最后版本非常重要。

应当采用产品质量标准文件中的信息来制订详尽的生产、包装、质量检验、储存和运输的操作指令。

（5）包装指令

临床试验用药物一般按照临床试验中每一受试者单独包装。包装的数量包括必要的质检用量和留样用量，应当在包装前确定。为了保证每一产品在每一阶段的数量正确无误，应当做好物料平衡计算。

（6）生产、检验和包装批记录

批记录应当按照准确确定的操作顺序，保存足够详细的批记录。这些批记录应当含有所有采用的操作程序和所作变更的证明性内容、增加对产品的了解、并改进生产操作的证明性内容。

批生产记录应当按照 GMP 规定的期限保存。

11.3.5 生产

(1) 包装材料

质量标准和质量控制检查中应当包括有效的措施,以防由于不同批的包装材料外观上差异导致无意的破盲。

(2) 生产操作

在开发过程中,应确定关键的参数,并对生产过程进行过程控制。主要的关键参数和过程控制可从过去的经验,包括前期待开发工作中得到。关键人员应当认真考虑以形成必要的指导并将其持续地纳入生产经验中。确定的参数和控制指标应当客观地基于当时已获得的知识。

生产试验用药物的方法不必完全期望与常规生产一样程度地被验证,但是生产条件和设备应当被验证。对无菌产品,灭菌过程的验证应当和上市产品持同一标准。相似地,当需要时,病毒灭活或去除及其他生物来源的杂质的去除应当按照本领域规定的科学原理和技术规程进行验证,以确保生物技术来源的产品的安全性。

当批次量很小时,无菌制造工艺的验证会碰到一些特殊的情况。此时,培养基灌装量可能为生产的最大批次量。如条件允许,且与模拟工艺的要求相一致,培养基灌装的批次量可增大,以获得更有说服力的结果。通常以手工或半自动化的灌装操作,给产品的无菌特性造成巨大的挑战,因此要强化对操作人员的培训并验证他们的无菌操作技术。

(3) 对照品的适用原则

在作为对照品时,如一种药品被改变,应当有数据,例如稳定性、比崩解度、生物利用度等来证实该药品的原质量特性没有明显的改变。

对照品原包装盒上标注的效期可能不再适用于经过重新包装在不同的包装容器中的药品,其原因可能是新的包装容器对该药品提供的

保护效果不同或不匹配。确定新的效期，应当考虑到该药品的性质、包装容器的特性以及将要暴露的保存条件。这些均应由申办者确定。该效期应当被验证而且不超过原包装的效期。在对照品效期与临床试验周期间还应匹配。

(4) 设盲操作

当产品需要设盲时，在设盲前，应建立并保持设盲和揭盲的系统，以保证必要时能够识别已“设盲”的产品，包括产品的批号。在紧急情况下，应当能够迅速揭盲。

(5) 随机编码

应当建立用于试验用药物包装的随机码的生成、保密、分发、处理和保留程序以及解码方法，并保留必要的记录。

(6) 包装

在临床试验用药物的包装过程中，可能有必要在同一包装线上包装不同的产品。因此，混装的风险必须通过采用合适的程序和/或特殊的设备以及员工的认真培训来降低到最小。

临床试验用药物的包装和贴签与普通上市药物相比更为复杂，也更易出错（且出错后也更难检测），尤其在设盲后试验用药物和对照品外观非常相似时。因此对“误标”的预防措施就尤显重要并因此加强。这些措施包括经训练有素人员的标签核对、包装线清场、过程控制等。

所用包装在试验用药物的运输以及不同试验场所的储存过程中应不发生变质。在运输过程中的任何开启或外包装的撤除行为应当很容易被识别。

(7) 标签

标签应当符合临床试验用药物的法规要求。一般来说，标签上应当包含下列信息（可以减免的情况除外，例如采用中央电子随机系统）：

（a）申办者、合同研究组织或研究者的名称、地址和电话号码、（咨询产品、临床试验信息和紧急破盲时的主要联系人）；

(b) 剂型、给药途径、数量以及在开放试验中药品的名称、标识符和规格或效价；盲法试验中不能直接标出药品名称，但可以写出两种可能，如“XXX/YYY”或“XXX/安慰剂”或“XXX 试验用药物”。

(c) 批号或确定内容物或包装操作的数字编码；

(d) 其他地方未给出时，识别临床试验、试验中心、研究者和申办者的试验编码；

(e) 受试者识别码/治疗码以及相关的随访次数；

(f) 研究者姓名 [(a) 和 (d) 不包括时]；

(g) 用法说明（可附使用说明书或其他提供给受试者的书面说明）；

(h) “仅用于临床试验”或类似字样；

(i) 储存条件；

(j) 使用周期（使用期限日期、失效日期或再检验日期），以月/年格式或其他避免混淆的格式；

(k) “远离儿童”字样，除非该药物仅用于住院病人。

图 11.1 为试验用药物标签示例。

咨询产品、临床试验信息和紧急破盲时的主要联系人的地址、电话号码如果已出现在提供给受试者的说明书或卡片上，且已指导受试者永远保留这些信息时，可以不出现在标签上。

标签上的信息应当以临床试验所在地的官方语言印刷。一般内外包装盒上都应当印刷全部上述内容，下列两种情况可例外：

其一，如果试验用药物在提供给受试者或医嘱者时，既包括外包装也包括内包装，而且两者必须一起保存，在外包装上印有上述信息时，内包装上可以只印刷下列内容：

(a) 申办者、合同研究组织或研究者的名称、地址和电话号码；

(b) 剂型、给药途径、数量以及在开放试验中药品的名称、标识符和规格或效价；

(c) 批号或确定内容物或包装操作的数字编码；

(d) 其他地方未给出时，识别临床试验、试验中心、研究者和

XXX 试验用药物 (50mg)	
ABC 制药有限公司	
方案号: HT123	中心号: CN12/张家俊教授
第二次随访用药	
内含胶囊 21 粒	
随机号: 0025	病人缩写代码:
发药日期:	第3次随访时间:
用法: 每日 3 次, 每次一粒, 饭后半小时温开水送服。	
请在第三次随访时将剩余药片或空药盒交给医生。	
请放置阴凉干燥、儿童无法触及处, 避免强光照射。	
批号C120, 有效期 31/06/2009	
非卖品, 仅用于临床研究	

图 11.1 试验用药物标签示例

申办者的试验编码;

(e) 受试者识别码/治疗码以及相关的随访次数。

其二, 如果内包装容器为水泡眼包装或安瓿类的小包装形式, 上述 (a) 至 (k) 的详细内容无法在其上面标注, 则在外包装上印出全部内容; 同时, 内包装上必须印刷下列内容:

(a) 申办者、合同研究组织或研究者的名称;

(b) 给药途径 (口服固体可标注)、数量以及在开放试验中药品的名称、标识符和规格或效价;

(c) 批号或确定内容物或包装操作的数字编码;

(d) 其他地方未给出时, 识别临床试验、试验中心、研究者和申办者的试验编码;

(e) 受试者识别码/治疗码以及相关的随访次数。

11.3.6 质量控制

由于试验用药物的生产工艺可能尚未标准化或经全面的验证, 因

此质量检验在保证每批符合质量标准方面责任重大。

质量控制应当按照产品质量保证文件实施，而且符合相关法规的要求。应当实施对设盲有效性的核查并做好记录。

每批试验用药物，包括设盲产品，应当按照相应法规规定的期限留样。

应当考虑对每个包装批或试验周期的样品进行留样到临床试验报告已经完成，以保证万一试验的某一部分得到不一致的试验结果时能够确定产品的身份。

11.3.7 批放行

试验用药物只有在合格放行人签发了放行合格证后才能放行。放行人签发放行合格证时应当考虑以下因素：

- 批记录，包括控制记录、过程检验报告以及放行报告，表明产品已符合质量标准文件、订单、实验方案和随机编码。这些记录应当包括所有的偏差和计划的变化，以及随之进行的额外检查或检验，而且经授权人员安装质量体系的要求填写和背书。
- 生产的条件。
- 设施设备、工艺和方法的验证状态。
- 成品包装的检验。
- 在进口后的任何分析或检验结果（适用时）。
- 储存和运输条件的验证和来源。
- 制造商质量体系的审计报告。
- 进口国家主管部门核发的证明制造商已批准为进口目的制造试验用药物或对照品的文件。
- 上市许可的法规要求、适用的 GMP 标准以及任何官方 GMP 符合性证明（适用时）。
- 任何放行人认为有关该批产品质量的其他因素。
- 申办者应当保证合格放行人已考虑的因素符合相关法规的要求。

11.3.8 发运

试验用药物的发运应当按照申办者的发运指令的要求进行。

临床试验的放行记录应当由申办者或其代表保留。

在临床试验用药物运往试验地之前，应将解码方法交给适当的负责人员。

制造商或进口商制订的详细发货清单应当保存，特别要注明发货地址和编号。

在将临床试验用药物从一个试验点转送到另一个试验点时应当进行记录并遵循相关的标准操作规程。

11.3.9 投诉

当可能因产品质量问题而产生投诉时，其调查的结论应当由制造商或进口商（在与申办者不同时）与申办者共同讨论。该讨论也可以包括质量放行人、相关临床试验的负责人一起参加以评估任何潜在的对临床试验、产品开发过程和受试者的不利影响。

11.3.10 召回和退货

召回试验用药物的程序和相关记录程序应当经申办者、制造商或进口商（在与申办者不同时）同意。研究者和监查员应当明确各自在召回中的责任。申办者应当保证任何对照品或其他临床试验中用到的药物的供货商能够在供应的药品需要召回时与申办者存在通讯的渠道。

试验用药物应当根据申办者的协议条款退货，并以书面程序的方式规定。退回的试验用药物应当清晰标识并保存在适当控制的专用区域。退货清单应当保存。

11.3.11 销毁

申办者负责未使用的和/或退回的试验用药物的销毁。因此，未经申办者书面同意，试验用药物不得被销毁。

每一试验点和使用周期内分发的、使用的以及回收的试验用药物的量应当由申办者或其代表进行记录、清点和核对。某一指定试验点或使用周期内未使用的试验用药物，仅仅在对其任何数量差额，进行了调查并得到满意的解释、核对和接收后才能销毁。销毁的过程应当认真记录，保证能够解释任何操作。销毁记录由申办者保存。

在销毁试验用药物时，应当向申办者提供标注日期的证明或收条。这些文件应当清楚记录或可追溯到批号和/或病人的编号以及实际销毁的数量。

临床试验记录和资料的管理

在药品研究开发过程中，各阶段的“产品”就是各种数据和资料，以及依此而做出的药品的生产工艺、质量可控性、安全性和有效性的评价结果。无论 GLP 还是 GCP 的宗旨都是要保证这些数据或资料的质量，即真实、完整、准确、可靠，因此 GLP 和 GCP 均要求对每项操作、每项工作、每项数据等都要及时而准确地做好书面记录。只有存在记录，才能证明相关行为发生过，才能在发生任何问题时追根溯源，也才能证明研究工作是严格按照有关法规及研究方案进行的。所以说，药品研究资料的记录、保存和归档对整个药品研究工作是极其重要的，对临床试验也不例外。

鉴于药品审评和注册主要依据申请人所提供的各种书面资料，那么这些资料的真实、可靠性直接关系到上市药品的安全性、有效性和质量可控性。而且，多年来，在药品注册资料中的弄虚作假现象总是屡禁不止，因此，我国药品监督管理部门越来越重视对注册资料所基于的原始资料的真实性、完整性的监管。SFDA 在 2007 年 7 月发布的《药品注册管理办法》第 16 条明确规定：“药品注册过程中，药品监督管理部门应当对非临床研究、临床试验进行现场核查、有因核查，以及批准上市前的生产现场检查，以确认申报资料的真实性、准确性和完整性。”第 23 条规定：“药物研究机构应当具有与试验研究项目相适应的人员、场地、设备、仪器和管理制度，并保证所有试验数据和资料的真实性。”

药物临床试验记录和资料的管理是 GCP 的重要内容，包括制订、

审核、批准、执行、记录、核查、归档和保存等方面。在前面章节已介绍了文件资料的制订、审核、批准和执行，本章首先介绍对药物研究记录的一般要求，然后重点介绍对临床试验文件、资料的记录、保存和归档的要求。

12.1 药物研究资料的范围

药物研究资料一般包括两大类的内容。

第一大类是各项研究工作的依据性文件或资料。《药物临床试验管理规范》(GCP) 要求每个研究项目的各项工作和每个行为都要依据预先制订并获得有关方面确认、审核或批准的书面文件，例如研究或试验委托协议、临床研究批文、伦理委员会批准文件、研究或试验方案、标准操作规程 (standard operation procedure, SOP) 及研究者手册等进行。

第二大类是各项实验或试验工作中产生的记录性文件。这些记录性文件既包括实验或试验开展过程中的各项工作和行为的记录，例如，受试者知情同意书、原材料或试剂采购证明、实验仪器或设备使用、校准、维护记录、对原始数据的监查、稽查或核查记录、试验或对照药品的管理记录等，也包括在试验过程中产生的各种数据、图谱、图片资料或实验记录，例如病人原始病历、病例报告表、受试者或实验动物的各种生化、生理或病理检验、化验结果等原始资料、不良事件记录及报告等。

研究资料既包括原始文件 (source document) 也包括二级文件 (secondary document)。原始文件系指记载研究工作的原始观察记录和有关文书材料，包括工作记录、各种照片、缩微胶片、缩微复制品、计算机打印资料、磁性载体、自动化仪器记录材料等。例如临床研究中的受试者的原始病历、受试者日记、原始化验单、药方发药记录、由仪器自动生成的各种影像学检测报告或图谱资料等。而二级文件则是指根据原始文件中记录的原始数据，通过整理、综合、统计分析、数据处理等产生的文件或资料，例如临床试验的统计分析报告、

临床试验总结报告等。

12.2 对药物研究记录的一般要求

药物研究的记录是指在药物研究过程中，应用实验、观察、调查或资料分析等方法，根据实际情况直接记录或统计形成的各种数据、文字、图表、声像等文件资料。对药物研究记录的基本要求是：原始、真实、及时、准确、完整、规范。临床试验作为药物研究开发阶段的重要环节，其数据和资料的收集和管理也必须遵循这些一般要求。

12.2.1 原始性

所有的原始记录都必须具备原始性（aboriginality）。研究记录的原始性是指一旦在实验的观察地点即地、即时记录下某种发现或数据，记录文件的内容和格式应当严格保持实验现场记录的原貌，无论在文件的内涵，还是外在风格上均不能再做任何的改变。举例来说，在药品研究中，一般情况下应当避免用只张片纸来记录原始数据，但是真正发生这种情况时，无论所用纸张质地如何、是否正式，也应当作为原始记录来保存。例如，一位研究者正在餐厅吃饭时，突然接到所主管的一名受试者向其讲述服药后的异常感觉。研究者可能随手将受试者讲述的情况记录在一张烟盒纸的背面，那么该烟盒纸就是病人不良事件的原始记录，应作为原始资料归档。即使事后将其内容转抄到正规的记录表中，记录表中的数据也不能算作原始记录。

12.2.2 真实性

真实性（authenticity）是指对实验资料的内容、数据和背景信息在进行核准、核查后，确认其与原始文件中记录的数据完全一致。真实性是保证实验结果、科学可靠的必备前提。在任何情况下，无论出于何种目的都不得伪造、编造数据，也不得随意删除、修改或增减数据。如事后发现笔误，确需更正数据时不得涂改、涂黑，或重新抄

写,而是采取“杠改”的方式,即在需更改的数据上划一条斜线,保持更改前的记录可辨认,然后在右上方写上正确的数据,并应由更改人签字和注明更改时间及原因。

为了保证研究记录的真实性,每次实验结束后,均应由实验负责人和记录人在记录后签名,课题负责人或上一级研究人员要定期检查研究记录,并签署检查意见。必要时还应增加复核环节。原始数据核准(source data verification)是保证实验数据真实性的重要手段。《药物非临床研究质量管理规范》(Good Laboratory Practice, GLP)和《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)中均增加了第三方对实验资料的复核环节。GLP 规定:非临床安全性评价实验资料均应接受机构质量保证部门(QAU)的核查;GCP 规定:临床试验的研究资料均应经过监查员(monitor)的核查。

12.2.3 及时性

对实验过程中的各项行为、发现和观察都应当及时做好记录。及时性(in situ and in time)是准确性、完整性的保证。事后补记的数据往往会对其真实、完整性产生不利的影响,增加出错的机会。因此,应当杜绝任何事后写回忆录的习惯。而且,实验数据应当在实验现场记录。笔者在所从事的实际工作中,经常发现有些研究人员习惯将研究记录本放在办公室内,而不是进行实验的场所。他们会靠两种方法来完成记录:一种是靠大脑记忆实验现象或数据,另一种是先将数据临时写在一片纸上,回到办公室后再凭记忆或将纸片上的内容转抄到研究记录本上。这两种做法都不妥。实际上,大多数人的大脑对实验数据的临时记忆能力是很不可靠的,而采取转抄的方法不光增加了出错的机会,同时也破坏了研究记录的原始性。

12.2.4 完整性

研究记录的完整性(integrity)包括两方面的含义。一方面是指所有的记录必须如实记录,既不夸大也不缩小,更不能为了顺利通过新药审评,有意地隐瞒那些虽不利但却是客观存在的发现,例如不

不良反应、安全性问题等。另一方面的意思是记录的信息要尽可能全面，一项单独的实验记录应当包括下列必要的内容：

- 实验名称：每项实验开始前应首先注明课题名称和实验名称，需保密的课题可用代号。
- 实验设计或方案：实验设计或方案是实验研究的实施依据。各项研究记录的前面应有一份详细的实验设计或方案，并由设计者和（或）审批者签名。
- 实验时间：每次实验须按日期顺序准确记录实验日期和时间，实验时间应准确到分钟。
- 实验材料：例如受试样品（血样、尿样等）和对照品的来源、批号及效期；其他实验材料的来源和编号或批号；实验仪器设备名称、型号；主要试剂的名称、生产厂家、规格、批号及效期；自制试剂的配制方法、配制时间和保存条件等。实验材料如有变化，应在相应的研究记录中加以说明。
- 实验环境：根据实验的具体要求，对环境条件敏感的实验，应记录当天的天气情况和实验的环境条件，例如光照度、通风情况、洁净度、温度及湿度等。
- 实验方法：常规实验方法应在首次研究记录时注明方法来源，并简述主要步骤。改进、创新的实验方法应详细记录实验步骤和操作细节。
- 实验过程：应详细记录研究过程中的操作、观察到的现象、异常现象的处理及其产生原因、影响因素的分析等。
- 实验结果：准确记录计量观察指标的实验数据和定性观察指标的实验变化。
- 结果分析：每次或每项实验结果应做必要的数据处理和分析，并有明确的文字小结。
- 实验人员：应记录所有参加实验的人员。实验人员和复核人员应在记录上签字并署时间。

12.2.5 规范性

研究记录的规范性 (standardization) 是指研究记录在记录形式上和方法上要规范、标准、方便归档和管理。主要包括下列要求:

- 采用统一的记录纸。一般使用本研究机构统一专用的带有页码编号的研究记录本或科技档案专用纸。临床研究用病历报告表可由申办者设计,也可由申办者和研究者共同设计后统一印制。
- 研究记录本或记录纸应保持完整,不得缺页或挖补。如有缺、漏页,应详细说明原因。
- 研究记录的书写要规范。必须用钢笔或签字笔填写,不得使用铅笔填写,一般也不使用圆珠笔(无碳复写纸例外)。
- 研究记录用字用语要规范,字迹要工整、清晰。常用的外文缩写应符合规范,首次出现时必须用中文加以注释。研究记录中属外文译文者应注明其外文原词。研究记录应使用规范的专业术语,计量单位应采用国际标准计量单位且前后保持一致,有效数字的取舍应符合实验要求。
- 计算机、自动记录仪器打印的图表和数据资料,临床研究中的检验报告书、体检表、知情同意书等应按顺序粘贴在记录本或记录纸或病历报告表的相应位置上,并注明实验日期和时间;不宜粘贴的,可另行整理装订成册并加以编号,同时在记录本相应处注明,以便查对。
- 实验图片、照片应粘贴在研究记录的相应位置上,底片装在统一制作的底片袋内,编号后另行保存。用热敏纸打印的研究记录,须同时保留其复印件。
- 研究记录在正式归档之前应妥善保存,避免水浸、墨污、卷边,保持整洁、完好、无破损、不丢失。

12.3 药物临床试验资料的管理

什么是数据？为什么数据如此重要？数据是事实，例如基线观察值、影像研究结果、实验室检测报告、给药剂量、病情程度、生命体征以及不良事件等。数据之所以重要，就是因为临床试验的目的就在于收集药物的安全性、有效性数据。在一项临床试验中收集的各种数据构成了该试验的记录。数据记录的科学、准确和完整奠定了试验药物有效性、安全性评价可靠性的基础。

12.3.1 制订数据管理计划

在临床试验过程中，数据资料的管理是整个试验项目的重要内容。因此，在试验的准备阶段就应该尽早制订数据管理计划。计划中应该配备比例适当的研究人员和资源，例如工作人员、场所、计算机设备以及纸质文档和电子文档的安全存储设施等，并明确有关人员对数据资料的管理职责与分工，规定数据收集、报告、核对、监查、稽查、报告、录入、处理、统计分析的标准操作规程。

12.3.2 任命临床研究助理或试验护士

作为研究者的临床医生往往时间有限，因此最好任命研究助理（study coordinator or sub-investigator）、临床试验护士或秘书来负责各种文件和档案的管理工作。他们的职责还包括：

- 为受试者及其家属知情同意提供指导；
- 在试验期间帮助护理和照料受试者；
- 检查入选标准；
- 安排研究的各项检查；
- 收集各项检查结果；
- 监督和督促受试者用药；
- 与受试者沟通，了解可能发生的不良事件。

- 临床试验护士还要负责试验样品的采集。

这些人员的作用非常重要，不仅要尽职尽责，还要非常勤奋，对他们来说，往往每天工作 8 小时是不够的。

12.3.3 文件资料的分类管理

为了便于管理和查阅，可以将每个试验项目的文件、资料分类管理，例如主要分为以下类别：

- 试验方案及补正、批文；
- 研究者手册及更新；
- 与伦理委员会的沟通文件；
- 知情同意书及知情同意资料；
- 受试者的筛选和入选记录；
- 试验用药记录；
- 紧急情况下使用的盲底信封；
- 与申办者、监查员的联系文件（可细分为经济或技术合同、赔偿或保险、一般联系和不良事件类等）；
- 研究人员名单及履历表；
- 试验原始资料；
- CRF（分为正在填写的和已填写的）；
- 药品接收、分发、清点、回收及销毁记录等。

12.3.4 保证数据资料的安全

每一试验项目的资料量很大，因此应当为每一试验项目预留足够的保存空间，以免混淆。为了避免遗失，文件柜应当上锁。文件可采用卷宗盒或打孔夹的形式保存。

研究者有责任严格控制接触文件的人员，以避免任何遗失或失密。可以接触临床试验的人员仅限于：

- 研究者及合作研究者：应当能够随时参阅试验方案及其他有关文件如研究者手册等，因此最好人手一份。
- 监查员：每次监查时必须接触研究资料。除了核对准确性外，还要检查是否所有必备文件均存档并及时更新。如监查员发现遗失、信息不完整或有误时应通知研究者。
- 申办者委派的稽查人员及药品监督管理部门的检查人员：应当允许其接触试验资料 and 文件。
- 伦理委员会的人员：可以接触与伦理审查有关的文件和资料。

12.4 药物临床试验必须保存的文件及要求

临床试验必须保存的文件是指可单独或综合地对试验的执行情况及产生的数据质量进行评估的文件。在 ICH GCP 指导原则的附录中详细列出了研究者和申办者必须保存的最少文件的清单。我国 GCP 的附录中也列出了类似必备文件。详细内容读者可以参考这两个规范的附录部分。下面介绍研究者应当保存的重要文件及要求。

12.4.1 原始文件

原始文件 (source document, SD) 是指原始的文件、数据和记录。其确切的定义为“受试者任何信息的第一手记录或者经核准的原始文件的副本”。例如医院记录、临床及办公室图表、实验室记录、备忘录、受试者日记及供评估用核对表、药房发药记录、自动仪器记录的数据、经核实而视为准确副本的复印件或誉印件、缩微胶片、照相负片、微缩胶卷、磁性载体、X 线片、受试者档案以及保存于参与试验的药房、实验室和医疗技术部门中的记录等。这些记录需要签名并注明日期后才可以作为原始文件。

原始文件是证明临床试验数据的真实、准确、可靠的证据，也是所有临床试验报告数据的源文件。原始文件一般由完成该研究、观察或检查的人员填写，并签字注明日期。在文件的每一页上均应有受试者的姓

名拼音缩写和试验编号。任何更正均应由更正人签名并注明日期。

原始文件中的数据用于完成 CRF，因此所有 CRF 中的数据均应与原始记录中的一致，所有的数据都应当能够证实。

有时，研究者直接将某些数据填入 CRF，这些部分也就变成了原始记录。但是，一般更好的做法是将所有数据填入受试者病历档案，然后再据此填写 CRF。受试者病历档案作为原始文件，CRF 可据其进行核对。这看起来繁琐，但是原始数据的核对（source documentation verification, SDV）是 GCP 和法规要求的不可缺少的程序。

受试者的病历档案至少应包括如下信息：

- 加入试验的时间；
- 确定诊断和符合入选标准的检查资料；
- 并发症；
- 疾病的进展情况；
- 合并治疗情况，包括任何可能的合并用药或治疗；
- 主要疗效观察结果；
- 所有不良事件及安全措施；
- 试验中的所有随访（日期、检查、受试者反映的任何问题或情况、下一次随访的安排等）。

应当强调，并非所有病历中的数据都是原始数据。例如，如果填写在受试者病历中的血压数据是第一手资料，即护士测量完血压就直接填写在病历中，那么，该血压数据即为原始数据。但如果临床护士可能先将血压记录在纸夹板上的生命体征表中，然后再将这些数据抄写到病历中，这时病历就不再是原始文件，纸夹板上的生命体征表才是原始文件。再如，病历中的血液生化检查结果如果是从生化检查报告中抄写过来的，这些病历中的这些数据同样不是原始数据，而真正的原始文件应该是生化检查报告，在进行 CRF 原始数据核实时应当对照的是生化检查报告。

在提供受试者日记（subject diary）的试验项目中，受试者日记也是重要的原始文件。受试者日记不仅可以记录用药情况、还能记录

联合用药情况、受试者用药后的感受以及不良事件情况。因此，为了保证受试者耐心、认真填写，受试者日记的内容应当简便明确。而且，在开始试验前，就应该仔细向受试者及其家属介绍受试者日记的重要性及如何填写。每次访视时，要检查受试者日记并与后者进行交流，一方面了解记录的内容，另一方面检查受试者是否按照方案的要求进行，同时也向受试者证实日记的重要性，对受试者回忆确切的症状、漏服的剂量、对试验的全面评价非常重要。

对那些重要而不可复得的原始文件，应当留下副本，以免原始文件的遗失或损害。在复制时必须忠实于原件，不得做任何修改。研究者必须签字并标注日期证明其准确可靠。如有可能，原始文件应当和 CRF 一起保存，以方便监查员监查时核对数据。

12.4.2 病例报告表

病例报告表 (case report form, CRF) 是临床试验中研究人员收集、记录及报告数据的主要文件之一。CRF 一般由申办者设计、印刷并提供。在设计 CRF 时就必须充分考虑收集信息的全面性、术语和描述的准确性以及填写的简便、明确性。CRF 的填写要预先建立标准操作规程，并严格执行，以保证不同研究人员填写格式的一致性、准确性和完整性。而且 CRF 中填写的数据必须可溯源，与原始文件中的数据保持一致。原始数据的核对是监查员每次访视临床试验承担机构的重要内容之一。关于 CRF 的设计、填写、更正、监查要求请参见第 8 章的相关内容。

纸质 CRF 一般采用无碳复写的方式，一次可生成 3 份或 4 份，每份可采用不同颜色的纸张印刷，除交申办者、数据分析中心各一份外，研究者必须保留一份。

CRF 容易丢失，因此应当保存得当。如果其页数太多、数量太大而在单一的案卷盒或档案夹中放不下时，可以将它们集中放在一个柜子中。为了避免混淆，要注意将不同研究项目的资料分开保存。对无碳复写的 CRF 保存时还应注意褪色的可能性。电子 CRF 在保存时更要制订并实施安全防范措施，一般应在异地存储备份，必要时应打

印纸质文件进行保存。为了避免 CRF 的丢失，在任何情况下都不要将唯一的一份 CRF 通过邮局或信使寄送。

12.4.3 研究者手册

研究者手册 (investigator brochure, IB) 指一本试验用药品临床和非临床资料的汇编，与该试验用药品在人类受试者中的研究相关。研究者手册包含下列内容：

- 试验药品的物理、化学和药理性质；
- 动物实验及已经进行的临床试验资料；
- 试验的可能的风险、不良反应；
- 特殊的试验方法、观察方法、注意事项；
- 过量使用时，可能出现的后果及治疗方法等。

通过研究者手册，研究者可以清晰地理解该试验及试验药品的全貌。在评价不良事件与试验药品的因果关系时，研究者手册尤显重要。

在出现任何重要的有关药品的信息时，申办者应当补充或更新研究者手册并及时提供给研究者。研究者手册及其更新版本应保存一份在研究档案中。

12.4.4 试验方案

开始临床试验前必须制订临床试验方案 (clinical trial protocol, CTP)。试验方案的内容、制订原则、同意和批准以及执行请参见第 9 章。

在国外，试验方案一般由申办者制订，而我国的现行法规允许试验方案由申办者和研究者共同协商制订。无论试验方案是申办者制订的还是合同研究者一起制订的，最后的版本必须经研究者签名并标注日期，以示同意并将严格遵循。所有的试验方案应当在封面上注明定稿日期及版本。只有最后版本的试验方案保存在研究者档案中，并向伦理委员会提交。

应该严格按照经药品监督管理部门和伦理委员会批准的试验方案进行临床试验。按照 GCP 的要求，对试验方案的偏离和修改都要认

真记录在案。如果研究者认为试验方案有修改的必要,必须同申办者的监查员协商。试验方案做了任何修改后,必须提交伦理委员会再次批准后才能实施。描述试验方案修改的书面文件必须经研究者和申办者签署并注明日期。给伦理委员会的请求信副本和伦理委员会的批准函原件应当保存在研究档案中。

12.4.5 知情同意书

知情同意书的制订应当包括 GCP 所要求的全部内容,并经伦理委员会批准后再在临床试验开始前经受试者书面签署。

知情同意书必须标注日期和版本。在研究者档案中要保留所有的既有受试者又有研究者或其他执行知情同意的人签名并注明日期的知情同意书原件,还要保留一份空白的经伦理委员会批准的知情同意书。

12.4.6 伦理委员会和药品监督管理部门批文

任何伦理委员会的批准或同意必须以书面的形式,并包括必要的信息。该文件必须由研究者保存在研究档案中。此外,研究者最好保留一份伦理委员会的委员名单,并确保法定要求的最少人数的伦理委员会委员参加了审批会议。

在研究过程中,与伦理委员会的所有通信及材料(包括试验方案或知情同意的修改、SAE 的报告等)都应当记录和保存。有些伦理委员会可能会要求研究者提交试验的年度报告。在试验结束或中止时,应当通知伦理委员会,该信件的副本保存在研究档案中。此外,伦理委员会也可能会要求研究者提供一份总结报告,提供后也应当记录在案。

我国及许多其他国家的法规要求进行药物临床研究必须得到监督管理部门的书面批准。除了申办者保留该文件的正本外,伦理委员会及研究者都应当在其档案中保留一份副本。

12.4.7 研究者名单及简历

研究者必须保存一份参加临床试验人员(包括任何进行临床评价、

填写 CRF、执行知情同意、文件管理、试验用药的管理人员等) 的名单以及每个研究人员的最新的经本人签字和标明日期的简历 (CV)。

研究人员名单要说明每个人的职责及参与试验的日期 (见表 12.1 的示例)。此外, 执行知情同意和填写 CRF 的人员还应当在文件留下签名及姓名缩写样本, 以保证只有授权的人才能承担这两项工作。

表 12.1 研究人员分工表示例

试验名称: Y 药物治疗 X 症的 III 期随机对照盲法试验 申办者: ABC 制药有限公司

方案号: ABC123.2 试验中心号: CN08 主要研究者: 刘家俊教授

姓名	缩写	职称	具体负责工作	参加时间	签字留样
刘家俊	LJJ	主任医师	主要研究者的全部职责	01/09/08— 01/03/09	刘家俊
张明	ZHM	副主任医师	入选病人、签署知情同意书、临床观察、填写病历和 CRF、保护受试者	05/09/08— 01/03/09	张明
刘岚	LIL	主管医师	入选病人、签署知情同意书、临床观察、填写病历和 CRF、保护受试者	05/09/08— 01/03/09	刘岚
王倩倩	WQQ	护士	执行医嘱、指导受试者服药、取送血样、尿样	05/09/08— 01/03/09	王倩倩
张琳	ZHL	药师	试验资料和药品保管、分发、记录	05/09/08— 01/03/09	张琳
田洪玉	THY	临床检验师	生化检验及报告	10/09/08— 10/02/09	田洪玉
李玉	LIY	影像技师	CT 检查及报告	10/09/08— 10/02/09	李玉
.....					
主要研究者签字: 刘家俊			签字日期: 2008 年 9 月 5 日		

注: 此表请附每人简历

研究人员的履历表至少包括下列内容：姓名、学历、学位、职称、毕业后的在职或脱产培训、工作经历、表明其在本领域研究水平的信息，例如出版的文章或著作、过去参与的研究项目等等。此外，还要注明是否熟悉 GCP、参加过的 GCP 培训或研讨会等。履历表的作用是证明每个研究人员适合或具备从事临床试验中相应工作的能力和资格。

在一项试验开展过程中有新人参加时，即使仅仅是短期的或临时的，也要对人员名单和履历表档案进行补充和更新。

12.4.8 实验室记录

需要实验室参与测定与评价的研究必须保留两类文件：其一，测定项目的正常参考范围，研究者一般应当保留 1 份该文件副本；其二，实验室操作规程。有些国家可能还会要求进行临床检验的实验室经过 GLP 认证或其他形式的质量体系认证或评估。这些认证或评估的证明文件一般不需要研究者保存，但是实验室应当保存这些文件并准备接受监查员、稽查员或检查员的检查。

有些试验项目可能会需要保留血液或其他体液样品供以后分析或重复测定用。必须记录这些样品。为了方便，一般给每一样品分配一个唯一的编码或条形码，然后保留一份识别码清单（受试者、取样日期等）。

12.4.9 试验用药物记录

研究者应当保存试验用药物的接收、保存、分发、受试者使用、剩余药物回收和退回申办者或按照双方协议进行销毁的记录。详见第 11 章。

试验药物计数管理的基本原则是做到收、用、存、回收平衡。如有不符，就要寻找并记录原因。

试验用药的记录不合格是许多国外临床研究中检查发现的主要问题。在我国，试验用药的管理和计数也是主要的薄弱环节之一。应当强化有关人员对试验用药计数及记录的认识。

12.4.10 试验监查报告

在临床试验启动之前、试验开展过程之中及试验结束之时，监查员均应对研究机构进行访视和监查，以确定是否研究条件及人员一切准备就绪、试验严格按照研究方案和 GCP 及 SOPs 进行、受试者得到了保护、所有 CRF 中填写的数据与原始数据一致并完整、所有的不良事件被记录、严重不良事件被及时报告、试验用药符合规定并计数准确、试验按照合同的进度开展等等。监查员每次访视后将向申办者提交 1 份监查报告。研究者应当保留 1 份该报告的副本。

12.4.11 受试者筛选表、入选表及代码表

在某些试验项目中，可能要首先对大量的病人进行筛选以确定其中符合入选条件的病人。例如，在一项降血脂新药的研究中，测定血脂的高低将是筛选的必要步骤之一，只有那些血脂水平高于预定标准的病人才能参加试验。研究者应当保留每个被筛选病人的记录 (subject screening log)。该记录一般采用预先制订的表格，为每个参加筛选的病人填写一份，在筛选结束后由研究者装订归档。

受试者入选表 (subject enrolment log) 是记录受试者按入选时间顺序进行试验编号的文件 (见表 12.2 示例)。受试者鉴别代码表 (subject identification code list) 是研究者保存的一份保密性文件，其中记录了受试者的姓名及在入选时分配的代码，以便在需要时，研究人员能够及时根据其代码识别受试者。这两个文件是研究者必须保存的重要文件，必须认真归档保存，不得丢失或破坏。

12.4.12 数据质疑和更正表

在监查员将 CRF 取走后，有时可能会向研究者返回一个数据质疑表 (data query form, DQF) 或数据更正表 (data clarification form, DCF)，里面列出了需要进一步核实的数据或问题等。一般在下列情况下，会对 CRF 中的内容提出质疑：

表 12.2 受试者入选登记表示例

试验名称：Y 药物治疗 X 症的 III 期随机对照盲法试验 申办者：ABC 制药有限公司
 方案号：ABC123.2 试验中心号：CN08 主要研究者：刘家俊教授

随机号	姓名拼音缩写	病案号	入选日期	备注
0001	TSM	215342	14/02/2008	
0002	ARM	223412	15/02/2008	
0003	ZAA	124396	15/02/2008	
0004	WAL	125123	17/02/2008	
主要研究者签字：		签字日期：		

- 缺失某些数据，例如未填开始或结束日期；
- 不符合逻辑的数据，例如结束日期早于开始日期，服药时间在签署知情同意书前等；
- 严重异常或不合理数据，例如受试者收缩压为 234mmHg 等；
- 字迹不清楚，不能识别填写的数据；
- 编码问题，例如记录的不良事件或伴随疾病未用医学术语，则这些数据无法在数据库中进行编码。

研究者在收到数据质疑（或更正）表后（见表 12.3 示例），要逐项核准并填写核准结果，签名并注明日期后及时返回申办者，以便其对数据记录更正或加入数据库。研究者应保存数据质疑表和更正表的复印件。

表 12.3 数据质疑（更正）表示例

试验名称：Y 药物治疗 X 症的 III 期随机对照盲法试验 申办者：ABC 制药有限公司

方案号：ABC123.2

试验中心号：CN08

主要研究者：刘家俊教授

受试者 随机号	CRF 页码	行号	疑问数据	研究者确认	备注
0018	3	3	随访 1 “发药 24 片”，方案规定应发药 14 片，请核对。	填写笔误，应是“发药 14 片”。	
0023	17	14	“收缩压”填写为“245mmHg”不合理，请核对。	填写笔误，应为“145mmHg”。	
0045	5	23	“睡眠质量评价”一栏内容漏填，请补充。	经核对，睡眠质量评价为“2 级”。	
0078	21	12	“红细胞计数”项目填写不清晰，是“ $3.3 \times 10^{12}/L$ ”，还是“ $5.3 \times 10^{12}/L$ ”，请确认。	经查原始化验单，应为“ $5.3 \times 10^{12}/L$ ”。	

主要研究者签字：刘家俊

签字日期：2008 年 3 月 5 日

监查员签字：王蕾

签字日期：2008 年 3 月 5 日

数据分析员签字：张小妹

签字日期：2008 年 3 月 9 日

12.4.13 不良事件及报告的记录

按照 GCP 的要求，不管不良事件是否与试验用药有因果关系，研究者均应在原始记录中记录并填写至 CRF。不良事件也包括受试者进入试验前后发病频率及严重程度的增加。不良事件记录至少包括：

- 不良事件描述；
- 发生时间；
- 结束时间；
- 严重程度及发生频率；
- 是否需要治疗，如需要，给予的治疗和效果的记录；
- 研究者对不良事件与试验药品的因果关系的分析；
- 不良事件的跟踪情况等。

有关不良事件的所有医学文件都应当记录在原始文件中,包括化验单、心电图、检查结果报告等。发生严重不良事件时要及时向申办者、药品监督管理部门、伦理委员会及其他合作研究者报告。所有这些情况都要记录在案并保存。

12.4.14 试验报告

在研究结束后,生物统计人员将对所得到的数据进行处理和分析,得到统计结果。然后据此结果,由申办者与研究者一起协商撰写试验报告(final report, FR)。临床试验报告应与试验方案一致,其格式和内容要求请参见第16章。

研究者必须签署试验报告以示对其中内容的认可。在签署同意意见时,研究者应当认真阅读和斟酌其各项内容,以利用这一最后的机会来确认该报告准确、真实、完整地反映了试验项目的开展过程,并对试验数据进行了客观、合理的解释和分析,试验结果是科学、可靠的。在多中心临床试验中,主要研究者将代表其他协同研究者签署试验报告,也可由所有研究者签署。每个协同研究者也应当撰写并签署1份自己所承担病例的分总结报告。此外,我国现行法规规定,提交给药品监督管理部门的临床试验报告除需要研究者和申办者签署外,还需要有研究者所在研究机构签署的意见和印章。

试验报告由申办者向药品监督管理部门提交。研究者也有必要向伦理委员会提交1份副本,并在自己的研究档案中保留1份副本。

12.4.15 其他文件

所有与监查员、申办者及其他研究者或机构的往来通信都应当保存在研究档案中。每次参加研究项目的人员间的会议、电话、传真或其他方式的通讯等的备忘录也应当存放在研究档案中。

在研究进行过程中可能会发生一些变化,例如研究人员的变更、试验方案的补正、CRF的变化、知情同意书的更新、测定值范围的变化等等。所有这些变化都应当记录在研究档案中。对需要伦理委员会同意才能实施的更改,还应当保存伦理委员会的批文。

12.5 药物临床试验资料的归档和保存

在临床试验结束后，所有文件和研究资料必须及时进行归档和保存并随时准备接受官方的核查。在保存和归档时，应注意以下方面：

12.5.1 内容的完整性

研究资料归档的完整性原则是其内容必须包括所有原始文件和有关资料，能够证明所提交的各项药品注册资料的真实性和可溯源性。临床试验的研究者和申办者必须按照 GCP 要求各自保存的文件清单进行保存。

12.5.2 归档的及时性

研究工作一结束就必须在药物临床试验资料管理制度规定的时间内完成研究资料的归档工作。归档不及时往往会增加资料丢失的风险。

12.5.3 专人管理

无论在研究过程中、还是研究结束后都应指定专人负责临床试验文件和资料的管理和归档。档案管理人员必须熟悉科技档案的有关法规 and 规定，建立健全档案管理制度和档案台账。

12.5.4 保存地点的安全性

临床试验档案的保存地点必须门窗牢固、通风良好，并有必要的防火、防潮、防晒、防虫、防盗等安全设施。电子文件必须备份保存。借阅档案必须履行必要的批准和登记手续，注意保密，严禁涂改、翻印、抄录和转借。为了保证临床试验的安全和防止失密性，还要对可接触研究档案的人员和人员数量进行控制。此外，在任何情况下原始资料均应避免邮寄，以防丢失。

原始资料的保存地点，除法律、法规另有规定或研究合同另有约

定外，遵循谁研究谁保存的原则，应保存在承担研究项目的单位。药物临床试验的原始资料应当保存在开展药物临床试验的医疗机构。

在开展药物临床试验的医疗机构，受试者的病历档案可保存在研究机构的专用档案室，也可由医院的病案室保存，但在后一种情况，必须在档案封面上注明“未经研究者本人同意，不得销毁或挪用”的字样。档案管理人员应当了解有关政府主管部门对一般病人档案及临床试验档案保存时间上的差异，避免临床试验档案提前被销毁。其他临床试验特定的档案则必须由研究机构保存在专用且安全的房间内。

一些医院的研究者往往将自己负责的试验资料档案分散保存在自己的办公室里，那么就有可能在研究者搬迁或调离时丢失或破坏这些文件，因此每个临床研究机构应当设立临床试验资料管理的集中保存场所和制度。《药物临床试验机构认定办法（试行）》要求临床研究机构应当具备专门的档案室，对正在开展的试验项目也应当配备专用的临时保存设施。

12.5.5 保存时限

研究者必须按照 GCP 的最低要求保存各种试验资料、记录及文件，直到申办者声明不再需要为止。病人档案和其他的原始数据必须保存到企业、医院或 GCP 所规定的最短期限，研究者必须保证这些重要的数据不被过早破坏。

虽然 ICH GCP 规定药物临床试验资料的保存时限仅为药品获得批准或研究终止后至少两年。但实际上，国外许多公司对整个药品研究资料的保存时限往往超过 15 年，甚至永久保存。我国 GCP 规定，临床试验资料中，研究者保存的资料应保存至临床试验结束后至少 5 年，申办者保存的资料则保存至新药批准后至少 5 年。

试验机构普遍存在的实际困难是：随着时间的推移，开展试验项目的增加，试验资料会成倍增加，保管的空间可能会越来越紧张。在这种情况下，国外公司的一种做法可以借鉴：由于许多制药公司建立了安全的研究资料保管设施，可将文件在避光、控温和防火的条件下保管，因此，可由申办者来为研究者保存后者应当保存的资料档案。

但是，这些研究者的档案应当保存在加锁的柜子或箱子里，以后需要时，再在研究者在场的情况下打开。

随着电子技术和信息技术的高速发展，电子记录和电子档案已成为与纸质记录和档案并存的一种原始信息记录物，并逐渐为人们所接受，将逐渐成为档案的主体。相关内容请参考第 18 章。

临床试验标准操作规程

GCP 作为一种质量管理规范，必须保证药物临床试验数据和结果的质量，即科学性、可靠性、准确性和完整性。为达到保证临床试验质量的目标，就必须制订进行临床试验的标准操作规程（standard operation procedure, SOP），规范临床试验的整个过程、各个环节、每个步骤和各项操作，以保证临床试验各项行为的规范性，保证临床试验数据与结果的可追溯性。根据 GCP 的要求，每一临床试验的申办公司（或 CRO）及承担临床研究的机构均应制订并实施一整套标准操作规程。我国《药物临床试验机构资格认定办法》也把标准操作规程的制订和实施作为申请单位的重要条件。标准操作规程详细地规定了申办者或研究机构是如何严格按照 GCP 原则来进行其临床试验的。SOP 一经制订就具有内部法规性质，有关人员必须知晓并严格遵守。

本章重点探讨药物临床试验 SOP 制订的意义、范围、程序和应遵循的原则。

13.1 SOP 的概念

标准操作规程是为了有效地实施和完成临床试验而针对每一工作环节、阶段或具体操作制订的标准和详细的书面规程。

13.2 制订 SOP 的意义

制订 SOP 最根本的目的就是保证临床试验按照 GCP 规范实施,有助于严格控制临床试验中存在的或出现的各种影响试验结果的主、客观因素,尽可能地降低误差或偏差,确保得到真实可靠的研究资料,提高临床试验各项结果的评价质量。按照 SOP 进行标准化操作,既有利于专家判断现行方法是否可靠,也有利于实验室自身查找分析误差的原因,以保证研究过程中数据的准确性。制订 SOP 的重要意义体现在:

13.2.1 统一操作标准

用 SOP 统一新药临床试验的标准,使不同研究部门或实验室的研究方法、同种实验操作和管理制度规范化,使研究人员、试验人员、管理人员的工作有据可依,以规范操作者的行为。尽量减少操作方法上的差异性 or 随意性造成的误差,提高不同单位、部门或人员以及不同时期研究工作间的可比性。

13.2.2 明确人员职责

用 SOP 明确规定各个不同部门及各类不同人员的职责,建立“左右成纲不乱,上下成线不断”的完善的组织形式,使其各尽其责,互相衔接,默契配合,循规蹈矩,防止差错,确保临床研究工作的有序开展,提高新药研究资料的可信性。

13.2.3 保障物质条件

用 SOP 保证各项研究或试验的设施、仪器设备符合要求,确保各项人员、后勤和技术保障系统达到了 GCP 和试验方案的要求。

13.2.4 保证数据质量

用 SOP 指导临床试验方案的制订和实施、数据的收集和处理、

结果的分析和总结、资料的撰写和归档,以及质量保证的各环节有效地运行,确保试验数据和结果的准确性和可靠性。

13.3 标准操作规程与 GCP 及试验方案的关系

13.3.1 与 GCP 的关系

研究者和申办者在编写 SOP 时较易犯的错误是照抄 GCP 相关条款的内容,忽略 SOP 的可操作性,导致 SOP 与实际操作脱节,成为名不符实的空头文件。GCP 规定了进行临床试验的基本原则和要求,而标准操作规程应具体描述如何按照 GCP 要求来进行临床试验。所以制订标准操作规程的关键是如何将 GCP 指导原则转化成可操作的规范性文件,使 SOP 成为实际工作的指南,使工作人员能按照其内容进行标准化操作。SOP 的制订应当基于 GCP 的原则,但应比 GCP 更具体,更具可操作性。如果说 GCP 的各项原则是“树干”的话,那么各项 SOP 就是树干上的“枝叶”。GCP 是一般准则,只有将 GCP 与具体实际情况有机地结合,才能产生一套真正能保证临床试验质量的 SOP 文件系统。

13.3.2 与试验方案的关系

一般也很容易将 SOP 与试验方案相混淆。实际上两者的侧重点是不同的。试验方案主要规定在试验的各阶段研究者应当做什么,各项 SOP 则规定了具体如何做。例如,试验方案中规定了应当在试验开始前获得所有入选受试者的书面知情同意书,但知情同意书的具体内容、格式、知情同意由谁来执行,在何处执行,采用何种方式执行,执行时应遵守什么程序、注意什么问题等内容则应当在知情同意的标准操作规程中给予详细而清晰的描述。再如,试验方案中规定了疗效的观测指标,这些指标有的是影像学检查,有的是生化等临床检验数据,还有的是医生的直接观察等,那么,影像学检查或临床检验由什么人员、采用什么型号的仪器设备和试剂、具体如何操作该设备、样品如何取样或处理等内容均应在相关的 SOP 做出规定。

13.4 SOP 的制订范围和类型

13.4.1 制订范围

所有有关人员包括研究者、研究助理、药品及资料保管人员、统计人员、监查员、稽查员、监督管理人员、伦理委员会等都应当存在并遵循各自的 SOP。按照 GCP 的要求, 临床试验的 SOP 应当包括如下各方面:

- 临床试验各有关人员的职责、工作程序和制度;
- 研究者的选择;
- 试验方案的设计;
- 各种试验资料的起草、修订和批准;
- 试验用药的准备;
- 研究者手册的撰写;
- 伦理委员会的工作程序;
- 知情同意书和知情同意过程;
- 受试者的入选程序;
- 临床试验程序;
- 各项试验指标的测定条件、仪器设备、操作者资格、操作程序、结果判断、极端值的分析和核查;
- 实验室质控, 仪器设备的维护、保养和校准;
- 药品接收、保存、分发、清点和回收;
- CRF 的填写和修改;
- 不良事件的记录和报告;
- 设盲和破盲程序;
- 数据处理和复查;
- 数据统计;
- 研究报告的撰写;
- 资料保存和档案管理;

- 监查、稽查和检查规程；
- 工作人员的再教育和培训制度；
- 质量保证部门的工作规程；
- SOP 的制订、修改和实施等。

13.4.2 类型

原则上讲，SOP 应当覆盖临床研究的所有实践活动。SOP 可以是针对试验的某个环节的，也可以是针对某个具体行为或某项具体操作的。根据每项实践活动的不同特点与性质，可将临床试验 SOP 分成以下类别：

(1) 制度类

是对临床试验管理环节或系统的书面规定和要求。例如，试验用药物管理制度、研究人员培训制度、临床试验合同管理制度、临床试验资料管理制度等。

(2) 规范类

是对临床试验所需或有关文件资料的规范性要求。例如，SOP 设计规范、GCP 文件编码规范、知情同意书设计规范、病例报告表设计规范、试验方案设计规范、统计分析报告撰写规范、总结报告撰写规范等。

(3) 程序类

具体某项临床试验工作或环节的操作程序。例如，知情同意标准操作规程、伦理委员会工作程序、受试者入选程序、选择研究者工作程序、监查员工作程序、稽查员工作程序等。

(4) 规程类

临床试验过程中所需使用的某项测定或救护仪器设备的使用和维护操作规程。例如，HPLC 标准操作规程、生化分析仪标准操作规程、血压计标准操作规程、B 超使用和维护标准操作规程、呼吸机标准操作规程等。

虽然上述类别的书面文件在名称上有所不同，但都属于 SOP 的范畴。起草原则和实施要求应当是一致的。

13.5 SOP 的制订程序

制订 SOP 一般应遵循如下程序：首先由相应专业的研究负责人或有经验的相关工作人员起草；然后经质量保证部门审核并签字确认；最后经机构负责人书面批准后印刷、发布并生效执行。在 SOP 制订后，有关人员必须严格遵循。如需任何修改要再经质量保证部门审核，机构负责人批准后更新。

在制订各项 SOP 之前，应当首先制订本单位制订和管理 SOP 的程序，即所谓 SOP 的 SOP。在该程序中对 SOP 应当包括的内容，存在的项目，SOP 的印刷版式、编号的含义，制订、审核和批准人员的权限等做出统一的规定。

13.6 制订 SOP 应遵循的原则

撰写 SOP 的具体内容时要注意以下几点：

(1) 依据充分

SOP 的内容应符合我国 GCP、其他有关法规及药物研究技术指导原则的要求，符合国际通用的准则和指导原则，符合本专业、本领域的科学性原则。

(2) 简明准确

SOP 是规范工作人员操作行为的文字记述，文体应简单易懂，其简繁程度以便于执行者能够准确无误地理解和遵循为度，既要避免含糊笼统使人无所适从，也要避免太过繁琐令人不知所云。行文应采取描述性的语言，而不是回顾性的、评论性的或前瞻性的。

(3) 可操作性强

SOP 应当成为实际工作的指南，怎样写就应该也能够怎样做。

SOP中所写的内容应当使经过适当培训或训练的工作人员能够正确理解,并能按照其内容准确操作。避免完全照抄GCP的内容。起草时可参考有关参考书、手册或仪器说明书的内容,但也不可完全照搬,应当按照实际情况进行适当的修改。切忌不顾本单位的实际情况去编写放之四海而皆准的所谓“标准操作规程”,从而导致文件的可操作性低下,一线人员无法执行,最终使文件失去严肃性和权威性,等于没有文件,无法达到实施GCP的目的。

(4) 避免差错

SOP涉及的关键词、专业术语、计量单位和符号、有效数字等应当按照国家有关标准或国际通用原则书写,避免使用已废弃的或不规范的术语、计量单位、符号和汉字等。英文缩写在第一次出现时最好注明全文,避免他人产生疑义。

(5) 格式统一

虽然GCP对SOP的版式并无统一要求,但同一企业或研究机构的所有SOP在编制和印刷形式上应尽可能地保持一致,以利于查阅、检索和管理。每页的页头和页脚处,均应注明该份SOP的有关信息。如在每份SOP封面页注明单位名称、某某SOP、统一的分类和编号、制订者、审定者、批准者的签名及批准日期。并在每份SOP的封面页注明起草和修订的信息,如修改次数或版本、起草和修改日期、制订或修改人、审定人和批准人的签名和日期以及生效日期、印制份数等。图13.1提供了一种SOP封面的示例。

总之,SOP的制订是一项工作量很大的系统工程,很难一步到位,需要经过从无到有,由粗而精,不断修订完善的过程。

13.7 SOP的培训和实施

制订SOP的根本在于实施。因此SOP一经生效就成为内部具有法规性质的文件,没有任何随意性,必须严格执行。为了保证各项SOP能很好地执行,并获得良好的效果,应当做到:

ABC 制药公司标准操作规程					
编号: SOP-CT-S-0023.2				页数: 8	
临床试验监查标准操作规程					
制订人: _____		审核人: _____		批准人: _____	
(签名日期)		(签名日期)		(签名日期)	
颁发日期: _____			生效日期: _____		
修订记录					
编号	页码	修订内容	修订原因、依据	修订人 签名/日期	批准人 签名/日期
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
审查记录					
编号	审查日期	审查人签字	编号	审查日期	审查人签字
1			6		
2			7		
3			8		
4			9		
5			10		

图 13.1 SOP 封面示例

(1) 加强培训

参与临床试验的所有人员都必须熟悉与他们的工作职责有关的标准操作规程。为此，在 SOP 制订并批准后必须首先对相关工作人员进行培训。所有新调入或更换工作岗位的人员必须经有关 SOP 的培训才能上岗。

(2) 方便参阅

SOP 的放置地点要方便有关人员随时查阅参考。为了方便，可将各 SOP 形成单行本，放置在需要执行的岗位或房间。那种将本单位的所有 SOP 装订成精美的一册或数册，平时束之高阁，仅在官方来检查时才拿出来展示一番的做法，显然是不足取的。

(3) 严格执行

SOP 必须严格执行。任何偏离行为都要经机构负责人和质量保证部门的批准，并在原始资料中记录。

(4) 及时修订

在 SOP 的实施过程中，随着技术的进步、方法的改进或发现了适用性和可操作性方面存在问题时，应当对 SOP 做出修订或更新。应当强调的是，SOP 的修订也应当遵循本单位 SOP 制订的程序，只有在修订得到批准后才能取代原来的 SOP 进行操作。

(5) 加强管理

SOP 的制订、修改、生效日期及分发、销毁情况应当记录并存档备查。所有以往和现行版本的 SOP 及修订情况应当完整归档并保存。废弃的或过时的 SOP 除了保留一份归档外，其余的均应及时销毁，以防混淆。

临床试验的质量保证

除了保护受试者的权益外，GCP 作为一种质量管理规范，必须保证药物临床试验的质量，即科学性、可靠性、准确性和完整性。这既是 GCP 的宗旨和目标，也是 GCP 的主要内容。那么 GCP 是如何来达到保证临床试验质量的目标呢？

总的来讲，GCP 保证临床试验质量的方法与措施主要包括以下内容：

- 规定临床试验的各有关人员的资格和职责；
- 规定临床试验进行的条件、程序和试验方案的内容；
- 规定试验资料的记录、报告、数据处理和存档制度；
- 规定试验用药的制备、分发、使用、回收等管理制度；
- 制订并遵循标准操作规程（SOP）来规范各种试验和操作；
- 建立多环节的质量保证体系。

GCP 对药物临床试验的质量保证体系包括 4 个环节：

- 质量控制（quality control, QC）
- 监查（monitor）；
- 稽查（audit）；
- 检查（inspection）。

尽管各环节在具体方法和内容上有所侧重，负责设施的人员也各不相同，但是每个环节都是不可缺少的有机整体，共同的宗旨是最大限度地保证临床试验的可靠性，保证受试者的安全和权益。使临床试

验的质量保证体系高效运转并发挥其最大作用的关键是所有环节的承担人员都严格用 GCP 和标准操作规程的要求尽职尽责，进行良好的配合和协作，并保证所有有关资料和行为均进行了记录并将其保存。

上述大部分内容已在以前的有关章节进行了讨论。本章重点讨论临床试验质量管理体系的 4 个环节，即质量控制、监查、稽查和检查。

14.1 质量控制

质量控制（quality control, QC）是指在质量保证体系中，为达到临床试验某一质量要求所采取的具体操作技术和实施的行为。是贯穿临床试验始终的发现问题、寻求问题的原因和解决方法，并最终解决问题的一个连续过程。

质量控制应由主要研究者（PI）全面负责，由各个研究者或其他参与人员具体实施和执行。

质量控制一般包括如下内容：

- 要定期验证试验系统和校准仪器设备；
- 所有人员严格按照各项 SOP 和试验方案进行操作；
- 数据的记录要及时、直接、准确、清楚，签名并注明日期；
- 要经常自查数据记录的准确性、完整性，更正错误时要按照规定的方法；
- 数据的统计处理采用经验证的、可靠的统计软件，数据的输入采用有效的质控措施，如双人或双次录入（双输法，double entry）等。

应当特别强调试验记录，尤其是原始记录的重要性。美国 FDA 在进行检查时所遵循的原则是：“没有书面记录就不承认有关行为发生过”（Not documented, not happened!）。记录既是对药品的安全性、有效性进行评价的依据，也是临床试验是否按照 GCP、试验方案和 SOP 进行的主要证据。准确、真实而完整的记录是保证临床试验质量和数据可靠性的基础。

14.2 监查

GCP 规定, 作为负责发起、申请、组织、资助和监查临床试验的申办者要委派训练有素而又尽职尽责的监查员 (monitor) 来对临床试验的过程进行监查。监查的目的是保证临床试验中受试者的权益受到保护、试验记录与报告数据准确、完整并与原始资料一致, 确保试验遵循试验方案、标准操作规程、GCP 及现行有关法律法规。

监查员是由申办者任命的具备相关知识, 经过专业和 GCP 培训并对申办者负责的人员 (护士、医师、药师或相关专业的人员)。其主要任务是在临床试验开始前、进行中及结束后对临床试验的各承担机构进行访视, 随时了解试验进行情况、核实试验数据、方案依从性、试验药物管理、受试者的保护, 以发现存在的问题并得到及时纠正, 并将每次访视的情况报告申办者。监查员实际上是申办者与研究者之间的主要联系人。

14.2.1 监查员的资格

监查员应具有医学、药学或相关专业学历, 并经过严格的临床试验、GCP 与 SOPs 的培训, 熟悉 GCP 和有关法律法规, 熟悉有关试验药物的临床前和临床方面的信息以及临床试验方案及其相关文件, 如研究者手册、知情同意书等。此外, 监查员还应当具有良好的人际沟通能力、合作态度及认真负责、勤奋耐劳的基本素质。

监查员人数取决于临床试验的复杂程度和参与试验的医疗机构的数量。监查员可以是申办者的内部雇员, 也可以委托合同研究组织委派合格人员担任。

14.2.2 监查员的职责

监查员应在临床试验前、试验进行过程中和试验结束后持续对各个试验中心进行定期访视和现场监查, 要多次与参加试验的有关人员进行深入地讨论和沟通, 确保临床试验中受试者的权益得到保护并获

得完整、准确和可靠的试验资料，从而最大程度保证临床试验的质量。监查员应对试验的进行情况进行及时的实地监查，进行 CRF 和原始数据的核对，并将每次访查的详细情况报告给申办者，使申办者随时了解试验的进展过程，掌握实施过程中出现的情况，并及时发现和改正存在的问题。监查员应遵循标准操作规程，督促临床试验严格按照试验方案的内容及进度进行。

14.2.3 监查员的工作内容

(1) 试验前的准备工作

- 选择研究者：监查员应协助选择临床研究单位及研究者，在具有药物临床试验资格的医疗机构及其专业范围内，走访可能参加的研究单位和研究者，确定研究单位或研究者对临床试验的兴趣、对 GCP 的熟悉程度、能参加试验的人员素质及时间、设备及药品管理情况等，了解受试者可能入组的速度，完成试验需要的时间。根据以上了解的信息，最终协助试验项目负责人确定临床研究单位及研究者。
- 协助制订试验文件：监查员要作为申办者与研究者之间的联系人，协助两者共同制订临床试验方案、病例报告表（CRF）及知情同意书等试验必备文件。还要协助临床研究负责人准备伦理委员会审批所需的文件，以便在临床试验开始前顺利获得研究负责单位伦理委员会的批准，同时应收集该伦理委员会的组成、各成员简历、工作程序等资料。
- 准备试验用药和材料：监查员要协助申办者准备临床试验用药，按 GCP 的要求设计药品包装及标签。并在试验开始前将试验用药、CRF、药品计数表及其他各项试验用材料及文件发送至各临床研究中心。
- 组织研究者会议：监查员可通过试验前启动会议（trial initial meeting）对研究者及试验有关人员进行试验药物特性、试验方案、具体试验步骤、知情同意程序、CRF 填写、药品管理、不良事件和

严重不良事件报告程序以及急救措施和试验文件的保存要求、以及必要的 GCP 和 SOP 的培训。在启动会议上还应当向研究者提供监查计划 (monitoring plan) 和要求, 以得到将来各研究者对监查工作的配合和支持。

(2) 试验过程的监查

- 定期监查: 临床试验的首例受试者入组后, 监查员即应对临床研究单位进行第一次监查。在试验开始后要定期对试验进行监查, 监查频率应根据试验方案及参加试验的研究单位的具体情况而定。
- 试验用药和材料的供应: 监查员应确保在试验过程中有充足的试验用药供应给研究单位, 并保证其他试验材料的及时供应, 如 CRF、知情同意书、试验用药发放及回收表、受试者筛选记录表和严重不良事件报告表等。
- 试验进度: 监查试验的进度, 确保各试验中心按照试验计划按时完成受试者的入选工作, 是监查员的主要工作之一。监查员应与研究者保持密切联系, 了解试验进程, 确保各个研究单位按时完成受试者的入选工作。对于不能按照计划入选受试者的研究单位, 监查员应与研究者共同分析原因并协商解决的办法。
- 知情同意书: 监查员需核实所有入组的受试者在参加试验前是否已签署知情同意书, 受试者、研究者的签名和日期是否签署在知情同意书规定的位置。例如, 监查员有时会发现知情同意书上只有受试者的签字, 而日期是由研究者代签的, 这是不符合 ICH-GCP 的要求的。监查员必要时可与研究者讨论有关获得知情同意书的过程, 以确保知情同意是完全按照 GCP 的要求进行的。
- 遵守试验方案: 需确保研究者均严格按照已批准的临床试验方案开展试验, 入选合格的受试者, 按正确的试验程序进行试验。确认研究者将试验药物仅用于合格的受试者, 使用剂量符合试验方案中的规定。
- 核查原始资料: 确保试验数据的完整、准确、可靠是监查员的主要职责之一, 因此监查员必须在每次监查时对所有 CRF 中的数据与原

始资料进行核对 (SDV), 确保所有数据与原始数据或文件一致。

- CRF 的检查: 监查员应检查所有的 CRF, 将 CRF 记录上的任何错误、遗漏及字迹不清告知研究者, 并保证研究者按 GCP 要求进行及时和适当的更正。同时应确认研究者已遵循试验方案将试验治疗、伴随用药及并发症记录在 CRF 中, 并如实记录了受试者未做的随访、未进行的检查、退出试验或失访的原因等。
- 试验用药的管理: 对试验用药的合理使用、计数、发放和保管是监查员在监查工作中的另一重要内容。试验用药的计数不但可以检查每位受试者是否严格按照试验方案要求用药, 而且可以确保全部试验药物仅用于符合入选标准的受试者。监查员应确认研究者已告知受试者有关正确使用和退回多余试验用药的知识, 保证试验用药按试验方案要求进行发放、使用、回收、储存和销毁。监查员通过对试验用药的定期检查, 可协助研究单位对试验用药发放及回收进行正确的管理及登记。对于长期试验, 监查员还应定期检查药品的有效期, 提前更换到期药品。
- 盲底的保管: 如破盲, 应作好破盲记录。
- 不良事件的记录和报告: 监查员应确认研究者将试验过程中出现的所有不良事件正确地登记在 CRF 中的不良事件报告表内。如果是严重不良事件, 监查员应确保研究者在规定时限 (24h) 内通报申办者、伦理委员会及药品监督管理部门。同时监查员应当确认受试者得到了必要的医疗措施。
- 试验文档: 监查员应定期查阅或更新保存于申办者和各试验中心的试验总档案 (trial master file 及 investigator file), 以保证所有的与试验有关的文件均及时并妥当地进行了归档。此外, 申办者、研究者、伦理委员会和药品监督管理部门之间的所有电话记录、来往书信及监查报告或汇报均应存档。
- 监查报告: 监查员每次对研究单位监查后或因有关事宜与研究者交流后, 需及时完成监查报告交给申办者, 监查报告中须包括: 监查的内容以及就有关重大发现或事实、偏差和不足、结论、为保证

依从性已采取或将要采取的行动及建议的措施的陈述。对于不能依进度按时完成试验或严重违背试验方案、GCP 及法律法规的研究单位或研究者，监查员有义务及时通知申办者、伦理委员会及药品监督管理部门。

(3) 试验结束时的的工作

- 终期访视：当研究单位完成了临床试验，或因研究单位不能依照试验方案或 GCP 要求进行试验或不能入组计划所要求的受试者而终止试验时，监查员应按照标准操作规程对研究单位进行试验结束时的访视。
- 报告试验结果：协助研究者向申办者报告试验数据和结果。
- 回收试验用药和材料：监查员应清点并收回所有未使用的试验用药，按程序进行销毁，保存药品销毁记录，同时收回剩余的其他试验相关材料（如完整的紧急情况破盲表、多余的实验室检查材料、患者用药记录卡和病例报告表等）。
- 保存试验资料：监查员要督促研究者按规定妥善保存必备的试验文件，如 CRF、患者签署的知情同意书、原始病历、临床试验批件、伦理委员会批件、药检报告、试验用药发放及回收记录表、参加试验的研究人员签名录等。我国的保存期限为临床试验终止后至少 5 年。完成终期访视报告，将申办者一方的所有试验文件归档保存，保存期限为试验药物被批准上市后至少 5 年。

14.2.4 监查的程序

监查的程序一般包括计划与准备、实施与讨论、报告与跟踪三个环节。

(1) 计划与准备

在临床试验开始前，就要根据试验目的和试验方案的要求，制订整个试验的监查计划表，计划监查访视的频率和每次所需的时间。一般在开始入选第一例受试者时，即进行初次访视。然后在试验进程中

进行定期访视，例如 1 月 1 次或 1 周 1 次，要根据方案的复杂程度及进度和其他有关情况而定。在特殊情况下，可以随时调整，增加或减少监查的时间与次数。原则是保证监查的质量和有效性。

在每次监查之前要进行一些必要的准备工作，例如：

- 回顾试验进度，查阅以往的监查记录及报告，了解完成情况及存在的问题；
- 熟悉试验方案、研究者手册、SOP 等资料，了解最新的要求和来自研究中心以及申办者的规定和信息；
- 与研究者的联系，询问最新的情况，了解有无特殊要求或需求，预约访视的时间；
- 与公司的项目负责人及有关人员讨论可能的问题；
- 起草监查计划，带齐必要的文件、表格、报告、资料及物品。

(2) 实施与讨论

- 开始监查之前，与研究人员会面，说明本次监查的内容及重点，了解并记录试验进展情况，讨论以往问题，了解现存问题。
- 检查试验档案文件、研究者手册。
- 检查知情同意书签署情况。
- 检查 CRF 和受试者原始记录，将两者进行认真核对，标出疑点和问题数据，向研究者询问可能的原因，请其按规定方法进行更正。检查的重点是：
 - 数据的完整性、准确性、可辨认性、合理性；
 - 记录前后的一致性、有无矛盾；
 - 入选和排除标准是否严格遵守；
 - 是否按照入选顺序进行随机分配；
 - 受试者是否按规定进行随访，有无拖延或遗漏；
 - 实验室检查结果，尤其是异常结果的记录和跟踪情况；
 - 安全性数据及记录的完整性，确认有无严重不良事件发生等。
- 检查试验用药物，包括：

- 试验用药物的使用记录；
- 保存条件是否适宜；
- 试验用药是否按规定使用；
- 药品剩余数量与记录是否一致；
- 是否有到期或即将到期药品。
- 放置盲底的密封信封是否完整，如有破盲的情况，是否符合紧急破盲程序的要求，是否记录。
- 查阅受试者脱落情况的记录。
- 了解试验用品、表格和有关资料的现存情况，及时给予必要的补充或更新。
- 了解研究人员有无变化，研究设施有无变化、是否严格按照维护和校准制度进行维护和校准，以确保其准确性、可靠性。
- 与研究人员一起讨论存在的问题，协商解决的途径和办法。必要时就普遍存在的问题，重点培训有关要求或规定。
- 在结束监查时，要签署监查登记表，并召集研究人员开会，总结本次监查的情况，通告存在的问题，重申有关要求，预约下次监查时间。

(3) 报告与跟踪

- 完成监查报告，上交项目经理；
- 将取回的 CRF 及回收的试验用药、物品等按规定及时存档；
- 及时更新公司的各项试验项目跟踪表格和主计划表；
- 追踪上次监查中存在的问题，直至得到解决；
- 与其他部门进行协调，及时解决监查中发现的因申办者原因产生的问题；
- 安排下次监查计划，并及时向项目经理汇报，以便其了解全面情况。

14.3 稽查

GCP 规定药物临床试验的申办者应当委托其质量保证部门

(quality assurance unit, QAU) 或第三方对药物临床试验的机构和项目进行稽查 (audit)。稽查是指由不直接涉及试验的人员对临床试验相关行为和文件所进行的系统而独立的检查, 以评价临床试验的运行及其数据的收集、记录、分析和报告是否遵循试验方案、申办者的 SOP、GCP 和相关法规要求, 报告的数据是否与试验机构内的记录一致, 即病例记录表内报告或记录的数据是否与病历和其他原始记录一致。

稽查内容包括研究项目 (检查试验方案和病例记录表、申办者按 GCP 保存的文件、临床试验中心等)、试验设备、数据库、统计系统等。临床试验的稽查必须由公司的 QAU 或独立的稽查机构进行, 并形成一项经常性和制度性的程序。

ICH 在批准新药申请的指南中推荐对临床试验进行稽查, 并要求将稽查报告附在递交给管理当局的新药申报材料中。

14.3.1 稽查员的资格

稽查员 (auditor) 一般应当具有如下资格:

- 是独立于临床试验之外的人员;
- 熟悉 GCP 和有关法规;
- 了解申办者的各项 SOP;
- 了解试验药物的情况和研究资料;
- 了解试验方案;
- 具有评估文档资料的能力和经验;
- 具有和研究者、监查员及项目负责人交流的能力;
- 具有有效评估和解决实际问题的能力;
- 可制订有效的稽查计划;
- 了解试验的全面情况;
- 具有团队合作精神和能力等。

14.3.2 稽查员的职责

稽查员的主要职责包括：

- 审核临床试验的原始资料和报告；
- 内部稽查（医学部）及外部稽查（临床试验承担机构、CRO 等）；
- 起草并向公司管理层提交稽查结果报告；
- 保存有关文件；
- 向研究者、监查员或公司的临床试验人员提供建议和培训等。

14.3.3 稽查的类型

(1) 试验机构稽查 (site audit)

在临床试验开始前对选定的临床试验机构的整体情况包括人员资格、培训情况、试验设施、管理制度等硬件、软件进行的稽查。

(2) 研究稽查 (study audit)

对临床试验项目开展的各阶段进行的 GCP、有关法规、试验方案、SOP 依从性稽查。

(3) 系统稽查 (system audit)

对临床试验单位及申办者内部的有关系统进行的稽查。这里的系统是指能形成一定输出的一组方法、程序或环节。临床试验的主要系统包括：

- 试验用药供应系统；
- 人员培训系统；
- 质量保证系统；
- SOP 的管理系统；
- 不良反应的报告系统；
- 临床试验监查系统；
- 数据处理系统；
- 试验资料的归档和保管系统等。

14.3.4 稽查的程序

尽管不同的稽查类型在内容上各有侧重，但其方法和程序是类似的。现以研究项目稽查为例说明如下：

(1) 准备与计划

稽查的准备阶段主要包括选择临床试验项目、明确试验方案中直接影响试验结果的关键因素、确定稽查的试验中心和时间、制订稽查方案并通知被稽查的对象。

稽查项目的选择主要根据申办者的新药开发和市场战略的要求。

确定稽查的对象可以是所有承担临床试验的中心，也可以是其中的一个或几个。在选择稽查对象时主要考虑的因素是：

- 第一次承担本公司项目的中心；
- 承担病例数较多的中心；
- 入组速度快的中心；
- 在过去的稽查中存在较大问题的中心；
- 已发现问题迹象的中心。

稽查的时间最好在受试者入选人数达 20% 左右的时候，这时一方面已能够根据入选的病例和试验开展的情况发现问题，另一方面在发现严重质量问题时，能够给予及时的纠正而不至于造成不可弥补的损失。对研究周期长的项目应当适当增加稽查的次数。在必要时或法规有要求时，应当进行终期稽查。

(2) 启动会议

在开始稽查前召开启动会议，向临床试验机构的有关人员介绍本次稽查的目的、内容和程序，并请主要研究者介绍试验的有关情况，包括有关人员的基本情况及 GCP 和 SOP 的培训情况、伦理委员会的批准情况、知情同意书的签署情况、入选病例情况和试验进展情况等。

(3) 查阅试验资料和有关文件

试验资料和有关文件查阅时应注意的重点内容包括：试验方案和研究计划及其修改是否经伦理委员会批准、SOP 及修改、原始记录、病例报告表、仪器设备校准及验证记录、计算机系统的开发及验证文件、总结报告等等。

(4) 现场查看

现场查看的内容一般包括：

- 是否存在 GCP 所要求的所有档案资料。包括：法规部门、伦理委员会批函、试验方案、研究者说明书、各种合同、研究者简历、签署的知情同意书、原始数据档案、病例报告表、不良事件报告表、有关通信、电话报告、传真、药品签收、发放及回收表、监查访视报告等。
- 原始数据和 CRF 的核对。重点是：是否存在所有的原始数据；比较 CRF 和原始数据，确认病例报告表数据的准确性和完整性、可读性；任何遗漏、不符和修改是否有说明、记录和存档。
- 查看仪器设备。包括：就诊设施、实验室设施、计算机设施、仪器保养、维修、监测记录和档案等。
- 查看药品的储存和管理。包括：药品的使用、分发、回收制度和记录；药品的储存条件；清点已用药、待发药、归还药和已被销毁药；查看所有有关药品的人、出记录和档案、人与出不符的说明、记录和存档等。
- 查看监查员职责的履行情况。包括：在试验启动前是否对有关人员进行了充分的试验方案和 GCP 的培训；监查的时间、频度、程序和内容是否适当；对访视中发现问题的记录、纠正和跟踪情况；访视的文件、电话记录、传真等资料是否保存齐全等。

(5) 询问有关人员

对参加临床试验的人员进行抽查和询问是非常重要的稽查手段。临床试验的研究者承担了许多任务，因此稽查员必须确定谁在真正参

加本试验项目，而且是否真正符合既定的条件，自始至终遵循 GCP、SOP 和试验方案的要求尽职尽责。根据研究者提供的研究人员清单来进行有关人员的询问是非常有帮助的。

在询问前，稽查员应明确稽查的目的，在询问时要有针对性且注意一定的谈话技巧，以真正得到可靠的一手信息。一般需注意下列方面：

- 明确试验项目；
- 尽量使用含义明确的词汇；
- 避免模棱两可的问题；
- 引导被询问者就特定问题进行具体清晰的回答，避免泛泛作答；
- 确定提问的顺序，一般从被询问者感兴趣和容易回答的问题开始；
- 注意问题的逻辑顺序，要预先注意到前一个问题可能会影响到下一个问题的回答的可能；
- 询问的目的是发现问题，因此不要轻易对问题的回答做出评价性的结论，避免影响被询问者的回答。

(6) 结束会议和答辩

在稽查结束时，要召开研究者、档案管理人员及其他有关人员、监查员参加的结束会议，陈述发现的问题，并允许上述人员对有关问题进行解释或答辩。

(7) 稽查报告和跟踪

在稽查结束后，稽查员要向申办者管理层及临床试验研究者提交书面报告。在报告中要列出稽查时发现的问题，依据的标准（GCP、方案、法规或 SOP），并提出改进的建议。

起草稽查报告时应遵循下列原则：

- 要考虑阅读者的理解水平。避免采用专业性太强或容易引起歧义或误解的语言，尽可能使用大多数人都熟悉的词汇。
- 紧扣试验的目的。稽查报告应当只描述事实，摒弃累赘的讨论和评述。好的稽查报告必须紧扣试验的目的，提出的问题一经解决就能够达到稽查的目标。

- 有所选择。任何报告都不能包罗万象，必须突出重点。细节太多可能会模糊重点问题。应当去掉所有与稽查目标无关的话题。还要避免过多注重试验的细节问题而偏离稽查的主要目标。
- 提出的整改建议必须以事实为基础，以试验方案、SOP、GCP 和有关法规为根据，并切实可行。鉴于临床试验的复杂性，因此，许多问题可能不会有唯一正确的解决途径和措施，应当允许有关人员提出自己的建议或解决办法。

此外，对稽查中发现的问题的整改情况进行及时的跟踪和复查，以保证发现的问题得到真正的解决。

(8) 文件保存

QAU 有责任保存下列文件资料：

- 临床试验的主计划表、试验方案和总结报告的副本；
- 审核和审查的内容、存在的问题、采取的措施等详细记录；
- 所有 SOP 的副本等。

14.4 检查

检查（或视察）*（inspection）是药品监督管理部门对从事药物临床试验的单位对 GCP 和有关法规的依从性进行的监督管理手段，是对药物临床试验开展的机构、人员、设施、文件、记录和其他方面进行的现场考核和评估过程。接受药物临床试验检查的对象一般包括参加临床试验的研究者、申办者、合同研究组织以及其他承担临床试验有关工作的机构，例如承担临床试验检验工作的实验室、承担数据统计工作的机构等。

* 在我国现行 GCP 中将 inspection 译为“视察”，为了与我国《药品管理法》及 SFDA 颁发的其他药品质量管理规范如 GLP、GMP 和 GSP 等相一致，本书统一采用“检查”的译法。

14.4.1 检查的类型和目的

根据国外惯例和 WHO 及 ICH GCP 的要求,对 GCP 依从性的现场检查可根据检查的目的不同分为两大类:其一,针对研究机构的,即机构检查。其二,针对申报新药注册的临床研究项目的,即研究项目检查。

(1) 机构检查

机构检查 (facility inspection) 既包括以药物临床试验机构资格认定为目的的现场检查,也包括对获得药物临床试验机构认定资格后的医疗机构跟踪检查和定期复查工作,还包括对研究机构开展临床试验规范化程度的常规监督检查。机构检查一般是对药物临床研究机构的软硬件是否符合 GCP 及有关法规要求的全面评估。

关于我国药物临床试验机构资格认定的现场检查的程序、要求和标准,将在本书第 19 章详细介绍。

(2) 研究项目检查

研究项目检查 (study audit) 的主要目的是针对正在进行或已经完成的药物临床试验实施的现场检查或核查,以确定或证实一项或多项药物临床试验的实施过程,包括实施的条件和人员、受试者的入选、试验的开展、数据的记录、分析、报告是否符合 GCP 及其他法规,例如《药品注册管理办法》的要求,是否遵循经药品监督管理部门和伦理委员会批准的试验方案及研究机构的各项 SOP,所提交的临床试验报告是否和原始资料一致。根据需要,研究项目检查可以在试验单位、申办者或合同研究组织所在地进行。

我国《药品注册管理办法》第 16 条规定:“药品注册过程中,药品监督管理部门应当对非临床研究、临床试验进行现场核查、有因核查以及批准上市前的生产现场检查,以确认申报资料的真实性、准确性和完整性。”为此 SFDA 于 2008 年 5 月发布了《药品注册现场核查管理规定》。在该规定中对药物临床试验资料现场核查的程序、内容及判定原则做了规定。

14.4.2 检查的方式

根据检查是否预期进行可以分为：

- 定期检查：即每间隔一定的时间检查一次，国际上多数国家一般对研究机构每两年检查一次。
- 有因检查：是针对临床研究过程中或药品注册审评过程中发现的问题或怀疑可能存在问题的研究项目或单位的现场调查和取证的过程。主要包括如下情况：
 - 受试者入选率过高或过低；
 - 研究机构同时承担过多的试验项目；
 - 提交的新药注册资料中安全性和有效性结果超常；
 - 申办者及其他任何第三方反映承担单位存在严重违反 GCP 的行为；
 - 在临床试验过程中或申报资料中涉嫌违规的单位；
 - 承担或申办临床试验项目的单位存在不良记录史等。

根据检查实施时，是否提前通知被检查单位可分为：

- 通知检查：提前通知被检查单位的检查。
- 飞行检查：即预先不通知被检查对象的突然检查。

什么情况下采取什么样的方式可以根据检查的类型和目的而定。日常的监督检查或以机构资格认定为目的的检查可以采取提前通知的方式，好让被检查方做好必要的准备（如通知有关人员到场，提前准备好需要的文件资料等）。对研究项目的有因检查可根据不同情况采取提前通知、限期通知（如仅提前一天通知）或飞行检查的方式，而对严重涉嫌违规的研究项目则以采取飞行检查的方式为宜。

14.4.3 检查的内容

机构检查和研究项目检查的内容原则上讲没有本质的区别，大部分内容是相似的，但是在侧重点上应有所区别。前者注重的是研究机

构的软硬件的整体性和普遍性，而后者重点主要针对某个研究项目或几个研究项目的开展过程中对 GCP 的依从性，更注重特殊性和专一性。当然，如果在研究项目检查过程中发现了整个机构在临床试验中存在的普遍性问题时也应抓紧不放，一查到底，转为机构检查。而在机构检查时如发现尽管该研究机构整体情况良好，但是某一项研究或几项临床研究存在较大的问题，也可以马上将检查的重点放在该项或几项研究上。所以说两者又是紧密联系在一起的。

(1) 机构检查的主要内容

以 GCP 认证或药物临床试验资格认定为目的的检查的主要内容
包括药物临床研究机构的：

- 组织结构、人员组成及培训情况；
- 伦理委员会的组成及工作开展情况；
- 质量管理部门的组成和开展情况；
- 试验设施、仪器设备及受试者急救、保护设施；
- SOP 制订和实施情况；
- 研究工作的开展情况；
- 试验用药保存条件及记录；
- 资料记录和档案管理情况等。

(2) 研究项目检查的内容

研究项目检查内容主要包括：

- 临床试验项目的开展条件，包括试验设施、病人急救设备和实验室的条件及管理制度。还要检查试验用仪器设备使用、维护、校准的 SOP 及相关记录。确认试验方案所要求的设备在临床试验的开展过程中是可以保证的。
- 参加试验的有关人员是否具备从事有关工作的资格，是否接受过 GCP、有关法规的培训，是否熟知该临床试验有关文件例如 SOP 及试验方案、CRF 的填写和修改的要求。
- 受试者是否得到了真正的保护，知情同意书内容是否完整，是否经

伦理委员会审核，签署过程是否符合规定，是否每个受试者均签署了知情同意书；

- 确认研究者是否严格遵循 SFDA 和伦理委员会批准的试验方案及研究者和申办者预选制订的标准操作规程（SOP）开展临床试验，并遵循 GCP 和其他有关法规等；
- 核实病例报告表和提交的试验总结报告中的数据和原始数据的一致性、准确性和完整性，尤其是否存在作伪的数据，这是研究项目检查的重点；
- 不良事件的处理、记录和报告情况；
- 数据处理和统计分析过程的质量控制措施；
- 是否按规定的数量、时间和地点归档保存了临床试验项目的有关文件和记录；
- 试验用药的计数和管理情况等。
- 检查研究者、申办者委派的监查员和稽查员是否真正发挥了其在质量控制和保证方面的作用。

14.4.4 检查的程序

对药物临床研究机构资格认定的检查程序基本为：

- 医疗机构向药品监督管理部门提交申请表格或有关资料；
- 国家药品监督管理部门直属技术审核部门（药品认证管理中心）审核有关申请资料；
- 拟定检查方案并通知被检查单位；
- 检查组实施现场检查；
- 检查组写出检查报告；
- 国家药品监督管理部门会同卫生主管部门对检查报告审核后作出决定，并颁发资格证书。

对研究项目检查的程序一般为：

- 根据监督管理的需要、第三方的举报或新药审评中发现的问题，确定被检查的项目和单位；
- 认真研究申办者提交的药物临床研究或注册申报资料，明确现场检查的重点；
- 制订检查方案，确定并通知检查人员；
- 通知被检查单位所在地的药品监督管理部门及被检查单位；
- 实施现场检查；
- 提交检查报告；
- 国家药品监督管理部门根据检查报告做出处理决定。

对研究项目的现场检查程序和稽查程序基本相似，不再赘述。

14.4.5 检查的结果和处理

根据国际上的通常做法，检查的结果一般分为三种情况：

- 合格或无行动（NA，non action）；
- 基本合格，但需对某些缺陷进行限期整改或自愿行动（VA，voluntary action）；
- 不合格或官方行动（OA，official action）。

在最后一种情况，该研究机构或研究项目所得到的研究数据往往不能被药品监督管理部门所接受，因为其科学性和可靠性值得怀疑，不能依此作为新药评价和批准上市的依据。

14.5 研究者如何为稽查和检查做准备

已在或准备承担药物临床试验的机构免不了要经常接受药品监督管理部门的检查或申办者稽查。为了顺利通过检查或稽查，在接受检查或稽查前做好必要的准备工作无疑是十分重要的。

14.5.1 足够重视

首先，研究者应当在认识上提高对稽查和检查的重视程度，应当认识到稽查和检查是提高临床试验的规范程度、保证试验质量必不可

少的重要环节。研究者不应当对稽查和检查人员有抵触情绪，应当正确对待稽查或检查人员的工作方式和稽查或检查中发现的问题。稽查和检查人员不是警察，他们和研究者仅仅是分工不同，但工作的目的和承担的根本职责是完全相同的，即保证临床试验的质量。研究者应当视每次稽查或检查为一次发现问题、解决问题的机会，同时也是一次学习、培训和提高的难得机会。因此应当对稽查或检查工作很好地配合并提供必要的条件。

14.5.2 充分准备

在接到稽查（一般由监查员转达）或检查通知后，研究者应当做一些必要的准备工作，主要包括：

（1）通知所有有关人员提前做好准备工作

这些人员包括：

- 机构负责人；
- 合作研究者；
- 助理研究者；
- 研究护士；
- 档案室及其管理人员；
- 科研管理部门或基地办公室；
- 药房；
- 有关实验室；
- 其他技术支撑部门（如放射科、心电图室）等。

（2）召开有关人员会议

使其了解：

- 稽查或检查的目的；
- 稽查或检查何时进行，由谁参加或在场；
- 稽查的日程；
- 临床试验的开展现状、存在的问题及预计的进展等情况。

(3) 自查

整个研究团队应当对试验方案、SOP、CRFs、原始数据、研究文件等进行一次全面的复习或自查，以及时发现问题并考虑相应的整改措施。在自查时应重点关注下列问题：

- 确认保存有最新的研究者手册、经签字的最新试验方案、试验方案的修改；
- 确认保存有伦理委员会对试验方案及修订的批件；
- 确认已向 EC 提供了必要的文件（例如 SAE 的报告）的记录；
- 确认研究人员清单是最新的且准确反映了所有人员的职责和分工（无论责任大小）并具有每人的简历；
- 确认受试者入选清单和筛选清单最新和完整；
- 检查所有的知情同意书是否经受试者和执行知情同意人签署；
- 复查所有受试者是否符合入选标准，详细记录入选失误的受试者的情况；
- 确认所有的原始资料均到位；
- 检查所有的 CRF 是否填写完整、数据清晰；
- 将 CRF 的填写内容与原始资料进行核对，保证 CRF 中的更正均有签名及日期；
- 检查每一受试者的病历、护理记录，以发现不良事件的证据；保证所有的不良事件均详细记录在 CRF 中；
- 核查是否所有的严重不良事件均按规定向申办者、药品监督管理部门和伦理委员会报告，并对发生严重不良事件的受试者进行了及时治疗 and 随访。

14.5.3 密切配合

在稽查或检查人员到达时，应做好配合工作，包括：

- 为稽查或检查人员提供足够的设施或必要的工作场所；
- 保证所有必要的文件资料到位；

- 保证所有有关人员在稽查进行日在场；
- 认真和实事求是地回答稽查或检查人员的提问；
- 与稽查或检查人员进行有效的沟通，虚心听取他们的意见和建议并做好记录。

综上所述，质量控制、监查、稽查和检查是保证药物临床试验数据质量的四个重要环节，后边的环节要对前面的一个或几个环节负责，环环相扣，构成了保证临床试验质量的有机整体。在质量保证体系中，试验的质量是核心，质量控制是关键，监查、稽查和检查是保障。同时所有环节中涉及的人员及行为都应当遵循 SOPs 进行，并且必须有认真的书面记录，参见图 14.1。

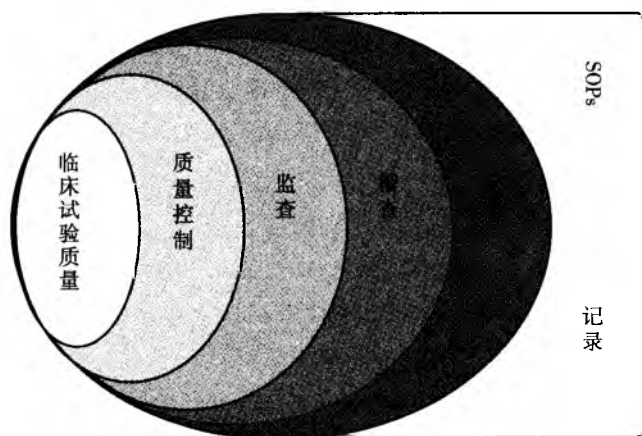


图 14.1 临床试验的质量保证体系示意图

应该强调的是，药物临床试验的质量和所有其他质量问题一样，绝无可能逆取而得。无论存在什么样的“查”的环节，临床试验质量和保护受试者的第一责任人仍然是研究者。实施 GCP 就是要在临床研究从准备、方案设计、实施到数据处理和总结报告的全过程中，消除各种影响数据真实、可靠的因素，保证药物有效性和安全性临床评价数据的质量。

临床试验的数据处理与统计分析

药物临床试验的性质属于抽样研究，通常根据研究的目的，通过良好的设计，采用足够数量的受试者（样本）来研究试验药物对疾病进程、预后等方面的作用以及药物的可接受性。因此，临床试验设计必须应用统计学原理对试验相关的因素做出合理的、有效的安排和计划，并最大限度地控制试验误差、提高试验质量以及对试验结果进行科学合理的分析。在保证试验结果科学、可信的同时，尽可能在较少的受试者中进行，以减少受试者的风险，使试验做到高效与省时。所以，统计学在临床试验中起着极其重要的作用。

GCP 对生物统计学的要求包括四个主要方面：统计学设计、统计分析计划、试验数据处理、统计学分析报告。本章以临床试验的基本要求和统计学原理为重点，扼要讨论这四个方面问题。

15.1 统计学在药物临床试验中的作用

15.1.1 统计学在临床试验中的重要作用

药物的有效性和安全性需要通过遵循 GCP 原则的临床试验来证明。临床试验研究的对象是人和与人的健康有关的各种因素。生物现象具有很大变异性，并存在个体、群体间的差异性。统计学是一门关于用科学方法收集、整理、汇总、描述和分析数据资料，并在此基础上进行推断和决策的科学。医学研究的统计分析就是观察一个对象样本，然后推理到从中抽取样本的所有对象人群的过程。统计学在收

集、归类、分析和解释大量数据的过程中完成使命。

一项临床试验如果不能客观地评价试验药物的安全性和有效性，不能提供关于新的治疗方法的准确信息，这就是一个失败的临床试验。导致临床试验失败的因素很多。有的因素是可以控制的，有的则较难控制。其中试验设计对于临床试验的成功与否起着极为重要的作用。如果试验假设选择不当、随机化及盲法不规范、入选和排除标准过宽或过严、受试者基线变异大、药物剂量选择不当、终点指标选择及其测定时间不妥、样本数太小、数据分析方法不当都可能导致临床试验的失败。

通过合理的临床试验设计，正确地实施研究，收集所需的数据并实施良好的数据管理，对数据进行科学合理的统计分析，才能对所研究的药物的疗效和安全性得出可靠而正确的结论。统计学是保证新药临床研究科学性的技能之一，也是取得有关疗效和安全性可靠证据的法规要求。

生物统计学在提高药品临床研究水平的过程中起着不可忽视的作用。因此，ICH 于 1998 年发布了《临床试验的统计学指导原则》(E9. Statistical Principles for Clinical Trials)。我国也在 2005 年由国家食品药品监督管理局发布了《化学药品和生物制品临床试验的生物统计学技术指导原则》。

15.1.2 统计人员在临床试验中的主要职责

生物统计学专业人员必须自始至终参与整个临床试验，负责与临床试验有关的统计工作，与其他临床试验专业人员合作，确保药物临床试验中统计学原理的恰当应用。在试验准备阶段，参与试验方案的制订和修订，根据试验方案确定所需要的病例数，制订盲法和随机化实施方案，参与病例报告表的设计和 data 管理。在试验进行阶段，根据试验方案制订统计分析计划，实施中期分析，根据统计分析计划编制计算机程序。在试验结束阶段，清理数据，对数据进行盲态核查，锁定数据；准备分析数据集，根据确定的统计分析计划完成临床资料的统计分析报告，协助主要研究者完成临床试验总结报告。

15.2 临床试验整体上需考虑的问题

15.2.1 试验的类型

临床试验按照其目的大体可分为探索性试验 (exploratory trials) 和确证性试验 (confirmatory trials)。

(1) 探索性试验

在新药临床研究的早期阶段 (I、II 期临床) 常需进行一系列目标明确的试验, 探索新药在人体的作用机制、药代动力学, 以及探索新药的用法、用量、适应症和安全性等, 为后续临床试验提供依据。探索性试验一般并不总是对事先提出的假设进行简单的检验, 分析也可能仅限于探索性分析。这类试验对整个有效性验证有贡献, 但不能作为证明有效性的正式依据。所以, 这些试验是确证性试验的必要条件和设计的基础。

(2) 确证性试验

确证性试验是一种事先提出与试验目的直接有关的假设, 并在试验完成后对假设进行检验的随机对照临床试验。III 期临床试验大多属于这类试验。通过确证性试验提供药物有效性和安全性的有力证据, 以说明所开发的药物对临床是有益的。确证性试验必须对提出的有关安全性和有效性的每一个关键性问题给予充分的回答。

有时候一个试验同时具有探索和确证两个方面, 试验方案必须明确区分这两方面的内容。

15.2.2 观察指标

观察指标 (observatory variable) 是指临床试验中能反映药物有效性和安全性的变量。

(1) 主要指标与次要指标

主要指标 (primary variable) 又称主要变量或主要终点 (primary endpoint), 是指能够针对试验的主要目的提供与临床最有关且可

信的证据的变量。如一个确证性试验的主要目的是提供关于有效性的强有力的证据，主要指标就是一个有效性变量。有时安全性与耐受性也可以是主要变量。主要指标的选择应该考虑相关研究领域已有的公认的准则和标准。主要指标一般只有一个，它也是用于估算试验所需样本量的变量。

次要指标 (secondary variable) 是与主要指标有关的支持性变量，或与次要目的有关的有效性变量。次要指标数目也应当是有限的，并且能够回答与试验目的有关的问题。

在试验方案中均应对主要指标和次要指标作出定义并说明选择的理由。

(2) 复合指标

在与主要目的有关的多种测定中难以确定一个主要变量时，可以用预先确定的算法将多个变量组合构成一个“复合变量”或复合指标 (composite variable)。例如评价膝关节炎的 KSS 评分、评价精神疾病所用的简明精神病评定量表 (BPRS) 等即为复合指标。

(3) 全局评价指标

全局评价指标 (global assessment variable) 是一个把客观变量和研究者对患者的状况或者状态的改变程度的总印象结合起来的有序等级指标。全局评价指标一般都有一个主观成分，必须使用全局评价指标作为主要指标或次要指标时，在试验方案中须详细说明与主要目的的相关性、等级尺度可靠性的依据。对其中的客观指标应该同时单独作为附加主要指标进行分析。全局评价指标在神经病学和精神病学治疗领域用得比较好，如精神疾病治疗的临床疗效总评量表 (CGI)。

(4) 替代指标

替代指标 (surrogate variable) 是指通过观察实际临床效果直接评价病人的临床受益不可能时或不现实时，可考虑使用的间接评价标准。替代指标是一种能够代替重要临床结果的实验室测量指标、临床症状或体征，治疗可使这些指标发生变化。而这种变化能直接反映病人的主观感受、功能状况或生存情况，能够解释治疗引起的临床结果

变化。替代指标必须能够最大可能地预测临床结果。选择替代指标应该对其与临床结果的相关性进行验证。使用替代指标的经验相对有限。

(5) 分类指标

临床评价有时需要将连续变量转换为二分类或多分类变量 (categorized variable), 如在降血压药物研究中, 根据治疗后血压下降的幅度和是否降至正常, 将疗效定为显效、有效和无效。分类标准须在试验方案中事先作出规定并明确说明, 在已知试验结果后再定分类标准就很容易对分类标准的选择产生偏倚。连续变量转换为分类变量通常会导致把握度降低, 在估算样本大小时应予以注意。

15.2.3 偏倚及控制

偏倚 (bias) 是指在临床试验的设计、实施和分析评价中由于某些非试验因素影响所致的系统误差。偏倚会干扰试验得出结论的正确性, 因此须加以控制。随机化和盲法是控制偏倚的重要措施。

(1) 临床试验中存在的主要偏倚

一般来说, 临床试验中存在的主要偏移可分成两类, 即选择性偏移和测量性偏移。

选择性偏倚是指受试对象的人选方法不当造成各治疗组对象入组时的人口学、一般特征或疾病状况存在的显著差异。某些“预后因素”的显著差异可能导致试验失败。

测量性偏倚是指医生或病人对试验方案的不依从造成的偏倚, 如错误接纳、违反方案规定的伴随用药; 使用的疗效评价方法或测定方法在各中心之间未经过严格验证; 以实验室测定值为主要结果变量时, 实验室测定没有进行室内质控; 试验药物的用药 (包括医生给药和病人自己服药) 依从性差; 不按规定时间访视病例, 或病例中止、失访等。

(2) 盲法

盲法 (blinding 或 masking) 是为了防止在实施临床试验、临床

评价、数据处理和统计分析时，由于对治疗分组情况的了解而产生的有意或无意的偏倚。因为对治疗分组情况的了解，可能在受试者的招募和入组，受试者的后续治疗，受试者对治疗的态度，对终点的评价、对中止或失访的处理、数据的剔除等产生影响。

盲法分为双盲和单盲。双盲是指受试者、参与治疗或临床评价的研究人员和申办方职员对受试者接受的治疗处于盲态。这要求试验药物在外观、颜色、气味等方面完全一样。对完全不同的治疗进行比较或待比较的药物为不同剂型，或给药方案不同时，达到理想的双盲会有问题，这种情况下需要采用“双模拟”技术实现。

当双盲不可行时可考虑采用单盲。单盲是指受试者对接受的治疗处于盲态，或研究者和/或他的研究人员对治疗处于盲态。

在某些情况下从实际或伦理考虑无法进行盲法试验时，可考虑进行非盲试验（或开放试验）。非盲试验就是受试者和研究者都知道病人接受了什么治疗。

进行单盲或非盲临床试验时，应采取可能的相应措施，使已知来源的偏倚降至最小，并且主要指标尽可能采用可客观评价的变量。

试验方案中应对设盲和破盲有清楚说明，对试验过程中需要紧急揭盲的情况在试验方案中应有明确规定。

（3）随机化

在临床试验中，随机化（randomization）的含义包括从目标人群中随机选择有代表性的样本，保证参加临床试验的受试者有同等机会被分配到各治疗组中，不受研究者和/或受试者主观意愿的影响。随机化可使各治疗组的预后因素、已知的和未知的各种影响因素分布趋于相似。这可在后续的试验数据分析中为定量评价与疗效相关的证据提供坚实的统计学基础。在多中心临床研究中通常采用分层区组随机方法。对随机化的详细介绍请参见第 6 章。

15.3 临床试验设计中需考虑的问题

15.3.1 试验设计的类型

(1) 平行组设计

平行组设计 (parallel group design) 是确证性临床试验中最常用的设计, 即将受试者被随机分配到试验的各个治疗组。治疗组可以包括药品的一个或多个剂量组, 一个或多个对照组 (如安慰剂和/或阳性对照)。这种设计的优点是设计有效、假设简单、有明确的有效性结果。缺点是样本量大和对象变异大。

(2) 交叉设计

交叉设计 (crossover design) 是一种以自身对照进行治疗间比较的试验方法, 受试者随机分配到事先设定的治疗序列, 在不同的试验阶段 (周期) 分别依次接受各种治疗。治疗周期之间有一个洗脱期。这种设计的优点是可以控制个体间差异, 且所需观察例数少。缺点是试验时间较长, 有序列效应和周期效应。在设计时须对疾病和新药有足够的认识。交叉设计只适用病程长且主要结果变量是短期症状减轻的情况。如观察避孕套有效性的临床试验。另外, 生物等效性研究大多采用交叉设计。

采用交叉设计时要注意前一周期治疗作用对后一周期的影响, 即所谓“延滞效应”。分析时需要检测是否存在延滞效应。两治疗、两周期的 2×2 设计中, 统计学并不能检测延滞效应, 因此洗脱期要足够长, 保证在每个治疗周期开始时的样本中不存在可检出的药物。

(3) 析因设计

析因设计 (factorial design) 是通过试验药物的不同组合, 对两个或多个试验用药同时进行评价。在很多情况下, 析因设计主要用于检验两种药物间是否存在交互作用; 或在已知药物单独使用某个剂量的疗效时, 探索同时使用两种药物的剂量反应特征 (不同剂量的适当组合)。

(4) 成组序贯设计

成组序贯设计 (group sequential design) 亦称成组序贯分析, 其特点是在试验期间逐组试验, 逐组评价。每一批受试者试验后, 及时对主要指标 (包括有效性和安全性) 进行分析, 一旦可以作出结论, 无论是具有统计学意义还是无统计学意义, 即停止试验。与固定样本法相比, 平均可节省三分之一到一半的病例。成组序贯设计主要用于试验药与对照药疗效相差大, 但病例稀少、临床观察时间较长, 以及怀疑试验药物有较高的不良反应发生率的情况。采用成组序贯设计须事先规定试验的灵敏度、有效及无效水平以及为控制总的 I 类错误不超过设定水平 (例如 $\alpha=0.05$)。试验方案中需说明 α 消耗函数计算方法。

15.3.2 多中心试验

(1) 多中心试验的优点与缺点

多中心临床试验是一种更加有效的评价新药方法。它是指由一个单位的主要研究者负责/协调, 多个研究机构的多名研究者按同一试验方案要求用相同的方法同步进行的临床试验。

多中心临床试验的优点是可以在合理的时间内招募足够多的受试者; 避免单一研究机构可能存在的局限性, 多中心入选病例范围广, 为结论的普遍性提供了良好的基础, 可信度较大。多中心临床试验可以提高临床试验设计、实施和解释结果的水平。但是多中心也增加了临床试验的复杂性, 管理难度比单一中心要大。

(2) 多中心试验中应注意的问题

- 在开始多中心试验前, 需要各参加单位的研究者对试验方案充分讨论达成共识, 并愿意遵循统一的试验方案实施临床试验。根据同一个试验方案培训参加试验的人员。特别要强调遵循试验方案。召开启动会, 同期开始试验。
- 应当避免各中心招募的病例数差异过大, 避免在某个或几个中心招

募受试者数目过小，以降低治疗效果的不同权重估算的差异。

- 建立标准化的评价方法，建立实验室及临床评价方法的质控体系。当主要指标为实验室测定指标时，应在开始试验前进行测定方法验证，最好考虑由一个中心实验室进行测定。
- 统一管理数据，明确试验数据的传递与查询程序。
- 试验过程中，监查员应以合理的间隔定期到现场检查 CRF 和原始数据，及时发现试验中不符合 GCP、违反试验方案（如入组病例不符合规定的接纳标准、违反规定的伴随用药等）、记录不全或与 CRF 记录与原始数据不符等情况，与研究者充分交流，及时纠正，并书写监查报告。
- 主要研究者应及时掌握各中心试验情况，监督试验进展并及时解决试验中出现的问题。
- 临床试验结束、数据的盲态核查完成后，在准备锁定数据库开始分析前，根据需要决定是否召开各中心研究者参加的数据讨论会，对试验过程中和数据最终核查中发现的一些问题进行澄清和讨论。
- 主要变量的分析需考虑对中心间差异进行校正。

15.3.3 比较的类型

临床试验中比较的类型，根据统计学的假设检验可分为优效性检验（superiority testing）、等效性检验（equivalence testing）和非劣效性检验（non-inferiority testing）。

（1）优效性检验

优效性检验的目的是检测治疗间差异。通常是检验统计学显著性来评价试验结果是否与两种治疗在临床疗效上没有差异的假设一致。统计学显著性的程度（ P 值）表述观察到的差异的概率，或者说当事实上不存在差异时由机遇所致的概率。这种概率越小，治疗间确实没有差异的假设越难以置信。如显示试验药的治疗效果优于对照药，即试验药与对照药的治疗间差异的双侧 95% 可信区间排除零，或者说两药的疗效均值在双侧 5% 水平有统计学差异（ $P < 0.05$ ）。通过安慰

剂对照试验证明试验药优于安慰剂，通过阳性对照试验证明试验药优于阳性对照药，或证明剂量反应关系所确立的疗效在科学上是最令人信服的。优效性检验是新药疗效探索和确证性试验中应用最普遍的设计方法。

(2) 等效性检验

等效性检验的目的是为了确认治疗间缺乏有意义的差异。进行等效性检验需事先通过定义一个临床上可接受的最大差异和选择一个临床等效界值 (Δ)。如果两种治疗被认为等效，两种治疗间差异的双侧 95% (或 90%) 可信区间将完全落在 $-\Delta$ 到 $+\Delta$ 区间内。有时，选择的等效界值可能相对于零不对称。临床等效性试验的等效界值的确定没有十分明确规定，需要研究者根据疾病性质、结局指标、风险/受益，分析临床上能接受的最大差别范围来确定，应小于阳性对照药对安慰剂的优效性试验所观察到的差异。由于等效界值的确定有较大主观性，拟定的等效界值最好能事先得到药品审评部门认可。

我国药品注册办法规定，注册分类 5 和 6 的口服固体制剂应当进行生物等效性试验，一般为 18~24 例。生物等效性试验也是一种等效性试验，但生物等效性试验公认的可接受等效界值是 $\pm 20\%$ 。当生物等效性试验不可行时，根据法规要求可进行临床等效性试验，例数不得少于 100 对。

(3) 非劣效性检验

非劣效性检验的目的是证明试验药的治疗效果在临床上不劣于阳性对照药。和等效性检验一样，非劣效性检验也需要事先确定一个非劣效界值。非劣效性检验只对一个方向的可能差异感兴趣，因此治疗差异的双侧 95% 可信区间应当完全落在 $-\Delta$ 值的右侧。非劣效界值必须事先确定，一般应小于阳性对照药对安慰剂的优效性试验所观察到的差异的一半，并且是临床上可接受的。同样，非劣效界值应事先得到药品审评部门认可。

在显示等效性检验和非劣效性检验的试验设计中，阳性对照药的选择须慎重。一个合适的阳性对照药必须是已经广泛使用于相关适应症，其疗效和用量已经被设计良好的优效性试验所证实，用它作对照

有把握期待在预期的阳性对照试验中表现出相似的疗效。阳性对照药的用法用量不得任意改动。

15.3.4 样本量

临床试验中所需的样本量（即病例数）必须足够大，才能保证对所提出的问题给出一个可靠的回答。样本大小通常是由试验目的、反映试验目的的研究假设和统计检验确定，通常根据试验的主要指标计算。当回答安全性问题或重要的次要指标所需样本量比主要指标所需样本量更大时，可根据其他指标来确定样本量。

（1）影响样本量的因素

在计算样本量之前，必须明确定义下列各项：设计类型，主要变量，检验统计量，检验假设，Ⅰ类和Ⅱ类错误概率，计量数据的差值、标准差和参考值，计数数据的率。试验方案中应列出上述各因素的估计值及其来源依据。

计算样本量大小时需考虑的因素及其影响列于表 15.1。

（2）样本量的确定和估算

在确证性试验中，样本量主要依据已发表的资料或先前预试验的结果。所检测的治疗差异基于有临床相关性的最小效果来判断。计算样本量时，Ⅰ类错误概率常用 0.05，Ⅱ类错误概率常用 0.1~0.2。当试验实施很难或不可能重复时，Ⅰ类和Ⅱ类错误概率应当在可行前提下尽可能小（如希望观察到某药的缺血性心脏病发病率比对照组安慰剂降低 1/3 的为期 5 年研究，采用 $\alpha=0.01$, $\beta=0.1$ ）。

临床等效性或非劣效性试验的样本量通常根据证明治疗差异不超过临床上可以接受的差异的可信区间而定。用软件或公式计算等效性试验或非劣效性试验的样本量时，常假设治疗差异为零。应当注意，当等效性试验的真正差异为非零，或非劣效性试验中试验药疗效差于对照药时，会低估达到评价等效或非劣效的把握度所需要的样本量。

计算生物等效性试验所需样本量时，等效限取参考制剂均值的 $\pm 20\%$ 。

表 15.1 影响样本大小的因素

因素	对样本大小的影响
治疗组数目	公式计算的是每组所需要的例数
预期受试者随访时间	连续变量或（转化为）两分变量
备择假设	双侧或单侧
可检测到的治疗差异	差异大，则所需例数小
确定的 I 类或 II 类错误	通常取 $\alpha < \beta$ ，适用于对照药物已广泛应用且安全有效，试验药物为新药。 α 与 β 越小，所需例数越多
受试者分配比	通常各组例数相同，当有其他目的时，或为了提高精确度（低方差）时，取组间例数不等
预期失访率	样本量根据失访率相应扩大
预期的治疗不依从性	药物暴露量不足或过量，受试者、医生对试验方案依从性差，例数应增加
基线变量的分层程度	分层亚组的受试者例数减少
多重比较	按多个治疗组进行比较
多个终点	有一个主要结果指标、多个次要结果指标，样本量按主要变量计算。有时对每个结果变量计算所需样本数，取其中最大者

成组序贯试验的样本量在试验前无法确定，此时样本量取决于机遇的作用、所选择的试验停止线以及真正的治疗差异。

下面介绍两种常见的估算样本大小的方法。计算得到的数值是每组需要受试者的数目。考虑到在试验过程中受试者的脱落比例，实际纳入临床试验的数目应当适当增加。

• 试验的结果变量为定性的两分（值）变量

$$n = \frac{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}{(P_2 - P_1)^2} \times f(\alpha, \beta)$$

式中， P_1 为对照标准治疗的成功率； P_2 为试验治疗的成功率； α 为检

验治疗差异的 χ^2 显著性检验水平, 通常取 0.05; $1-\beta$ 为检测到 P_2-P_1 差异 (如果存在) 的把握度或功效。

α 通常又称为 I 类错误, 即当实际上两种治疗同样有效时, 检测到有显著性差异的概率, 相当于假阳性率。 β 通常又称为 II 类错误, 即当差异 P_2-P_1 确实存在时, 没有检测到这种差异的概率, 相当于假阴性率。

$f(\alpha, \beta)$ 为 α 和 β 的函数。其常用值列于表 15.2。

表 15.2 用于计算所需受试者数公式中的 $f(\alpha, \beta)$

		β (II 类错误)			
		0.05	0.1	0.2	0.5
α (I 类错误)	0.10	10.8	8.6	6.2	2.7
	0.05	13.0	10.5	7.9	3.8
	0.02	15.8	13.0	10.0	5.4
	0.01	17.8	14.9	11.7	6.6

例: 观察降血胆固醇药预防胆固醇升高者的缺血性心脏病的随机临床试验, 采用安慰剂对照。根据资料, 对照组的缺血性心脏病的年发病率为 1%。研究希望检测 5 年中用氯贝丁酯组对缺血性心脏病发病率比对照组降低 1/3, 设定 I、II 类错误水平分别为 $\alpha=0.01$ 和 $\beta=0.1$, 计算所需受试者例数。

由于该例研究没有可能重复, 因此选定的显著性水平比较严格 ($P<0.01$) 是必要的。对照组缺血性心脏病的年发生率为 1%, 5 年发生率为 5%, 即 $P_1=5\%$, $P_2=3.3\%$ 。

$$n = \frac{5\% (1-5\%) + 3.3\% (1-3.3\%)}{(3.3\%-5\%)^2} \times 14.9 \approx 4276 \text{ (例/每组)}$$

• 试验的结果变量为定量 (连续) 变量

$$n = \frac{2\sigma}{(\mu_2 - \mu_1)^2} \times f(\alpha, \beta)$$

式中, μ_1 为对照组治疗的均值; μ_2 为试验组的期待均值; σ 为标准

差; $f(\alpha, \beta)$ 为 α 和 β 的函数。

例: 评价孕妇补充维生素 D 防止婴儿低血钙的临床研究。从以前未用药妇女资料中可得血清钙均值为 9.0mg/100ml, 标准差为 1.8mg/100ml。选择显著性水平 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.05$, 考虑到补充维生素 D 后孕妇血清钙水平提高到 9.5mg/100ml, 求所需受试者例数。

$$n = \frac{2 \times 1.8^2}{(9.5 - 9.0)^2} \times 13.0 = 337 \text{ (例/每组)}$$

15.3.5 资料的收集

目前在我国比较多的是通过纸质病例报告表 (CRF) 来收集数据并完成从研究者到数据处理部门的传递, 也有通过电子 CRF 或电子数据远程收集系统和网络实现数据收集、远程监测和传递。无论哪一种形式, 所收集资料的内容和形式必须与研究方案严格一致, 并在试验前确定。从数据的收集到数据库的完成, 必须遵循 GCP 原则。研究者及时准确地填写 CRF, 监查员及时认真地到现场核查原始数据和检查试验进行是否符合 GCP 和试验方案要求, 数据管理部门对有疑问数据及时向研究者进行查询并更正是建立高质量数据库, 进而完成试验计划与统计分析并达到试验目的所必需的重要因素。

15.4 临床试验进行中需考虑的问题

15.4.1 期中分析

期中分析 (interim analysis) 是监测临床试验的方法之一。期中分析是指在正式完成临床试验前, 按预定计划比较各治疗组之间的疗效和安全性所作的分析。由于期中分析牵涉揭盲, 进行期中分析的时间、所采用的 α 调节方法等应事先制订计划并在试验方案中说明。如果在试验开始时并未确定期中分析, 则需要在进行期中分析前修改试验方案对此加以说明, 并得到伦理委员会批准。

15.4.2 试验方案的修改

试验方案经研究者讨论确定并经伦理委员会批准后,一般不宜更改。但在试验期间获得新的资料后认为有必要,或申办者需要或管理部门要求,都可能修改试验方案。一旦需要对试验方案进行修改,须重新获得伦理委员会批准。

(1) 入选标准与排除标准的修改

在试验(尤其是周期较长的试验)进行过程中,发现按原入选/排除标准难以招募合格病例,或从试验外及本试验中期分析中不断获得的医学认知提示需要对入选/排除标准进行修改,经分析原因并采取相应措施,可在不破盲条件下修改原来的入选/排除标准。

(2) 样本量的调整

试验过程中发现原设计的样本量计算的假设条件不确切,期中分析结果表明主要指标的估计与期望值不符时,应修改假设条件,重新计算样本量。

(3) 其他修改

除了入选标准、排除标准和样本量以外,在试验中还会发生因其他问题而需要修改方案的情况(如给药间隔不恰当导致有效率过低)。

(4) 提前终止试验

由于伦理的原因(如有效率太低、严重不良事件)或者试验的把握度变得不可接受时,会提前终止一个临床试验。

15.4.3 独立数据监查委员会

根据ICH GCP指导原则(E6),申办者应当考虑建立一个外部的独立数据监查委员会(independent data monitoring committee, IDMC)。与独立伦理委员会一样,独立数据监查委员会有书面的操作程序,保留所有会议记录。如果委员会中有申办者的代表,在操作程序中对他的作用(如对关键事项有无投票权)应有明确限定。

(1) 组成

独立数据监查委员会由申办者组建，其组成人员为包括统计学在内的各相关专业的临床试验科学家。

(2) 职责

独立数据监查委员会定期评价临床试验进展，包括安全性数据和关键的有效性变量；向申办者建议是否继续、修改或停止试验。

15.5 数据管理

临床试验数据管理包括纸质或电子病例报告表（CRF）的设计；临床试验数据库的设计和编程；数据获得和将数据输入临床试验数据库；数据检查、核对、编码和数据库最终确定。

15.5.1 数据获取与传送

数据获取有各种方法，包括：书面或电子医学记录、现场完成书面表格、局部电子数据获取系统、中心网络为基础的系统。CRF 是临床试验中获取相关数据最重要的文件。不管使用什么样的 CRF，数据的质量和完整性是首要的。CRF 随同试验方案一起设计，收集试验方案指定的数据。最好由主要研究者或协调研究者与监查员一起编写 CRF 填写指南，包括总说明和逐页说明。在临床试验启动前向参加试验的研究人员介绍填写指南，使研究人员了解如何正确记录数据。CRF 的填写应当不留空白。各参加试验单位的研究人员应及时填写 CRF，并自查。申办者派出的监查员定期到临床单位检查 CRF 的记录与原始数据是否相符，并进行范围和逻辑检查，发现漏填、错填的要及时纠正。收集已经填写完成的 CRF，通过传真、特快专递、监查员亲手递交送交给数据管理部门。收集、递送 CRF 应当有交接记录，如寄送清单。

临床试验数据的安全、有效和易于存取是临床研究成功的核心。无论是用可靠的电子系统还是纸质表格收集、传递，都应当把误传的

可能性减到最小，保证结果和数据质量的一致性。

15.5.2 数据录入和数据库的建立

用于临床试验的临床数据管理系统执行许多重要的功能。目前管理部门尚无关于临床数据库的相应法规，国内也少有商用的临床数据库软件，数据管理单位一般需要根据试验方案和 CRF 自行编制试验专用数据库。采用纸质 CRF 时，录入界面的设计应使它看上去与 CRF 页面一致。数据库在正式使用前需用模拟数据进行测试。

15.5.3 数据核查

数据录入过程应注意试验数据的质量要求。将 CRF 中记录的数据录入数据库，一般采用独立的两次录入，由专人或第二次录入的操作者解决两次输入之间的矛盾，保证数据库中数据与 CRF 中的数据一致。

15.5.4 数据质疑

数据清理或确认是保证数据有效性和正确性的各项活动。这些活动包括手工审核和/或计算机检查，检查变量范围，完整性，有否违反试验方案，和有关变量的一致性，鉴别不正确的或无效数据，或用描述性统计检测数据中的异常之处。对检查出的疑问数据应及时向临床单位发出数据质疑表。通过临床研究机构研究者签字确认的数值按被确认的数据接受，并据此对数据库进行更改。数据质疑与更正表应予保存。

15.5.5 盲态审核

盲态审核 (blinding review) 是指在试验完成 (最后一例患者的最后一次观察) 与揭盲之间这段时间，对数据进行检查和评价，以便最终确定所计划的分析，并规定分析数据集的界定标准、缺失值的处理以及离群值的判断原则等。以上任何决定都需用文件形式记录下来，在揭盲后不得修改。

15.5.6 数据锁定

临床试验完成,全部 CRF 已经录入数据库,所有数据查询表已经回复并正确地整合入数据库后,数据经过盲态审核并认定可靠无误后,数据库锁定,数据库不再更改。

15.5.7 揭盲

数据库锁定后,由保持盲底的有关人员进行第一次揭盲,只列出每个受试病例所接受的不同治疗组别(如 A 组或 B 组),不标明试验组或对照组。生物统计人员据此进行分析。分析结果得到后,再进行第二次揭盲,即了解哪个组为治疗组,哪个组为对照组。

15.6 统计分析

15.6.1 统计分析计划

统计分析计划(statistical analysis plan)是统计专业人员根据试验方案要求准备的比方案中描述的主要分析特征更加详细和技术性更强的文件。统计分析计划是将分析数据集的选择、疗效和安全性的主要变量、次要变量、准备采用的统计分析方法、疗效和安全性评价方法、预期的统计分析表等按统计分析报告格式拟定的一个计划书或模拟报告。

统计分析计划的初稿一般在临床试验已经开始、收到少数 CRF 后准备。分析计划在试验过程中可以修改、补充和完善。在盲态审核时再次修改完善,在第一次揭盲之前定稿,此后不得再行更改。

(1) 用途

统计分析计划是对临床试验结束后统计分析报告的一个准备。申办者和/或 CRO、主要研究者对统计分析计划进行审阅和讨论,提出修改意见使之完善。

(2) 主要内容

统计分析计划(及以后的统计分析报告)不是临床总结报告,它

只涉及与统计分析有关的内容。除简要说明题目、试验设计类型和治疗组、病例选择和治疗分配外，内容大致包括：

- 统计方法：试验方案中陈述的计划的统计分析（疗效和安全性）、人口学和基线测量、有效性数据、安全性数据、计划分析之外的分析和/或偏离；
- 样本大小确定及依据；
- 结果：研究人群、对象计数、人口学和基线数据及相应图表；
- 伴随用药及相应表格；
- 有效性数据：分析集、疗效测量（ITT 分析、PP 分析）及相应图表；
- 安全性结果：临床和实验室不良事件及严重不良事件、生命体征和心电图的变化等；
- 相应表格。

15.6.2 统计分析集

用于统计的分析集在试验方案中就应明确作出定义，并在盲态审核时确认每位受试者所属的分析集。

(1) 意向性分析

意向性分析（intention-to-treat analysis, ITTA）包括经过随机化的所有受试者。但在实际操作中，完整随访所有受试者的试验结果往往难以达到。因此常常会采用全分析集（full analysis set, FAS）进行分析。全分析集是指尽可能接近符合意向性分析原则的理想的受试者集。全分析集是从所有随机化的受试者中，以最少和合理的方法剔除受试者后得出的分析数据集。从全分析集中剔除少数受试者的情况包括不满足主要入选标准（违反合格性）、没有用过一次药以及在随机化后没有任何数据。

(2) 符合方案集

符合方案集（per protocol set, PPS）亦称为“可评价病例”样

本。它是全分析集的一个子集，受试者在入选标准、接受治疗、主要指标测量等方面对试验方案没有大的违反，依从性良好。

排除在符合方案集之外的理由应在盲态审核时阐明。

在确证性试验中对药物进行有效性评价时，宜同时使用全分析集和符合方案集进行统计分析。当两者结论一致时，可以增加试验结果的可信性。

(3) 安全性分析集

安全性分析集包括所有经过随机化分组、接受过一次或以上药物治疗的受试者。

15.6.3 缺失值及离群值

缺失值 (missing values) 是临床试验中一个潜在的偏倚来源。因此，病例报告表中原则上不应有缺失值，尤其是基本数据和重要指标。结果为阴性、零或低于检测限的值，不能留空白，应该用事先约定的符号表示，以区别于缺失值。因病例脱落而导致主要变量缺失有时可根据试验方案规定，采用最近一次观察结果值结转 (last observation carry over)。

医学研究中，离群值 (outlier) 指测定中生物学上不合理的异常值。离群值应当从医学和统计学专业两方面去判断，尤其应从医学专业知识判断。离群值处理应在试验方案中规定并在盲态检查时进行。

15.6.4 数据转换

数据转换是为了确保资料满足统计分析方法所基于的假设，变换方法的选择原则应当是公认的 (如生物等效性数据的对数转换)。最好根据先前研究中类似资料的性质，在试验设计时对关键变量是否进行转换作出决定。拟采用的转换及其依据需在试验方案中说明。

15.6.5 统计分析方法

临床试验数据分析所采用的方法和统计分析软件应当是国内外公认的。

(1) 描述性统计分析

描述性统计是在收集、整理数据的基础上,通过相应的统计量以及统计图和统计表来描述资料某些分布特征的统计方法。描述性统计不对总体进行推断。描述性统计主要包括数据的频数分析、数据的集中趋势分析、数据离散程度分析、数据的分布以及一些基本的统计图形。在 SAS 中,描述性统计的主要过程包括 MEANS, PLOT, SUMMARY, TABULATE, FREQ, UNIVARIATE, CORR 和 REG 等。

(2) 参数估计、可信区间和假设检验

临床试验所观测到的数据只是一部分受试者(称为样本)的数据,我们需要根据样本信息对总体参数作出推断,例如希望通过样本数据来判断一种新药在临床应用时是否真正有效。

从样本推断总体,需要对总体先作出某些假定,称为统计假设(statistical hypothesis)。在很多情况下,给出一个统计假设只是为了拒绝它。例如要判断一种药物是否优于另一种药物,我们假设两种药物的疗效之间没有差异,这样的假设常称为零假设。任何不同于零假设的都称为备择假设。

使我们能够判断观测到的样本是否和预期的结果有显著的区别并帮助我们决定是否接受或拒绝假设的过程称为假设检验(hypothesis testing)。

由于样本的随机变异,即使一个设计良好的研究能给出的也只是所寻求答案的一个意见。因此来自一个样本的结果有统计不确定性,它与样本大小有关。将这种不确定性本身的估算结合到结果表达中就是采用可信区间(confidence interval)的基本原理。用一个数来估计总体的参数称为参数的点估计。如果给出两个数,指出参数位于其间,这种估计称为参数的区间估计。可信区间的主要目的是表示样本估算作为群体值的(不)精确度。一个统计量的均值的 95%可信区间是指在这个区间内找到均值的概率为 95%。95%即为可信度。区间估计比点估计更精确。

参数估计、可信区间和假设检验是对主要指标及次要指标进行评价和估计必不可少的手段。试验方案中，应当说明要检验的假设、待估计的处理效应、所采用的统计分析方法和所涉及的统计模型。只要可能，处理效应应当同时给出可信区间并说明估计方法。假设检验须明确说明是采用单侧检验还是双侧检验，如采用单侧检验应说明理由。

(3) 协变量分析

临床试验设计和分析中，会影响疾病结果的非处理因素统称为协变量 (covariate)。常用的协变量包括人口统计学指标和基线值。理论上随机化能保证所有协变量在治疗组间的平衡，但在实际试验中仅用随机化很难保证有些协变量的平衡。协变量分析是关于如何调节协变量对因变量的影响作用，从而更有效地分析处理效应的一种统计分析技术。例如，当终点变量为定量指标时，可采用协方差分析；当终点变量为发生率时，可采用 CMH 卡方进行调整；当终点变量为分类指标时，可采用 Logistic 回归或分类数据模型 CATMOD 调整；当终点为至事件发生的时间时，可采用 COX 回归进行协变量调整。协变量应在试验前仔细考虑，确认对主要变量有重要影响的协变量，在分析中也要仔细考虑如何处理这些协变量

15.6.6 安全性评价

(1) 评价的范围

在所有临床试验中，安全性评价是很重要的一个方面。临床试验早期病例数较少，观察期较短，安全性评价主要是探索性的，只能发现发生率高的常见不良反应。在临床试验后期，病例样本量大，可以更充分地表征药物的安全性特征。后期的对照试验是一个以无偏倚方式揭示任何新的潜在不良作用的重要手段。

有时为了说明研究药物在安全性方面优于或相当于另一种药物，或研究药物的另一个剂量，可以设计一些试验。和有效性评价一样，这种试验需要有来自确证性试验的相应证据支持。

(2) 变量选择与数据收集

临床试验中, 选择用来评价药物安全性的方法和测定取决于许多因素, 包括与药物密切相关的不良作用知识, 非临床和早期临床试验的资料, 以及药物的药代动力学和药效动力学特征, 给药途径, 患者情况和研究期限等。安全性评价的主要内容是临床不良事件, 血液学和临床化学实验室测定, 体格检查和生命体征。严重不良事件和因不良事件导致的治疗终止, 可对新药注册发生重要影响。

(3) 受试者集及数据的表达

安全性评价数据集包括至少接受了一次所研究药物的病例。收集安全性数据应该尽可能全面, 包括不良事件的名称、类型、严重程度、开始及结束时间、与研究用药的关系、转归和是否接受治疗等。

在多中心临床试验中, 不良事件的定义应当事先规定。各中心的实验室测定的正常范围不同时, 需考虑进行恰当的标准化, 实验室不良事件的评价标准应事先统一; 不良事件的严重程度判断依据或毒性等级也须事先确定。

不良事件包括发生在给予研究用药后(到停止给药后 30 天内)发生的任何与用药目的无关的医学事件, 也包括原先存在疾病的加重, 原先存在的发作性事件或状况的发生频率或强度的增加, 可能在研究前就存在但在给予研究用药后才检查诊断出的疾病, 基线时就存在、给予研究用药后恶化的疾病或症状。

收集和评价不良事件所用的方法最好一致, 可以采用一个国际通用的不良事件词典, 以便对不良事件按名称和器官系统进行归并。

不良事件数据一般表达为不良事件的事件数和累及病例百分数; 按器官系统划分的不良事件的事件数和累及病例百分数; 按器官系统和严重程度划分的不良事件的事件数和累及病例百分数; 按器官系统和与研究药物相关关系划分的不良事件的事件数和累及病例百分数; 因不良事件/严重不良事件导致中止治疗的事件数和累及病例百分数等。不良反应、严重不良事件、严重不良反应和实验室不良事件/反应也以上述同样方式表达。

临床试验中常会重复进行实验室检查和体格检查。不同时间点的实验室检查结果以正常、异常无临床意义和异常有临床意义，或正常、异常表示时，此类结果应按各检查时间点列出各类检查结果的病例数和百分比。

不同时间点的生命体征和体重等变化应列出均值和标准差以及中位数和最小、最大值。

发生严重不良事件的病例，除了按法规要求及时向有关管理部门报告外，在分析中应该逐例列出他们的随机号、人口学数据、基线数据以及与严重不良事件有关的详细情况。

(4) 安全性的统计学评价

在大多数临床试验中，安全性评价采用描述性统计方法进行数据分析。在有利于说明时可辅以可信区间。

进行试验组与对照组的比较时，计算 P 值也很有用，可以评价一个我们感兴趣的差异，或者作为显示差别值得进一步注意的一个标志。

需要注意的是，安全性数据大多是自身对照的重复测量数据。进行统计学评价时，需根据数据的类型，采用适合于计量数据或分类数据的重复测量统计分析方法。

15.7 统计分析报告

临床试验结束后，统计人员应根据统计分析计划准备统计分析报告。

15.7.1 统计分析报告的内容

根据我国《化学药物和生物制品临床试验报告的结构与内容和技术指导原则》，统计分析报告的内容包括以下几部分：

- (1) 对整个临床试验中资料的收集和整理过程的简要描述包括：

- 临床试验的目的和研究设计;
- 随机化、盲法及盲态审核过程;
- 主要指标和次要指标的定义;
- 统计分析集的规定;
- 在资料整理过程中对缺失值和离群值的处理等。

(2) 对统计模型进行准确而完整的描述

包括:

- 选用的统计分析软件 (注明统计软件全称及版本);
- 统计描述的内容;
- 对检验水准的规定以及进行假设检验和建立可信区间的统计学方法的选择及其理由;
- 如果统计分析过程中进行了数据变换, 应提供数据变换的理由和依据。

(3) 各组病例入选时的基线特征描述及统计检验结果

(4) 疗效/效应的分析

包括: 各组病例的各类观察指标 (主要指标、次要指标等) 的统计描述和假设检验结果。应给出每个观察时间点的统计描述结果。列出假设检验中的检验统计量、 P 值。例如, 两个样本的 t 检验的结果中应包括每个样本的例数、均值和标准差、最小和最大值、两样本比较的 t 值和 P 值; 用方差分析进行主要指标有效性分析时, 应考虑治疗、中心和分析指标基线值的影响, 进行协方差分析; 对于交叉设计资料的分析, 应包括治疗顺序资料、治疗顺序中的患者数、每个阶段开始时的基线值、洗脱期及洗脱期长度、每个阶段中的脱落情况, 以及用于分析治疗、阶段及治疗与阶段的交互作用的方差分析表。

(5) 各组病例安全性评价

主要以统计描述为主, 包括:

- 用药/暴露情况（用药持续时间、剂量、药物浓度）；
- 不良事件发生率及不良事件的具体描述（包括不良事件的类型、严重程度、发生及持续时间、与试验药物的关系）；
- 实验室检测结果在试验前后的变化情况；
- 发生异常改变及其与试验用药物的关系及随访结果等。

（6）多中心临床试验描述

多中心研究时，内容应包括各中心受试者的人选情况，试验方案的偏离、人口学等基线数据的描述性分析，主要疗效指标和次要疗效指标的统计描述，发生不良事件的情况及处理和描述性分析。

以上结果应尽可能采用统计表、统计图表示。统计分析结论应用精确的统计学术语予以阐述。所有统计计算程序应以文件形式保存以便核查。

15.7.2 有效性资料

有效性评估主要考虑列入分析的病例，主要疗效指标和次要疗效指标，治疗的依从性，药物剂量与疗效或血药浓度的关系，得出疗效结果的效能。

分析的数据：病例的定义，剔除的病例和剔除原因。

疗效分析：主要指标和次要指标分析，包括对协变量的调整、缺失数据的处理等的说明；按有关人口学变量和其他可能影响疗效的其他因素进行的亚组分析。

依从性：病例接受治疗或医生给予治疗的依从性。

药物剂量（和血药浓度，如有）。

关于效能的结论。

15.7.3 安全性资料

安全性评价主要考虑暴露的程度、常见的不良反应和实验室检查结果的改变以及通过因不良事件而退出试验或死亡的患者的分析发现危重不良反应和其他重要不良事件。另外，如果治疗是周期性的，如

肿瘤化疗，不良事件需按周期分析列表。

暴露程度：各治疗组使用药物的病例数、剂量和时间。

不良事件列表：不良事件一般按治疗组和身体器官系统（以及事件名称）归类列出：发生不良事件的病例数和发生率，不良事件按严重程度划分的病例数和发生率，不良事件按与试验药物关系划分的病例数和发生率；发生严重不良事件的病例数和发生率，严重不良事件按严重程度划分的病例数和发生率，严重不良事件按与试验药物关系划分的病例数和发生率。

不良反应列表：不良反应、其他危重不良事件和重要不良事件列表。

实验室检查的变化：对每个实验室检查指标，列出各治疗组在各观察时间的实验室检查结果为正常、异常无临床意义、异常有临床意义的病例数和百分比。

与安全性有关的生命体征、体格检查和其他观察结果的变化（分析方法同实验室检查结果）。

每个病例的所有不良事件列表。

15.8 临床试验数据管理与统计分析中存在的问题

对临床试验的数据处理和统计分析是一项科学而严肃的工作，但是在我国临床试验的开展过程中常常会发生一些问题，严重地影响和制约着我国临床试验数据和评价结果的质量。

试验设计阶段存在的问题有：

- 试验方案制订过程中没有统计专业人员的参与，导致试验方案设计不合理；
- 样本量仅满足法规的最低要求，考虑统计学要求不够；
- 试验方案中对数据处理和统计学方法和计划阐述不充分，导致后期数据管理和统计分析的随意性。

在试验实施过程中存在的问题有：

- 未严格执行入选和排除标准；
- 未严格执行随机化分组；
- 设盲不严格。有的所谓双盲试验，试验药物和对照药物在外观上就能辨别；
- 病例失访后，未及时分析并记录原因，为以后的处理和统计分析留下困难；
- 病例脱落后随意增补病例，未遵循随机原则；
- CRF 填写不及时、不清晰或不完整，影响数据的准确性；
- 不同中心研究者对不良事件的界定不统一，以实验室指标为例，有的刚超过正常范围上限就作为不良事件，有的超过上限很多也不认为是不良事件；对不良事件严重程度的判断也常见矛盾之处。

在数据管理和质量控制阶段存在的问题有：

- 重要数据缺失；
- 数据前后不一致；
- 各中心数据测量标准不同；
- 缺少适合中文 CRF 录入的数据库软件；
- 监查员缺乏必要的培训，不能很好地履行自己的数据核查职责（访视频率不够或不认真），导致数据处理时发现的可疑数据较多，有的甚至没法弥补等。

在统计分析阶段存在的问题有：

- 对数据集的划分不当；
- 对数据未进行标准化；
- 对数据分布未进行描述；
- 统计描述过于简单；
- 当基线不均和各中心差别较大时未进行分析；
- 统计分析方法选择不当，统计学软件未经验证；
- 多数国内制药企业的临床开发部门没有自己的数据管理和统计分析专业人员等。

我国 GCP 第五十三条规定,“数据管理的目的在于把试验数据迅速、完整、无误地纳入报告,所有涉及数据管理的各种步骤均需记录在案,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”。在药物研究中,需要良好的临床数据管理规范已经变得越来越重要。随着临床试验的电子化系统在我国的应用,管理部门也需要对通过电子传送的临床试验数据达到实时监督并作出决策。但是,迄今,我国还没有出台关于临床试验数据管理以及电子化记录和处理系统的具体规范或指导原则。

相信上述问题随着我国 GCP 的实施和有关法规的进一步健全和完善,以及临床试验的有关人员责任意识的进一步加强,将会逐步减少或避免,切实保证临床试验数据的质量和评价结果的科学性、可靠性。

临床试验的总结报告

临床试验总结报告或报告（final report, FR）是指药物临床试验完成后，用文字（包括图、表）对试验过程和试验药物在合格受试者身上所产生的试验效应，进行系统而又概括的表述和总结。试验报告一般将临床试验和统计的描述、表达及分析进行综合，其图表可编入正文或附在正文之后，同时将试验方案、病例报告表、研究者的相关资料、试验用药物（包括对照药品）的相关资料、统计分析资料、患者数据列表等作为附件。

临床试验报告是评价拟上市药物有效性和安全性的的重要依据，是药品注册所需的重要文件。即使有了科学、合理的试验方案、严密规范的实施管理措施，认真细致的试验观察，但如果没有系统、科学、可靠的试验报告，审评人员也就无从对试验药物的安全性、有效性及其应用价值做出公正、客观和合理的评价。因此，撰写好临床试验报告是药物临床试验的重要组成部分，也是临床试验的关键收官之作。在研究结束后，生物统计人员将对所得到的数据进行处理和分析、得到统计结果。然后据此结果，由申办者与研究者一起协商撰写试验报告。

本章主要参考 ICH（E3）、美国、欧盟以及我国的相关指导原则，介绍临床试验报告的基本格式和应包括的内容。鉴于临床研究的复杂性，对试验报告的格式和内容应根据具体情况进行适当的调整。读者如欲了解更详细情况，可以参阅相关技术指导原则。

16.1 对试验报告的基本要求

对试验报告的基本要求是内容完整、表述明确、结构清晰、易于评价，而且与试验方案的内容保持一致，所有数据均得到原始数据的支持。

科学、客观、合理的临床试验报告应当能够真实地反映试验的实施过程，客观地表述试验药物的有效性、安全性及其应用价值。应该对试验的整体设计及其关键点给予清晰、完整的阐述；对试验实施过程应条理分明地描述；应该包括必要的基础数据和分析方法，以便于能够重现对数据和结果的分析。

试验报告应当对重要试验设计作出明确的解释，并提供有关试验计划、试验方法及实施的详细资料，以避免审评人员对试验的实施过程产生误解或模糊不清的印象。报告及附录部分应提供各个病例的数据，其中包括人口统计学和基线数据以及详细的分析方法。尤其重要的是，所有的数据分析、图、表都应明确指出所用病例的来源范围。

在阐述试验设计和实施情况时，有时重复试验方案的内容是必要的。但要，要着重阐明那些试验方案中未详细描述试验特点，说明实施过程与试验方案的不同，并对用于解释这些偏离的统计学分析方法加以讨论。

作为报告的一个重要组成部分的数据列表（通常以附件形式提供），对重要的分析结论具有支持作用，应便于查阅。因此在结构设计上应清晰易读。在数据较多时，应尽量少用符号代替术语或常见的缩略语。如果变量过多，最好分成若干数据列表。数据表中如使用了估计值或推算值，应当明确标识，并就估计和推算的方法及假设条件给予说明。

16.2 试验报告的结构

临床试验报告一般包括三部分内容：首篇、正文和附件三大

部分。

16.2.1 首篇部分

首篇是每份临床试验报告的第一部分内容，所有单个的临床试验报告均应包含该部分。首篇包括以下内容：

- 封面标题；
- 报告目录；
- 研究摘要；
- 伦理学相关资料；
- 试验研究人员；
- 缩略语。

以上各标题下的内容均应分页单列。

16.2.2 正文部分

正文是试验报告的主体部分，一般包括下列内容：

- 引言；
- 试验目的；
- 试验管理；
- 试验设计；
- 试验结果：
 - 研究对象
 - 有效性评价
 - 安全性评价
 - 讨论与结论
 - 统计分析报告
- 参考文献。

16.2.3 附件部分

附件部分是将临床试验中的有关文件或表格附上，为试验报告提

供支持，供新药审评人员参考。这些文件包括：

- 伦理委员会批准件；
- 向受试者介绍的研究信息及受试者的知情同意书样本；
- 临床研究单位情况及资格，主要研究人员的姓名、单位、资格、在研究中的职责及其简历；
- 临床试验研究方案、方案的修改内容及伦理委员会对修改内容的批准件；
- 病例报告表（CRF）样本；
- 总随机表；
- 试验用药物检验报告书及试制记录（包括安慰剂）；
- 阳性对照药的说明书、受试药（如为已上市药品）的说明书；
- 试验药物包括多个批号时，每个受试者使用的药物批号登记表；
- 20%受试者样品测试的色谱图复印件，包括相应分析批的标准曲线和 QC 样品的色谱图复印件、受试者个体的药-时曲线；
- 严重不良事件及主要研究者认为需要报告的重要不良事件的病例报告；
- 统计分析报告；
- 多中心临床试验的各中心小结表；
- 临床研究主要参考文献的复印件等。

16.3 试验报告首篇部分的内容及要求

16.3.1 封面标题

临床试验报告的封面标题的内容包括：

- 受试药物通用名；
- 研究类型；
- 研究编号；
- 研究开始日期；

- 研究完成日期；
- 主要研究者（签名）；
- 研究单位（盖章）；
- 统计学负责人签名及单位盖章；
- 药品注册申请人（盖章）；
- 注册申请人的联系人及联系方式；
- 报告日期；
- 原始资料保存地点。

16.3.2 目录

列出整个临床试验报告的内容（包括图表和附件）目录和对应页码。

16.3.3 研究摘要

对临床试验的摘要介绍，应以重要的数据体现结果，而不能仅以文字和 P 值来叙述。摘要包括：

- 临床试验的方法；
- 受试者例数；
- 试验分组情况；
- 试验药与对照药的给药方案；
- 疗程；
- 统计分析方法；
- 有效性与安全性结果；
- 临床试验结论等。

此外，如需要，应附有各期临床试验一览表。表 16.1 为研究摘要的样表。

表 16.1 研究摘要样表

药品注册申请人：	
研究药物名称：	
研究名称：	
研究人员：	
该研究的发表论文（参考文献）目录：	
研究时间	开始时间：
	结束时间：
研究目的：	
研究方法：	
受试者数（计划的和分析的）：	
入选及剔除标准：	
受试药物的规格、批号、用法用量：	
对照药物的规格、批号、用法用量：	
评价标准：	
疗效指标（主要和次要的）：	
安全性指标：	
判断标准：	
统计方法：	
结果和结论	
有效性结果：	
安全性结果：	
结论：	
报告日期：	

16.3.4 伦理学相关资料

在该部分应申明完成的临床试验严格遵守《赫尔辛基宣言》的人体医学研究的伦理准则，申明本临床试验方案及其修订申请均经伦理委员会（IEC 或 IRB）审核批准，提供伦理委员会批准件，描述如何和何时（如病例入选时或预筛选时）获得知情同意书，提供向受试者介绍的研究信息及受试者的知情同意书样本（作为附件）。

16.3.5 试验研究人员

列出临床试验主要研究人员的姓名、单位、在研究中的职责及其简历（可列于附件部分中），主要研究人员包括：

- 主要研究者及各中心主要参加人员；
- 统计学分析的负责人；
- 临床试验报告的撰写人等。

16.3.6 缩略语

在该部分以列表形式列出临床试验报告中所用的缩略语的英文全称以及特殊或不常见术语定义。

16.4 试验报告正文部分的内容及要求

16.4.1 引言

引言部分应言简意赅，扼要介绍：

- 受试药物研发的背景、依据及合理性；
- 所针对的目标适应症人群；
- 目前治疗方法及治疗效果等；
- 本研究实施的合法依据；
- 申请人和临床试验单位间的合作情况等。

16.4.2 试验目的

试验目的应描述本临床试验所要达到的目的。描述试验目的时要尽可能地明确具体，例如明确指出“试验目的是为了评价某一药物 D 在 T 剂量时，在某一特定人群 W 中对 Y 和 Z 的影响。”

16.4.3 试验管理

对试验的管理结构和实施 GCP 的情况进行描述。试验管理结构

包括:

- 主要研究者;
- 主要参加人员 (观察主要疗效变量的工作人员, 如医生、护士、临床药剂师等);
- 指导委员会;
- 管理/监查/评价人员;
- 临床试验机构;
- 统计分析人员;
- 中心实验室设施;
- 合同研究组织 (CRO);
- 临床试验的供应设施等。

实施 GCP 的情况是指:

- 试验参加人员的培训;
- 监查/稽查情况;
- 发生严重不良事件的报告制度;
- 实验室质量控制情况;
- 统计/数据管理情况;
- 研究中发生的问题及其处理措施等。

16.4.4 试验设计

(1) 试验总体设计及方案的描述

试验的总体设计 (如平行设计、交叉设计等) 和方案的描述应清晰、简洁, 必要时采用图表等直观的方式。试验进行时方案修改的情况和任何方案以外的信息来源也应详细叙述。包括下列方面:

- 治疗方法 (药物、剂量和具体用法);
- 受试研究对象及样本量;
- 设盲方法和程度 (非盲、单盲、双盲等);
- 对照类型;

- 研究设计（平行、交叉）；
- 分组方法（随机、分层等）；
- 试验各阶段的顺序和持续时间（包括随机化前和治疗后、撤药期和单盲、双盲治疗期，应指明患者随机分组的时间，尽量采用流程图的方式以直观表示时间安排情况）；
- 数据稽查及安全性问题或特殊情况的处理预案；
- 期中分析情况。

（2）试验设计（包括对照组选择）的考虑

应阐明所设对照的确定依据及合理性。除了对照的类型，交叉设计的使用和涉及有特定病史患者的选择时也应进行讨论。

对试验设计中涉及的药物的清洗期、给药间隔时间的合理性的考虑应进行说明。如果未采用随机化分组，则应详细解释和说明用以有效克服系统选择性偏倚的其他技术措施。

如果研究中不设对照组，则应说明原因。

（3）研究对象的选择

描述试验中采用的人选标准、排除标准和剔除标准。

根据研究目的确定入选标准，说明适应症范围及确定依据，选择公认的诊断标准，注意疾病的严重程度和病程、病史特征、体格检查的评分值、各项实验室检验的结果、既往治疗情况、可能影响预后的因素、年龄、性别、体重、种族等。必要时进行合理的论证。

从安全性和试验管理便利性考虑的排除标准应进行说明，并注意排除标准对整个研究的通用性及安全有效评价方面的影响。

事先确定的剔除标准应从治疗或评价的角度考虑，并说明理由。还应描述对剔除的受试者的随访观察措施及随访时间。

（4）试验过程

要详细描述试验用药物在临床试验中的应用过程及其相关事宜，包括：

- 试验用药：列出试验用药的名称、剂型、规格、来源、批号（如采用多个批号，对各受试者采用的药物批号应登记）、效期及保存条件，对特殊情况的对照药品应进行说明和评价。应详细描述试验用药的用法用量（包括剂量及其确定依据、给药途径、方式和给药时间安排）。
- 受试者分组方法：详细描述随机化分组的方法和操作，说明随机号码的生成方法，并在附件中提供随机表（多中心的研究应按各中心分别列出）。
- 盲法：描述盲法的具体操作方式（如何标注瓶签、编盲过程、设置应急信件、双模拟技术等）、紧急破盲的条件、数据稽查或期中分析时如何确保盲法的继续、无法设盲或可以不设盲的合理理由并说明如何控制偏倚。
- 伴随治疗：描述除试验用药物外的其他药品在试验前或过程中的使用、禁用、记录情况及其规定和步骤，并评价其对试验用药物的结果观察的影响，阐明如何区分和判断其与试验用药物对观察指标的不同效应。
- 依从性：描述保证受试者良好依从性的措施（如药品计数、日记卡、血/尿等体液标本药物浓度测定、医学事件监测等）。

（5）有效性和安全性指标

要描述有效性和安全性指标及其相关内容，包括：

- 具体的有效性和安全性指标；
- 实验室检查项目、测定时间安排、检测方法和负责人员；
- 有效性和安全性指标测定流程图（注明频率和时间）；
- 注意事项；
- 各种指标的定义及其检测结果（如心电图、脑电图、影像学检查、实验室检查等）；
- 不良事件数据的获得方法（自愿提供、填表或询问）、检查发现的不良事件的判断标准及其处理等。

如采用的有效性或安全性指标是非常规、非标准的特殊指标，应当对其准确性、可靠性和相关性进行说明。

判断疗效的主要终点指标应清晰阐述，并提供相应的确定依据（如出版物、研究指导原则等）。如使用替代指标，应提供相应依据。

测定药物浓度时，详细说明生物样本的采样时间和服药时间之间的相隔时间，服药及采取标本时，饮食、合并用药、吸烟、饮酒和喝咖啡等的可能影响。样本处理和测量方法应进行方法学确证，特殊情况应加以说明。

（6）数据质量保证

对保证指标测量的数据达到准确可靠的质量控制过程进行简要阐述，包括：

- 监查/稽查的情况；
- 数据录入的一致性；
- 数值范围和逻辑检查；
- 盲态审核及揭盲过程等。

必要时，须提供（以附件形式）质量控制的有关文件，如数据一致性检查、数值范围和逻辑检查的原始记录、盲态审核时的原始记录、研究者与监查员间交流的质疑表等。

（7）统计处理方案及样本量确定

应明确列出统计分析集（按意向性分析原则确定的全分析集 FAS、符合方案集 PPS、安全性数据集）的定义、试验比较的类型（如优效性、等效性或非劣效性检验）、主要指标和次要指标的定义、各种指标的统计分析方法（为国内外所公认的方法和软件）、疗效及安全性评价方法等。

重点阐述如何分析、比较和统计检验以及离群值和缺失值的处理，包括描述性分析、参数估计（点估计、区间估计）、假设检验以及协变量分析（包括多中心研究时中心间效应的处理）。应当说明要检验的假设和待估计的处理效应、统计分析方法以及所涉及的统计模型。处理效应的估计应同时给出可信区间，并说明估计方法。假设检

验应明确说明所采用的是单侧还是双侧，如果采用单侧检验，应说明理由。

对各种主要和次要指标的定义应清晰明确，分析时对某些有数据病例的剔除应解释原因并加以详细说明。对研究中任何统计方案的修订须进行说明。

提供样本含量的具体计算方法、计算过程以及计算过程中所用到的统计量的估计值及其来源依据。

(8) 试验进行中方案的修改

在试验进行中对试验方案所做的任何修改（如治疗组改变、入选标准改变、给药剂量改变、样本量改变等）均应说明，并应有伦理委员会批件。对更改的时间、理由、更改过程及有无备案进行详细阐述并论证其对整个研究结果评价的影响。

(9) 期中分析

说明有无期中分析。如进行期中分析，应按照所确定的试验方案进行并说明 α 消耗函数的计算方法。

16.4.5 研究对象

(1) 受试者的描述

参加试验的所有受试者人数可以图表方式加以描述，包括：

- 筛选人数；
- 随机化人数；
- 完成试验人数；
- 未完成试验人数。

对所有未完成试验的受试者应按中心和试验分组列出：

- 随机编码；
- 人口学信息（如年龄、性别）；
- 入组及最后一次访视时间；
- 药物剂量；

- 同时合用其他药物的情况；
- 未完成试验的原因（如失访、不良事件、依从性差等）；
- 是否对其继续随访及停药时是否破盲等进行分析说明。

（2）试验方案的偏离

所有关于入选标准、排除标准、受试者管理、受试者评估和研究过程与试验方案的偏离均应阐述。报告中应按中心列出以下分类并进行总结分析：

- 不符合入选标准但进入试验研究的受试者；
- 符合剔除标准但未剔除的受试者；
- 接受错误的治疗方案或治疗剂量的受试者；
- 同时服用禁用的其他药物的受试者。

16.4.6 有效性评价

（1）疗效/效应分析数据集

对参加效应分析的受试者应进行明确的定义，如所有用过试验药物的受试者或所有按照试验方案完成试验的受试者或某特定依从性的所有受试者。

一般应采用全分析集进行分析。对使用过受试药物但未归入效应分析数据集的受试者的情况应加以详细说明。

（2）人口学和其他基线数据

以主要人口学指标和基线特征数据进行试验组间的可比性分析。基线的可比性分析一般采用全分析集分析，必要时还需采用符合方案集分析。分析的内容应包括年龄、性别和种族等人口学指标和适应症的病情、病程、影响疗效/效应分析的因素和主要疗效指标的基线值。

（3）依从性

每个受试者在试验期间对试验方案的依从性应予以评价及分析。并描述保证和记录依从性的方法和指标，如随访次数、用药计数、日记卡

及各项监测指标等。必要时可行血/尿等体液标本的药物浓度测定。

(4) 合并用药

分组列出试验期间所有受试者的合并用药情况。

(5) 疗效/效应的分析

所有疗效/效应指标均应给予明确定义。以主要疗效指标和次要疗效指标、药效/药代动力学参数等比较处理组间差异。根据试验方案进行全分析集分析和符合方案集分析。

(6) 有效性小结

通过主要和次要疗效指标的分析, 简要小结受试药的有效性及其临床意义。

16.4.7 安全性评价

只要使用过至少一次受试药物的受试者均应列入安全性分析集。包括三个层次: 第一, 受试者用药/暴露 (exposure) 的程度, 指试验药物的剂量、使用时程, 用药的受试者人数。第二, 以合理的方式对常见的不良事件和实验室指标的改变进行归类, 以合适的统计分析比较各组间的差异, 分析影响不良反应/事件发生频率的可能因素 (如时间依赖性、剂量或浓度、人口学特征等)。第三, 严重的不良事件和其他重要的不良事件 (指需要采取临床处理, 如停药、减少剂量和其他治疗手段的不良事件)。通常通过分析因不良事件而退出研究的受试者来确定。所有不良事件应明确与药物的因果关系。以图表的方式对出现的不良事件进行总结, 对重点关注的不良事件进行详细的描述。试验药物和对照药品出现的不良事件均应报告。

(1) 用药/暴露的程度

用药/暴露时间以药物使用时间的平均数或中位数来表示, 可以采用某特定时程内有多少受试者数来表示, 同时应按年龄、性别、疾病等列出各亚组的数目。

用药/暴露剂量以中位数或平均数来表示, 可以表示成每日平均剂量下有多少受试者数。

可以将用药/暴露剂量和用药/暴露时间结合起来表示,如用药/暴露至少1个月,某剂量组有多少受试者,同时应按年龄、性别、疾病等列出各亚组的数目。可能时,同时提供发生不良事件或实验室检查异常时的药物浓度。

(2) 不良事件分析

对受试药和对照药的所有不良事件均应进行分析,并以列表方式直观表示,所列图表应按不良事件累及系统显示其发生频度、严重程度以及与用药的因果关系。表16.2为不良事件列表示例。

分析时比较受试组和对照组的不良事件的发生率,最好结合事件的严重程度及因果判断分类进行。需要时,尚应分析其与给药剂量、给药时间、基线特征及人口学特征的相关性。

每件严重不良事件和主要研究者认为需要报告的重要不良事件应单列开进行总结和分析,并附病例报告。附件中提供发生严重不良事件和重要不良事件的受试者的病例报告,内容包括病例编号、人口学特征、发生的不良事件情况(发生时间、严重程度、持续时间、处理措施、结局)和因果关系判断等。

(3) 与安全性有关的实验室检查、生命体征及体格检查

对每项实验室检查值及生命体征、体格检查指标进行描述,对试验过程中每一时间点(如每次访视时)的每个指标也应描述。提供相应的分析统计表,包括实验室检查出现异常或异常值达到一定程度的受试者人数。

根据专业判断,在排除无临床意义的与安全性无关的异常外,对有临床意义的实验室检查异常应逐例分析和说明,对其改变的临床意义及与受试药物的关系(如与药物剂量、浓度的关系、与合并用药的关系等)进行讨论。

(4) 安全性小结

对受试药的总体安全性进行小结,重点关注导致给药剂量调整的或需给予其他治疗的或导致停药的和导致死亡的不良事件。阐述所发生的不良事件对受试药临床广泛应用时的可能意义。

表 16.2 不良事件列表示例

治疗组 X

N= 50

	轻度			中度			重度			总数		总计
	有关*	无关		有关	无关		有关	无关		有关	无关	
人体系统 A												
不良事件 1	6(12) N2**	2(4%) N4 N15		3(6%) N12 N29 N35	1(2%) N41		3(6%) N9 N10 N33	1(2%) N19		12(24%)	4(8%)	22(32%)
不良事件 2	5(10) N3 N6 N16 N33 N40	1(2%) N17		3(6%) N23 N27 N39	1(2%) N12		2(4%) N8 N14	2(2%) N10 N42		10(20%)	4(8%)	14(28%)
人体系统 B												
不良事件 1	5(10) N1 N3 N18 N33 N41	2(4%) N15 N19		3(8%) N24 N27 N46	3(2%) N5 N13 N21		1(4%) N29	1(2%) N36		9(18%)	6(12%)	15(30%)
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

*“有关”可以进一步划分,例如肯定有关、很可能有关、可能有关

**患者识别编码

16.4.8 讨论和结论

对临床研究的有效性和安全性结果进行总结,讨论并权衡受试药物的受益和风险。不要简单地重复结果,也不要引出新的结果。结论应清晰明确,对其意义和可能的问题应结合文献加以评述,阐明对个体患者或针对人群治疗时所获的利益和需注意的问题以及今后进一步研究的意义。

16.4.9 统计分析报告

统计分析报告列于附件中。其内容要求参见第 15 章。

16.4.10 多中心临床试验中各中心的小结

多中心研究的各中心应提供小结表(表 16.3)。各中心小结表一般由该中心的主要研究者填写,须有该单位的盖章及填写人的签名。内容应包括该中心受试者的人选情况、试验过程管理情况、发生的严重和重要不良事件的情况及处理等,各中心主要研究者对所参加的临床试验的真实性的承诺等。

16.4.11 参考文献

以温哥华格式(Vancouver style)列出研究报告的有关参考文献,其主要文献的复印件列于附件中。

16.5 临床试验报告撰写注意事项

撰写临床试验报告要注意以下几点:

- 要严肃认真,忠实于原始资料和病例报告表。存在疑义时,不能武断地下结论,要进行认真的查对。
- 对临床试验报告的要求既适用于总报告也适用于各个参与单位的分报告。遇有各分报告不一致或总报告与分报告不一致时,要进行认

表 16.3 多中心临床试验的各中心小结样表

临床试验题目					
临床试验批件号		批准日期			
药品注册申请人					
临床试验机构及专业名称					
本中心试验负责人姓名		职务/职称			
参加试验人员 (可提供附表)	提供姓名、职称、所在科室、研究中分工等信息。				
伦理委员会名称		伦理委员会批准日期			
第一个受试者 入组日期		最后一个受试者 结束随访日期			
试验计划入组 受试者数		筛选人数		入组(随机化)人数	
完成试验人数			未完成试验人数		
受试者入选情况 一览表(可附表)	需提供所有签署知情同意书的受试者编号(或姓名缩写)、知情同意日期、筛选失败原因、入组日期、药物编号、未完成试验者的中止原因与日期。				
主要数据的来源情况	说明与临床疗效、安全性相关的主要指标的设定依据。说明采集数据的仪器、检测方法、实验室和正常值范围。				
试验期间盲态 保持情况	试验盲态: ☐ 双盲 ☐ 单盲 ☐ 非盲 如果是双盲试验, 有无紧急揭盲? ☐ 无 ☐ 有 如有, 提供紧急揭盲受试者详细情况				
严重和重要不良 事件发生情况	严重不良事件: ☐ 无 ☐ 有 重要不良事件: ☐ 无 ☐ 有 如有, 提供发生严重和重要不良事件受试者情况及与试验药物的关系判断。				
临床试验监查情况	委派临床试验监查员单位: ☐ 申请人 ☐ CRO 监查次数: 监查质量评价:				
主要研究者的评论	本中心主要研究者对本项临床试验的质量控制和试验情况做出评论, 并对试验结果的真实性做出声明。 本中心主要研究者签名: 日期:				
本中心临床试验机构 管理部门审核意见	盖章: 日期				

注: 临床试验题目应明确临床试验的分期和项目。

真的分析，寻找可能产生的系统误差和/或随机误差及其原因。

- 试验报告要与试验方案互相衔接，有关的标准与方法要与试验报告相一致，一般不得轻易更改。如有更改，要详述更改的理由和依据。
- 各临床试验报告均需说明原始资料的保存地点及联系人的地址、电话等。
- 所有参与临床试验单位的主要研究者以及申办者均应在试验报告上签字。研究者和申办者在签署试验报告前要认真阅读试验报告的内容，利用这次最后的机会再次核对试验报告的内容，保证试验报告的完整性和可靠性。核对时特别注意：
 - 入选试验的所有受试者是否均得到了解释；
 - 所有结论与结果是否均得到了数据的支持，并与统计分析报告的内容保持一致；
 - 报告中表格和文字叙述是否保持一致；
 - 是否在文字叙述上存在含糊其辞，容易使阅读者产生误解的地方。
- 所有试验承担单位都应审核临床试验报告的真实性、完整性并加盖公章。

临床试验的影响因素与对策

本章首先介绍成功临床试验的涵义、失败临床试验的代价，以进一步强调实施临床试验质量管理规范、获得高质量的临床研究结果的重要性，然后分析影响临床试验的因素及相应采取的对策，最后归纳临床试验取得成功的关键策略。

17.1 什么是成功的临床试验

一说到成功的临床试验，许多人往往认为是指试验药物的临床试验结果（及其他非临床研究数据）向药品监督管理部门提交后，顺利通过审评，申办者最终获得了药品注册证书或生产批文。但是这种看法很不全面。诚然，一个有前途的试验药物，通过规范的临床试验获得了可靠的安全性、有效性评价结果，而顺利地得到了新药注册或生产批文并上市，在为企业带来了很好的经济效益的同时也为广大患者带来了福音，这可以说是我们所期望的最好结果，无疑是新药开发的巨大成功。

但是，另一方面，如果通过临床试验对某种试验药物的安全性和有效性进行了科学、可靠的评价，得出了相反的结论，使该试验药物的研究开发得到了及时的终止，因此而避免了企业更大的后期研究和市场开发的投入，进而避免了不当上市后对公众健康的损害和生命安全的威胁。虽然该结果从开发新药的角度来看是不期望的，但是也应当认为这是一个成功的临床试验。

相反,一个设计蹩脚,实施不规范,数据不可靠,结果不客观,甚至弄虚作假、含有水分的临床试验,即使侥幸通过了新药审评,获得注册而上市,必将会后患无穷,既贻害公众和社会,又给生产企业带来不可估量的损失。许多国外制药企业往往是因为某个药品在上市后出现严重不良反应导致撤市,而极大地影响到其开发、生产企业的声誉和经济利益,甚至为此而破产。

因此,许多跨国制药公司特别重视严格遵循科学、法规及 GCP 的原则进行临床试验,而我国部分企业这方面的意识却很不够。这既是对患者不负责任的表现,也是对自己企业不负责任的行为。所以,概括地讲,成功的临床试验应当能够尽快将一个有临床价值的试验药物推向市场或者尽快“枪毙”一个不适合上市的试验药物。具体地讲,成功的临床试验应当包括下列含意:

- 达到了预期的试验目的;
- 得到了高质量的数据;
- 得到了充分的试验药物的信息;
- 受试者的风险降到了最低;
- 按计划的时间和进度完成了试验;
- 将试验费用降到了最低;
- 试验的过程符合 GCP 及其他现行法规,试验数据及结果被官方认可。

17.2 临床试验失败的代价

在美国,一种新药从开始第一项临床试验到获得 FDA 的批准上市已经从 20 世纪的六七十年代的平均 2.7 年时间(需要进行 30 多项试验内容)增加到近几年的 7 年时间(需要进行 60 多项试验内容)。根据乔治顿大学学者的统计研究,在所有临床试验中不能产生有用的结果或不能作为新药审评依据者占 10%~30%。

临床试验的失败不仅仅意味着临床研究方面的损失,同时由此产生的不可靠的信息将带来其他难以估量的损失。不能准确或完整地评

价试验药物的有效性、安全性及适当使用方法的试验结果往往会误导后期开发或导致其失败，导致不适当的产品标签及说明书内容，例如不适当的剂量或不适当的使用方法。最终的结果是影响人民群众的健康、增加或延长本来就已十分昂贵和复杂的研究开发费用或周期，同时严重影响申办企业、临床研究机构及药品监督管理部门的形象（表 17.1）。

表 17.1 失败的临床试验

-
- 不能适当地评价药物的安全有效性
 - 提供了不充分的或误导的关于药物使用方法的信息
 - 不利于：
 - 研究开发
 - 新药评审
 - 市场开发
 - 安全有效地使用新药
-

17.2.1 增加受试者及患者的风险

无疑，设计失当的试验方案往往会导致受试者的不适当入选，而前期临床试验数据提供的不准确信息，也往往会增加后期临床试验受试者的安全风险。

由于试验结果的可靠性差，将安全性或有效性存在问题的新药推向市场后必然会延误患者的治疗，甚至给病人带来严重的毒副作用。

而那些目的在于获得新药的使用知识的临床研究，如果结果不准确和不充分，例如没有充分评价病人的个体差异或伴随治疗或并发症对药物的分布、吸收、效果的影响，就意味着某些可能存在特殊益处或伤害的适应症、禁忌症等被忽视。据此拟订并批准的标签或说明书提供的信息必然不够准确，医生或药师据此来指导患者用药，必然会影响正常疗效的发挥或给患者带来潜在的毒副作用。咪达唑仑（Midazolam）就是这样的例子。其说明书上标示的过高的推荐剂量以及患者（特别是老年患者）反应存在的较大变异性，导致了由呼吸抑制

而引起的一些病人的死亡。该严重的 ADR 发生后 FDA 降低了其推荐剂量,并要求其生产公司进行更复杂的临床试验以研究其应当禁止的并发症及合并用药。这些严重的后果本来是可以经过更科学、严格、认真的临床试验,获得更多和更可靠的用药知识来避免或降低到最小程度的。

17.2.2 延长新药开发的周期, 增加研究的费用

根据国外学者的统计,每个月花费在临床试验上的金钱以十多万到百万美元计(表 17.2)。时间就是金钱,试验周期的延长必然导致研究费用的增加,同时大大地增加了其他潜在的经济损失,包括新药开发费用的投资回收、被竞争对手先行上市同类新药而抢去的市场份额等。

根据美国临床研究业协会(Associate of Clinical Research Professionals)的统计,一个新化学实体(new chemical entity, NCE)药物每延误一天上市,其市场增值销售额的损失可能高达 100 万美元以上,其中大部分是由于缩短了该化合物的有效专利期。众所周知,一个新药往往在其开发的初级阶段(发现苗头化合物时)申请了专利,专利期限为从申请日算起 20 年。而要完成从化合物发现到新药获准上市往往需要 12~15 年时间,这样,一个 NCE 的真正获利期(有效专利期)也就是 7 年左右的时间。专利到期后,仅仅 2 年的时间内其市场份额的 50%将被该药的各种仿制的通用名药(generic drug)夺去。

表 17.2 临床开发的费用

-
- I 期临床: 每年 0.05 亿~0.1 亿美元
 - II 期临床: 每年 0.1 亿~0.3 亿美元
 - III 期临床: 每年 0.1 亿~0.6 亿美元
 - 没有开发出上市产品的项目的费用
 - 投资回报被延缓带来的损失
 - 缩短了专利有效期
 - 竞争公司同类新药的提前上市导致的市场份额的损失
 - 每个开发成功的新药(NCE)的总投资: 2.31 亿~6.08 亿美元
-

(资料来源: Camilla Olson. Why Clinical Trials Fail, 1997)

在 20 世纪末,一个新药上市的总投资是 2.31 亿~6.08 亿美元,这两年该数字已攀升至 7 亿~10 亿美元。该数目包括一个新药发现和开发的总费用、损失的其他投资机会,也包括分摊的其他大量的未上市就提前终止的研究项目的费用。因此尽可能地提高临床试验的效率,避免任何延误,并尽快地终止无前途的研究项目就可能大大地降低开发的总费用,避免不必要的经济损失。

17.2.3 影响新药的审批和上市

众所周知,临床试验资料是新药审评的最重要依据之一。如果临床试验不能提供客观、可靠的人体安全性、有效性数据及准确、完整的用药资料,必然会影响药品监督管理部门决策的客观性。如果试验的开展不符合科学、伦理原则及 GCP 和其他法规的要求,将可能导致试验资料不被接受,从而因需要重新进行或补充临床试验而延误新药的上市,也可能导致本来很有临床应用前景的药物被“枪毙”的后果。所有这些都会给申办者带来不可估量的经济损失。各国法律都明确规定了对不规范临床试验的处罚规定。我国《药品管理法实施条例》明确规定:存在严重弄虚作假行为的研究将在 3 年内不接受其同一品种的申报资料。

综上所述,临床试验及获得数据的质量可以极大地影响试验药物的开发、批准、上市和病人的健康。包括:

- 不能及时发现并尽早终止无前途药物的开发;
- 如果不适当地放弃,可能失掉有前途药物的上市机会,例如试验剂量低于有效剂量,或入选的受试者是非反应人群等;
- 由于剂量、患者人群或终点的选择不适当导致试验的失败;
- 延误或不能获得监督管理部门批准;
- 新药上市后使用剂量不适当或不完全对症;
- 标签、说明书等对患者提供的用药指导不适当;
- 导致医生的误用并因此危及患者的健康,甚至生命。

17.3 影响临床试验成功的因素

影响临床试验成功的因素可归纳为表 17.3，现分述如下。

表 17.3 影响临床试验成功的因素

可控制的因素		较难控制的因素	
开发计划	试验设计	操作性变量	实施误差
需要解决的问题	试验假设	入选速度慢	不遵守剂量方案
目标适应症	设盲	病例脱落	入选了不合格的病人
目标人群	随机化	受试者依从性	合并治疗
研究次序	入选及排除标准		测量变异性
研究者选择	受试者的变异		记录误差
	剂量选择		
	终点指标测定		
	样本大小		
	数据分析方法		
	结果的解释		

17.3.1 开发计划

(1) 需要解决的问题

在一个新药的开发计划中，可能存在两种会导致试验失败的可能。其一是整体研究没有对所有的相关问题进行全面的考虑；其二是在各分试验中没有对其所能回答的问题进行认真的考虑。直接照搬过去有关药物的临床计划，往往会忽视或影响对新药的临床试验计划提出正确的问题。

(2) 目标适应症

选择的待研究的适应症可能不是该药物的最适当的适应症，更重要的第二适应症可能被忽视。例如，阿昔洛韦（Acyclovir）在 1982 年批准的适应症是疱疹病毒，一直到 1992 年才被批准用于普通的水

痘病毒。再如西地那非，在 1993 年之前进行临床研究的适应症是心力衰竭，待发现该适应症没有前途时，辉瑞制药公司才转而开发其治疗性功能障碍的第二适应症。

(3) 目标人群

选择的用于研究的病人群体可能不能很好地耐受试验药物，也可能恰好是不能显效的人群。例如，这些人的症状可能太轻或太重而不能显示出疗效的显著性差异。

(4) 研究次序

在计划临床试验时，容易忽视从前期试验中获得的信息对后续试验的影响。例如，Ⅱ期或Ⅲ期的试验计划可能在完成Ⅰ期或Ⅱ期的数据分析前就设计好了，这样就不能很好地考虑到适当的剂量和病人人群。

(5) 研究者的选择

所选择的研究机构的研究者可能不合格、对试验材料不感兴趣、没有足够的研究时间、没有充分的试验设施或设备、研究水平不够或者不能按照进度入选受试者。

17.3.2 试验设计

(1) 试验假设

如果试验设计和数据分析基于的假设是错误的话，研究结果的解释就可能失当。例如，在阳性对照疗效研究中，一般的假设是阳性对照药肯定是有效的，但是这样的假设并非总是正确的。例如，在将苯丙胺类食欲抑制剂与安慰剂对照时会显示比安慰剂稍微有效的减肥作用。但是由于其疗效有限，并非总是显示出比安慰剂更有效。为此，FDA 规定一种新的食欲抑制剂的疗效不能用显示出和苯丙胺相似的减肥疗效的研究结果来支持。

(2) 设盲

没有达到真正的设盲效果，例如安慰剂和试验药物的味道的区别会给试验结果带来偏倚。病人和研究者的主观愿望往往也会影响试验

的结果。

(3) 随机化

在分组对照试验中, 试验组与对照组的简单随机 (simple randomization) 会导致两组病人在特征 (性别、年龄、体重) 和基线状态的不一致。两组的不平衡会引入偏性并难以判断真正治疗组的治疗结果。

(4) 入选或排除标准

试验方案中要求的人选标准有可能没有选对真正的目标人群。过分严格的标准可能减缓受试者的人选速度并因此影响试验的周期。入选标准太宽泛, 可能将影响因素复杂的病人或诊断因素太宽的病人入选进来, 增大了试验的“噪声”或导致假设检验的假阴性结论。

(5) 剂量选择

对试验剂量及剂量范围研究不够, 就会影响试验的基准。研究剂量选择太高, 毒性和不良反应就会不利地影响疗效反应, 而剂量不足, 就不会产生可测量的疗效。

(6) 受试者变异

在进行试验结果分析时往往根据试验组的分配而没有考虑这些病人对试验用药的真正暴露量, 即“意向治疗分析”(intention to treat analysis)。病人的依从性差及其他降低了意向药物暴露量的因素能够影响试验的治疗结果。因此, 暴露量的变异可能会模糊或降低试验组和对照组间的差异。

(7) 终点指标测定

选择了和希望的临床结果存在不清楚关系的替代终点指标 (surrogate endpoints), 可能导致不能准确反映临床受益的结果。选择了没有认真考虑药物治疗显效时间或 24h 的周期变化的测定时间, 可能导致不能反映药物重要作用的数据。

(8) 样本大小

显示其统计学显著差异的试验的检验效能或把握度 (power) 直

接取决于受试者的数量。受试者的数量越大,能检测到的试验组与对照组间差异的可能性越大。而两组间的差异越小,就越难检测到具有显著统计学意义的差异,也就越容易受到变异性的影响。因此必须保证样本量足够大。

(9) 数据分析方法

不适当的统计分析技术也能够产生不正确的结论。

(10) 结果的解释

对试验结果解释时带主观倾向,例如,希望试验药物的疗效好于对比药物,也往往影响评价结论的科学性和准确性。

当然,即使认真计划和设计临床试验,在试验实施过程中的问题也可能影响试验获得成功,理想设计的目标是降低这些问题发生的可能性。

17.3.3 操作变异和试验误差

(1) 低入选率

高达 25% 的临床研究的延误是由受试者的入选问题引起的。研究机构可能会过高地估计了其对病人的入选能力,导致实际入选速度比期望值缓慢。入选或排除标准太过严格也会限制研究的入选病例。研究者承担类似的研究项目太多也会增加入选病人的压力。这些情况不仅会影响试验的进度,还会影响试验的质量,因为为了赶进度,研究者可能会忽视对试验质量的控制。

(2) 病例脱落

令人不舒服或频繁发生的不良反应及参加临床试验的不便(如频繁随访、抽血等)会导致病人的脱落率提高。如果不能对脱落的原因进行分析和记录就会损失对剂量或给药途径改变有价值的信息。

(3) 试验方案依从性差

临床研究人员及病人如果不能很好地理解试验方案就会影响其依从性。例如研究人员入选了不合格的病人、不能严格遵循剂量和/或测量方法、伴随治疗没有得到很好地控制等,都会增加变异性和/或偏倚的数据。再如病人不能遵循方案要求的用药剂量、其他饮食要求

以及对伴随用药的限制也会带来同样的问题。

(4) 数据的准确性、完整性

数据记录错误、测量方法的误差或偏差，甚至数据的作假都能增加其变异，使试验的结果不能客观反映真正的疗效或不良反应。

17.4 保证临床试验成功的策略

综上所述，认真并严格地进行临床试验的计划和设计可以避免或减少影响临床试验成功的不利因素的可能性，而严格并规范地遵循 GCP 和试验方案可以降低临床试验中不可控误差的发生率。为此建议采用下列策略：

17.4.1 改善研究队伍间的信息交流

研究团队间的良好合作和交流的确能够明显改善试验项目的成功性，因为可以将过去的临床研究中获得的科学知识很好地集中到一起。而且在试验药物从临床前研究进入Ⅰ期临床，从Ⅰ期进入Ⅱ期、Ⅲ期时，研究队伍的人员组成会有很大的变化，因此确保信息的全面传递就显得十分重要。统计、药理、毒理、临床专业知识应当整合到一起，并得到很好的交流，用于试验的设计。

17.4.2 充分利用已有知识或信息

认真研究总结并借鉴过去成功的研究项目的经验，有利于新的研究项目的计划和设计。每一个试验项目中得到的信息应当及时地添加到中心知识库中，并用于指导以后的研究决策。

充分利用临床前研究及前期临床研究得到的资料或信息，非常有利于后续临床研究的设计和开展。

17.4.3 明确临床试验的目标

根据 Scheiner 模型，临床试验的目标一般包括两方面。其一是信息收集 (information gathering)；其二是假设检验 (hypothesis

testing)。信息收集的研究提供了药物的分布、作用知识以了解研究和使用该药物的可能性。假设检验或确证 (conformation) 阶段则用于确证在信息收集阶段为获得药物的安全性、有效性信息而采用的方法的可信性。由于其目标不同, 信息收集研究和确证研究的设计及分析是有所区别的。任何一项试验都可能包括信息收集和确证的一些因素, 但是其主要侧重点在进行试验设计时就应当明确。

表 17.4 列出了基于 Scheiner 模型的各期临床试验信息开发策略的变换。

表 17.4 信息完整的临床研究过程

期	研究类型	目 标
I	信息收集	➤ 药物在体内的药代动力学 ➤ 最大的耐受剂量 ➤ 剂量-浓度曲线
IIa	探索有效性	➤ 在少量病人中确定短期疗效
—	继续或终止决定点	➤ 如果受益大于风险 (毒性), 则继续
II b	信息收集	➤ 确定获得最佳受益/风险比的最佳用药方法 ➤ 最小有效剂量 ➤ 剂量-效应曲线或浓度-效应曲线 ➤ 剂量/浓度/效应关系 ➤ 患者特征对剂量-效应的影响 ➤ 确定最可能获益的患者人群 ➤ 确定具有独特反应的亚人群 ➤ 最适当的III期和最终用药的个体化给药剂量
III	假设检验和信息收集	➤ 在较大人群确定短期疗效 ➤ 发现不太普遍的不良反应
—	继续或终止决定点	➤ 如果疗效确实, 提交新药申请; 否则继续研究或中止
IV	假设检验和信息收集	➤ 确定长期疗效 ➤ 发现长期或罕见副作用
任何阶段	假设检验和数据收集	➤ 检验其他用途 ➤ 发现重要亚人群的最佳剂量要求

17.4.4 利用先进的技术和方法

计算机是试验药物从药理到临床各个方面资料的中心储存器。将这些资料或信息组成基于模型的结构 (model-based structure) 可以为临床试验的设计人员提供新的机会。计算机辅助试验设计 (computer-assisted trial design, CATD) 可以模拟试验的进行, 使研究人员在试验经费投入和病人开始暴露试验药物前就能检验试验设计、假设、操作变异的效果及试验的检验效能。

利用各种已有的数据库可以了解各研究机构的研究者的研究经历和优劣记录, 可以了解各研究机构是否可能入选足够符合入选标准的病人, 还可以比较试验方案的细节。在试验结束时, 利用先进的计算机系统或软件有助于快速而准确地分析和处理试验的数据。电子数据采集系统 (electronic data capture, EDC)、互动式语音应答系统 (interactive voice response system, IVRS) 和互动式网络应答系统 (interactive web response system, IWRS) 在临床试验中的应用也有助于大大地提高临床试验效率和数据收集的质量 (请参见第 18 章)。

17.4.5 提高研究的效率

随着新药研究费用的提高, 随意地进行临床试验的时代已一去不复返了。为了保证新药在尽可能短的时间内上市和尽可能有效地使用研究经费, 必须对临床试验进行严谨认真的设计。设计良好的试验应当具有明确的目的, 具有充分的科学依据。必须避免设计粗糙、不符合伦理道德的试验。而且参与临床研究的所有人员都有责任保证节约研究资源, 按照试验的目标, 在规定的时间内高标准和高质量地完成临床试验。

17.4.6 严格遵循 GCP、现行法规、试验方案和 SOP

实施 GCP 能够最大限度地保护受试者的权益, 更能够保证临床试验的规范进行, 能够保证试验数据和结果的质量, 即科学性、准确性、可靠性和完整性。在临床试验的全过程必须严格遵守 GCP 规范。

明确了解并遵循现行有关药品研究的法规（如药品注册管理办法、有关临床研究的规定、各种临床试验指导原则等），有利于更好地按其要求开展研究，以避免因不符合法规而导致的对研究结果的拒绝或延误。

严格遵循试验方案可以降低各种操作变异和试验误差。而严格遵循预先制订的各项 SOP 可以保证不同研究人员或同一研究人员在不同时间的操作上的随意性，减少出现偶然误差的可能性。为此所有的医药企业或研究机构均应制订自己的 SOP 并严格遵守。在 SOP 实施的初期，应当对其实用性进行检验，必要时可加以修改以保证其可操作性。同时，如果现行 GCP 规范有变动时，也要及时对 SOP 作相应的修改。所有涉及临床研究的人员均有责任严格遵守各项 SOP。

17.5 结束语

现将保证临床试验成功的要素归纳如下：

17.5.1 基本原则

- 遵循伦理原则；
- 遵循科学原则；
- 遵循 GCP 及其他法律法规。

17.5.2 关键策略

- 明确研究的目的；
- 全面地依据过去的研究项目、临床前研究及前期临床研究获得的经验、知识和信息；
- 认真按照重复、对照、盲法的原则进行试验设计；
- 加强信息交流和研究人员间的合作；
- 充分利用先进技术和新的方法；
- 选择合格的研究者；
- 严格按照试验方案开展试验；

- 遵循各项 SOP；
- 准确、完整、可靠地进行试验数据的记录、报告和分析；
- 保证数据分析方法的可靠性；
- 注意试验文件资料的保存；
- 严格遵循 GCP 和其他现行法规的要求开展临床试验。

临床试验的电子化

新药的研究开发是一个耗时、耗财力的漫长过程。国际上一个新的化学实体（new chemical entity, NCE）从早期的筛选发现苗头化合物，经过非临床研究、临床试验，直至获得上市许可往往需要经历十年以上的时间，花费 5 亿~8 亿美元。而其中约 70% 的时间和经费是花费在临床试验阶段。因此临床试验对新药研发过程的时间和成本的控制显得尤为重要。而且与前期开发往往由单一的研究机构承担不同，临床试验往往需要跨国界、跨地区地开展国际多中心临床试验，参加单位之众、涉及人员之复杂、影响变数之多对试验资料 and 数据的收集、交流、统计、处理带来了许多不利的影响和困难。因此，在强调实施 GCP 和 SOP 的同时，采用先进的电子化数据收集、报告、统计和分析管理系统代替传统的纸质方法，无论从控制成本的角度还是从保证研究质量的可靠性方面都显得更为迫切和必要。

本章将对临床试验电子化的相关问题，包括电子记录、电子档案、电子数据采集、互动式语音或网络应答系统、电子签名等概念及国际发展趋势进行简要介绍。

18.1 “纸质化”临床试验及其弊端

传统的新药临床试验的过程开展主要依赖纸质文件。临床试验获得药品监管部门批准后，各临床试验中心的研究者根据试验方案的要求入选病人并开始治疗，定期进行回访和检查，填写试验要求的原始

病历, 收集各种检验和影像学检测报告等原始资料, 然后根据原始资料, 手工填写 CRF, 监查员对填写入纸质 CRF 中的数据进行核对, 试验完成后收集 CRF, 然后将其转交给数据统计人员或公司数据处理中心 (data managing center); 数据统计人员完成数据录入并针对发现的问题通过监查员向各研究中心研究者进行质疑, 研究者对质疑的数据进行检查和书面答复; 如此反复多次后, 统计人员对输入的原始数据库进行锁定, 最后进行统计分析并输出书面统计分析报告, 研究者再根据统计分析报告撰写并提交临床试验总结报告。

传统的“纸质化”临床试验存在以下弊端:

- 数据的收集、处理和统计过程过于繁琐和低效率, 大大地延误了药物临床试验的进程, 增加了研究费用。
- 在试验过程中, 在各中心发现的不良事件信息往往申办者不能得到及时的反馈, 也非常不利于各中心间信息的交流, 既使得研发公司不能及时对是否暂停或终止临床试验做出决策, 也不利于其他研究者对受试者及时采取防范措施, 因此增大了受试者的风险。
- 纸质 CRF 浪费大量的人力和物力。纸质 CRF 的印刷、运输费用较高, 而且在整个试验过程中, 研究者要花费大量的时间填写 CRF, 监查员要频繁出差到各试验中心核对并收集 CRF, 统计分析人员还要采取双次或双人录入 (即双输法, double entry) 等措施以保证数据输入的准确性, 这些环节均增加了临床试验的成本。
- 临床试验数据收集环节不仅工作效率低下, 而且可能影响数据质量和可靠性。例如不同研究者填写 CRF 的风格各异, 即使经过认真的培训也很难做到整齐划一, 甚至有些内容误填、漏填后不能及时发现, 待发现时已无可弥补, 直接影响到试验数据的可靠性和科学性。
- 纸质 CRF 在收集、运输过程中容易丢失, 直接威胁到数据的安全性。

18.2 电子记录与电子档案

18.2.1 电子记录与电子档案的概念

电子记录 (electronic record) 是指在数字设备及环境中生成, 以数码形式存储于磁带、磁盘、光盘等载体, 依赖计算机等数字设备阅读、处理并可在通信网络上传送的文件。通俗一点讲, 电子记录就是由计算机系统进行创建、修改、维护、存档、找回或发送的诸如文字、数据、声音、图像及其他以电子 (数字) 形式存在的信息的任何组合。它具有存储量大、信息传递速度快、传递形式多样化、占据物理空间小等特点。

具有参考和利用价值、经保存和归档的电子记录就是电子档案。

随着电子技术和信息技术的高速发展, 电子记录和电子档案已成为与纸质记录和档案并存的一种原始信息记录物, 并逐渐为人们所接受, 将逐渐成为档案的主体。

在药品研究过程中已在大量地产生着各种各样的电子记录。近年来, 在多中心临床试验中, 电子式病例报告表 (eCRF) 和电子数据收集系统 (electronic data capture, EDC), 由于其无可比拟的优势越来越得到人们的青睐。许多跨国制药企业都期望通过电子记录代替纸质文件, 来达到降低费用、简化审批过程的目的。

为了保证制药企业的电子记录及电子签名完全等效于传统纸质记录及传统签名的可靠性, 美国 FDA 于 1997 年发布了关于电子记录和电子签名的联邦法规, 即 “21 CFR Part 11”。在该法规中, FDA 明确能够满足其要求的电子记录和电子签名被认为具有与书面记录和手写签名同等的效力, 可以代替纸质文件作为申请资料向 FDA 提交。该法规的内容包括: 电子签名和电子记录的定义、电子签名的要求和控制、电子记录的要求及控制 (封闭系统及开放系统)、电子签名与电子记录的链接、识别码与密码的控制等。

美国 FDA 自 2002 年已开始接受新药电子申报资料, 并于 2003 年 8 月发布了关于电子记录和电子签名的指导意见 (Guidance for In-

dustry. Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures-Scope and Application)。2007 年 5 月 FDA 又专门发布了针对临床研究中使用的电子化系统的指导意见 (Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations)。

虽然,在国际上电子申请至今还是非强制性的,但电子记录代替书面记录将是一个不可逆转的趋势。

18.2.2 电子记录的特点

(1) 优点

与传统的纸质研究资料相比,电子记录存在如下优势:

- 存取信息容易,大大提高了研究效率,节省了时间、人力、物力;
- 减少了人工填写和抄写出错等人为的错误,提高了实验数据的质量;
- 传递速度快,有利于各研究人员或单位间的信息的快速沟通;
- 提高了数据的处理速度和质量,尤其是与先进的统计学软件相结合,保证了统计分析结果的可靠性;
- 由于存储介质的容量很大,所占用的物理空间较小,因此运输、传递成本低;
- 节约纸张,具有良好的环保效益。

(2) 缺点

电子文件与传统的纸质文件相比也存在一些缺点:

- 非直读性:电子文件从生成、传输到存储都是通过计算机实现的,在计算机中以虚拟的数字编码形式存在。要阅读必须借助相应的计算机终端输出设备,例如显示器、打印机、多媒体等。
- 对软硬件依赖性:如果软硬件发生变化或不兼容,将无法读取。
- 易改动性:电子文件无论内容还是字体,都非常容易改动,且不留痕迹,因此直接影响其原始性。

- 信息与载体的分离性：电子文件可以从一种载体转移到另一种载体，内容可以不发生变化，也因此容易失密。
- 易受攻击性：电子文件在制作、传递、保存等环节随时都可能受到黑客或病毒的攻击而被破坏，有时操作人员的误操作也可能使数据毁于一旦。

在上述特点中，特别是电子文件的易改动性和信息与载体的可分离性使得其真实性与原始性的认定产生困难。因此，电子签名、电子身份验证等技术应运而生。

18.2.3 电子签名的概念

联合国《电子商务示范法》对电子签名（electronic signature）的定义为：是包含、附加在某一数据电子文件内，或逻辑上与某一数据电子文件相联系的电子形式的数据，它能被用来证实与此数据电子文件有关的签名人的身份，并表明该签名人认可该数据电子文件所载信息。通俗地说，电子签名实际上是一种特殊电子技术手段，给电子文件附加了密码，能起到证实该电子文件确系某作者所发的作用，是电子商务和电子文件安全的重要保障手段。

目前，国际上使用的电子签名主要有三种模式：

- 智慧卡式：使用者拥有一个像信用卡一样的磁卡，储存有关自己的数字信息。使用时只需在电脑扫描器上扫描，然后输入自己设定的密码便可。
- 密码式：由使用者设定一个密码（由数字或字符组合而成），或通过特定的硬件，使用者利用电子笔在电子板上签名后将信息存入电脑。电子板不仅记录下签名的形状，而且对使用者签名时使用的力度、写字的速度都有记载，以防他人盗用签名。
- 生物测定式：以使用者的身体特征为基础，通过特定的设备对使用者的指纹、面部、视网膜或眼球进行数字识别，从而确定对象是否与原使用者相同。

许多公司的电脑程序实际运用的大都是将两种或三种技术结合在一起，这样可以大大提高电子签名的安全可靠性能。

18.3 临床试验的电子化系统

鉴于传统临床试验的弊端，越来越多的国际制药企业开始尝试或使用临床试验的电子化系统。新药临床试验的电子化系统可以应用于数据收集、录入、查看与监查、统计分析乃至电子申报等环节。首先，通过各中心研究者每入选 1 个合格且签订知情同意书的受试者后，从研发企业总部通过互动式语音应答系统获得随机编码，然后通过计算机、局域网或因特网等手段完成临床试验数据的电子采集，并将数据直接填写在 eCRF 中。通过互联网系统，申办者总部可及时了解各临床研究协作中心的人组情况和数据收集信息，如发现问题可及时向研究者进行质疑，还可以及时了解试验进展情况并可根据已提交的临床试验数据反映的试验药物的安全性和有效性信息进行决策，及时发出暂停或终止临床试验的指令，还可就已提交的不良事件进行分析并反馈各中心；在试验结束的同时也完成了原始数据的输入，可以立即进行统计分析，形成分析报告，然后及时向药品监管部门提交电子申请。

18.3.1 互动式语音或网络应答系统

互动式语音或网络应答系统即 IVRS 或 IWRS，是英文 interactive voice/web response system 的缩写。许多跨国公司在临床试验中应用了该项技术，使研究者仅仅通过按键电话机拨打免费电话或登录互联网，即可与公司的试验药品管理中心取得联系，完成患者录入、随机号获得、药品分配、药品再供应等操作，监查员通过电子邮件或传真获得研究中心患者的人组情况，通过计算机系统即刻可获得精确的各中心患者入组人数以对试验用药（试验药品及对照药品）提供准确、及时的供应。避免了原先靠人工估计所导致的药品浪费或供应不足。而且该技术的应用，使得多中心双盲对照试验的整体随机变得非

常的方便。不采用该技术，往往只能实现各试验中心的分层随机，但采用该技术后使得涉及多个试验点、国家和地区的多中心大规模临床试验的整体随机成为可能。

18.3.2 电子数据采集

电子数据采集（electronic data capture, EDC）是电子化临床试验的重要组成部分。EDC 通过计算机、局域网、因特网、PDA 和各种便携式设备、互动式语音或网络应答系统及远程数据输入（remote data entry, RDE）等从研究中心直接将数据传送至数据处理中心，实现了新药临床试验“信息流”的全面流通，特别是以网络为基础的 EDC 技术能更加准确，并使实时进行数据收集成为可能。

在各临床试验中心，研究者通过预先安装有特殊软件的台式或笔记本电脑，通过网络与中央数据库联络，下载该试验中心的 eCRF，同时收到前次传去的数据质疑表（data query form, DQF）。研究者将临床试验中收集到的数据直接输入到 eCRF 中。在数据输入完成后，再将数据传输回去。监查员做完原始数据核查（SDV）后，即可通知中央数据库并锁定数据。中央数据库在收到通知后，通过识别自动生成数据质疑表，反馈给研究者及监查员，或者对无疑问数据进行锁定。

使用 EDC 技术具有下列优点：

- 由于省去了许多原来需要重复填写的内容（如患者编号、姓名缩写等），节约了研究者的时间；
- 提高了数据的准确性。软件中预先设置了质量控制的标准，在研究者输入不合理信息时，系统立即提醒研究者进行复查并更正；
- EDC 为医药企业提供了快速获得高质量数据的方式，减少了从最初数据输入、数据整理以及人工质疑及解决的环节，并能及时发现错误，从而减少了数据转抄时的错误发生率，因而大大提高了数据质量；
- 通过网络支持系统使不良事件的处理、报告和交流变得方便、及时，并使监查工作、数据收集、数据管理过程更加科学、快捷；
- 通过权限设定、电子签名、稽查轨迹等措施保证了收集数据的安全性。

18.4 电子化系统的安全性问题

EDC 技术是一种开放系统,包括了电子记录的产生、修改、保存、传输、处理等环节,因此,要按照 FDA 的“21 CFR Part 11”要求的程序和控制措施来保证数据的真实性、完整性,以及传输过程的安全性。这些程序和控制措施包括:

- 对采用的系统进行验证,以保证系统的准确性、可靠性并能够满足期望的目的,且能分辨无效或误差记录。
- 系统能够准确和完整地生成人工可读形式和电子的备份,以便官方检查、审查和复制。
- 保留原始文件,以备必要时重新建立系统。
- 仅限授权人员登录并使用该系统。系统有电子稽查痕迹(audit trails)功能,能够对操作人员的任何输入、修改或文件删除等行为自动地留下痕迹,而且电子痕迹要和电子记录保存一样长的时间,在保存期内能够随时调阅。记录的更改不能覆盖原始的记录信息。
- 对于具有按一定顺序进行的过程(如电子批记录),必须确保按照一定的顺序记录。
- 对使用者的资格权限进行确认,以确保只有具有权限的人员才能进入系统、完成操作(读、写、删除、修改等)、变更记录、电子签名等。
- 采用设备(如电脑终端)来证实原始数据输入或指令的有效性。
- 保证开发、维护和使用电子系统的人员具有足够的教育、培训和经验来完成指定的任务。
- 使用系统人员要采用电子签名保证数据的真实性。
- 在利用 Email 在因特网上传输数据时,应采取措施(如数据加密、数字签名等),以确保电子记录信息的真实性、完整性及保密性。

18.4.1 对电子签名的要求

采用非生物特性形式的电子签名一般由鉴别码和口令组合而成，对电子化的数据系统设定访问权限，只有具有相关权限人员才能登录系统进行数据的录入和查看，防止未经授权者登录和访问任何临床数据，因而具有安全性和保密性。FDA “21 CFR Part 11” 对电子化记录系统的电子签名有如下要求：

- 每一电子签名必须属于唯一的使用者；
- 系统要求在开始数据输入之前先输入操作者的电子签名；
- 每次输入或更改记录，都应当在输入个人电子签名下执行；
- 操作者只能用自己的密码或访问代码工作，密码不得共用，不能为了让其他人访问而进行登录；
- 密码应当定期更换；
- 离开工作站时应终止与主机的连接，计算机长时间空闲时实行自行断开连接；
- 对于短期暂停工作，应当有自动保护程序防止未经授权的数据输入，如在输入密码前采用屏幕保护措施。

关于电子签名与电子记录的链接，要求附加在电子记录上的电子签名应能够明确显示如下信息：

- 签名者打印的名字、签名的日期和时间、签名的意义（例如审核、批准、责任、原作等）；
- 电子签名应作为电子记录的一部分受到控制，并且可阅读、显示、打印；
- 电子签名应当像手工签名一样完全链接在电子记录上，以确保签名不能被删除、复制或转移到其他伪造的文件上。

18.4.2 对稽查痕迹的要求

稽查痕迹（audit trails）是指计算机自动生成的任何对系统数据改动留下的痕迹，清楚显示所作的改变即该文件是谁、在什么时候、

为什么作了这一改动，以保护真实性、完整性和机密性。所有修改过的数据和原始数据及修改人、修改日期和修改原因等都将作为痕迹自动保存在计算机自动生成的文件中，该文件不能修改，通过此文件可方便地查询到所有数据处理的痕迹。

FDA 的“21 CFR Part 11”对 EDC 系统中稽查痕迹有如下要求：

- 必须有安全的、由计算机生成的、有时间标记的稽查痕迹，独立地记录操作者进入系统的日期和时间以及对电子记录的创建、修改或删除活动；
- 在存储时会生成一个记录文件，其保留时间与电子记录一样长，必要时可供官方检查和复制；
- 创建、修改或删除电子记录的人应当不能修改稽查痕迹；
- 临床研究人员应当保留稽查痕迹的原件；
- 管理机构的检查人员应当能在保存相关电子记录的地方读取稽查痕迹；
- 稽查痕迹的建立应当是递增的，按时间顺序排列，不能用新的痕迹去改写原有的痕迹。

因此，电子化临床试验通过以上安全技术，加密临床试验的有关信息，保证经授权的数据管理，并保护数据在传输过程中不被窃取，以及防止篡改与损坏数据，大大提高了数据的安全性，也为不同试验中心间合作与协调发展扫清了数据传输障碍。

18.5 FDA 对临床试验用计算机系统的最新要求

2007 年 5 月 FDA 新发布了针对临床研究中使用的计算机系统的指导意见（Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations）。虽然该文件中声明仅仅是 FDA 对临床研究的申办者、CRO、数据管理中心、研究者、伦理委员会提供的在临床研究中使用计算机系统的建议，而不是强制性的法规要求，但是鉴于该推荐意见是以 21 CFR Part 11 等法规为基础，并综合考虑了临

床试验相关法规，包括 GCP 对研究数据的基本要求（可溯源、清晰、完整、及时、准确）以及临床试验的电子化资料申报过程中出现的问题和经验（官方和工业方），所以对临床试验中的计算机系统的使用具有非常重要的参考价值。因此在此摘要介绍，供国内有关单位参考。

临床试验的计算机系统是指以数字方式创建、修改、保存、归档或传递与临床试验的实施相关的信息的计算机系统（computerized system），包括计算机硬件、软件和相关文件（例如使用手册）。本指导意见所适用的计算机系统既包括前面所说的综合电子化系统，如 EDC，也包括临床试验中任何用到的创建、修改、保存、归档或传递的联合或独立的计算机系统，例如收集实验室数据的临床检验室的数据管理系统或报告系统、从自动分析仪器直接传输源数据到数据管理中心的计算机系统；既适用于手工记录原始数据然后输入计算机系统的电子记录，也适用于直接输入计算机的电子记录或者由计算机自动生成的电子记录（例如心电图）。

18.5.1 研究方案

每个特定的研究方案应当明确在哪个步骤将使用计算机系统来创建、修改、保存、归档或传递源数据（source data）。

计算机系统应当设计为：

- 满足在特定的研究方案中使用这些系统的程序要求（例如，以十进制记录数据、盲法等）；
- 防止创建、修改、保存、归档或传递数据过程产生误差（例如，无意的破盲）。

18.5.2 标准操作规程

在使用计算机系统创建、修改、保存、归档或传递电子记录时，包括在试验场所收集原始数据时，应当具有特定的程序或控制措施。表 18.1 列出了应包括但不限于所列内容的 SOP 清单。这些 SOPs

应当保存在试验场所或可通过电子文档远程阅读，有关人员及 FDA 的检查员应可获得。

表 18.1 应建立的计算机系统的 SOP

-
- 计算机系统的设定/安装（包括描述和具体使用的软件、硬件和物理环境及其之间的关系）；
 - 计算机系统操作手册；
 - 验证和功能测试；
 - 数据收集与处理（包括数据归档、稽查痕迹、风险评估）；
 - 计算机系统维护（包括系统退役）；
 - 系统的安全措施；
 - 变更控制；
 - 数据备份、恢复和应急计划；
 - 备用记录方法（在系统无效时）；
 - 计算机用户培训；
 - 采用计算机系统的临床试验的申办者、试验场所以及有关各方的作用和职责
-

18.5.3 源文件及其保存

当原始观察结果直接输入计算机系统时，该电子记录即为源文件（source document）。按照 21 CFR 312.62, 511.1 (b) (7) (ii) and 812.140，临床研究者必须保留要求保留的记录至法规规定的期限。该要求也适用于源文件或其副本的保留。当源数据从一个系统传至另一系统（例如从数据助理传至申办者的服务器）或直接输入远程计算机系统（例如通过临床试验场所的计算机终端直接输入远程服务器）或者将试验场所的心电图传输至申办者的计算机系统，这些数据的副本必须在另一地点保存，一般在试验场所或其他指定的地点。副本应在数据输入的同时生成，并保存为适宜的格式，例如 XML, PDF 或纸质形式。

18.5.4 内部安全防范措施

(1) 访问权限

对计算机系统的访问须仅限于被授权的人员 [21 CFR 11.10 (d)]。为此建议：计算机系统的每位使用者具有个人账户。在开始数据输入前应首先登入个人账户、在电子记录中输入信息（包括更改信息）、完成输入后退出账户。该系统应当设计为限制登入尝试的次数并记录任何未被授权的登入尝试行为。

每人应当以自己的密码或其他钥匙登入，不得与他人共用其密码或钥匙。系统不得允许某人的登入作为另一人登入的途径。并建议登入密码或钥匙应当根据记录的风险评估定期更改。当某人离开工作站时，该人应退出系统。或者，对较长的系统闲置设置自动退出功能。对短期的闲置，可设置自动保护功能以防非授权人员输入数据（例如自动屏幕保护功能可以阻止不输入密码的数据输入）。

(2) 稽查痕迹

非常重要保留对临床试验的电子记录所作的所有活动的痕迹，即稽查痕迹（audit trail）。采用稽查痕迹或其他安全措施有助于保证只有经过授权的人才能对电子记录进行添加、删除或改变，能够为证实数据的质量和完整性进行重建研究，并提供源数据收集的重要细节。

计算机获得的、时间戳的稽查痕迹或其他的安全措施也能够获得与电子记录的创建、修正、删除的信息，因此能够保证其符合相关法规的要求。

电子痕迹的必要性应当基于合理的且有文件记录的风险评估，该风险评估应当考虑到电子系统的使用环境、信息被损害的可能性以及系统的易受攻击性。一旦做出决定，稽查痕迹或其他适宜的措施必须保证电子记录的完整性，创建、修改、删除电子记录的人员不能修改痕迹记录或其他跟踪电子记录修改的其他措施。

计算机生成的稽查痕迹是跟踪电子源数据变化的优选方法。稽查痕迹或其他安全方法应当能够描述何时、何人、何原因对电子记录进

行了修改。在使用稽查痕迹或其他方法跟踪电子记录活动时，不得掩盖原始数据。

(3) 日期或时间戳

应当建立控制措施保证系统的日期和时间是正确的。对日期或时间的修改应仅限于被授权人员，而且一旦检测到系统的日期或时间的差异就应当通知这些人员，并记录任何对日期和时间的更改。

日期和时间建议包括年、月、日、小时和分。系统设立的日期和时间应保持与国际标准计时机构设立的日期和时间同步。

计算机系统在用于多中心临床试验时，试验点就可能位于不同的时区。对横跨不同时区的系统，最好采用有明确的时区标准定义的时间戳。建议在系统文件中对时区标准以及缩写或其他命名约定做出解释。

18.5.5 外部安全防范措施

除了在计算机系统内设置安全措施外，应当建立外部安全措施以保证登入计算机系统及数据仅限于被授权的人员。有关人员十分熟悉系统安全措施和登入权限的重要性。应当设置程序和措施以阻止借外部软件不登入受保护的系统软件就改变、阅读、质疑或报告数据。应当保留一份总的记录来说明，在任何时间点，授权的人员、职务及登入权限。该记录应当保留在研究档案中，仅限于合适研究人员和官方检查员查阅。

还应当采取控制措施阻止、检测或减小计算机病毒、蠕虫及其他潜在的软件编码对研究数据和软件的影响。

18.5.6 系统的其他方面

(1) 数据的直接输入

建议将即时的标志或其他有益的功能整合到你的计算机系统以鼓励使用一致的临床术语，并在输入偏离可接受范围的数据时提醒使用者。不应使用当某项数据域被忽视时自动输入该项数据域的编程功能（即缺省输入功能，default entries）。但对受试者人群信息的输入例

外。为了避免伪造数据，应当通过认真的分析确定是否或何时使用软件程序允许数据域自动生成。

(2) 数据恢复

计算机系统应当设计成为：在恢复数据时应当能够溯源到每位受试者。源数据的重建是 FDA 审评临床试验数据的必须要求。因此，提交给 FDA 的数据应当完整描述，并解释源数据是如何获得和管理的，电子记录是如何收集数据的。

(3) 系统文件编制的可靠性

对每项临床研究，记录文件应当标明使用了什么软件和硬件来创建、修改、保持、归档和传输临床数据。虽然这些文件无需提交 FDA，但应当作为研究记录的一部分保存以备 FDA 检查（实地或远程）。

(4) 系统控制

当电子格式为唯一用于创建或保存电子记录的格式时，应当设计充分的备份和恢复程序以防数据丢失。在该程序中记录应当定期地被备份以防灾难性的丢失，保证数据的质量和完整性。

记录应当储存在 SOP 规定的安全地点。一般应异地储存或储存在独立于原始记录所在地之外的建筑物中。建议保留备份和恢复日记以便于因系统故障所导致的数据丢失的性质和范围。

(5) 变更控制

当变更计算机系统，例如软件更新（包括安全和功能补丁）、设备或元件更换或采用新的仪表时，数据的完整性和试验方案的完整性应当保持。任何变更对系统的影响应予以评估，有些情况下，根据风险的大小尚需进行验证。在变更超越预先设立的操作权限或设计规范时，应当验证。所有对系统的变更均应记录。

18.5.7 人员培训

计算机系统的使用者必须确定开发、维护、使用计算机系统的人员（例如雇员或合约者）具有完成指定任务所需要的教育培训经历和

经验 [21 CFR 11.10 (i)]。

应当向执行计算机系统的人提供专门的操作培训。这些培训应当由合格人员持续地开展，以保证接受培训者熟悉计算机系统以及研究过程中对系统的变更。计算机教育、培训和经验均应记录。

18.6 电子化是我国临床试验的必然趋势

综上所述，临床试验的电子化具有传统的纸质化临床试验不可比拟的优点，因此，近年来在国际上得到了发展，EDC 和 eCRF 技术已逐渐被越来越多的跨国制药公司所采用。在国际上也已出现了许多成熟的商业化临床试验管理软件系统，例如 ClinTrialTM 和 InFormTM。但是，国内在计算机信息技术应用方面与国际制药发达国家相比，仍存在较大的差距。除了由临床研究机构承担的外资企业或合资企业的多中心临床试验外，绝大多数国内企业的药品临床试验仍采用传统的纸质化的资料收集记录和报告方式。某些临床研究机构已经在实施的“电脑化”管理，实际上仍局限于某些具体的环节或部门，很少能实现临床试验数据“信息流”的全面电子化，而且我国目前也尚未出台有关电子记录和电子申报的相关法规。尽管如此，仍然可以确信，药品研究资料的电子化和电子申报将成为我国药品研究的必然趋势。此外，实现“电子化”也有利于对药品研究过程实施更有效的监管并节约监管成本。

临床试验机构的资格认定

药物临床试验机构资格认定 (accreditation of drug clinical trial center) 是指政府主管部门依照法定要求对申请承担药物临床试验的医疗机构所具备的药物临床试验条件, 包括药物临床试验机构的组织机构、研究人员资质、设备设施、管理制度、标准操作规程等通过现场检查进行系统评价, 做出其是否具有承担药物临床试验资格决定的过程。2004 年 2 月 29 日, 国家食品药品监督管理局发布“关于印发《药物临床试验机构资格认定办法 (试行)》的通知”(国食药监安 [2004] 44 号), 并同时颁发了该局与卫生部共同制定的《药物临床试验机构资格认定办法 (试行)》。按照该办法的要求, 我国政府主管部门将自 2004 年 3 月 1 日开始, 开展对全国药物临床试验机构的资格认定, 自 2005 年 3 月 1 日起, 只有通过认定并获得药物临床试验资格的医疗机构才具有承担药物临床试验的资格。

为了方便医疗机构有关人员更好地准备和申报, 本章将就药物临床试验资格认定的准备、申请和审批的有关问题扼要介绍。

19.1 临床试验机构资格认定的法律依据

《药品管理法实施条例》第 30 条规定: “药物临床试验申请经国务院药品监督管理部门批准后, 申报人应当在经依法认定的具有药物临床试验资格的机构中选择该临床试验的机构……”。《药品管理法》第 29 条规定: “药物临床试验机构的资格认定办法由国家药品监督管

理局和卫生部共同制定。”为了贯彻执行《中华人民共和国药品管理法》及《中华人民共和国药品管理法实施条例》，加强药物临床试验的监督管理，确保药物临床试验在具有药物临床试验资格的机构中进行，国家食品药品监督管理局和卫生部共同制定了《药物临床试验机构资格认定办法（试行）》，并实施药物临床试验机构的资格认定。

19.2 临床试验机构资格认定的重要作用

药物临床试验是新药上市前在人体进行的安全性和有效性的科学评价过程。为了保证药物临床试验过程的科学规范，数据准确可靠，并保证受试者的安全和权益，必须严格遵循《药物临床试验质量管理规范》。而实施药物临床试验资格认定是推动我国 GCP 强制实施，提高我国临床研究水平的重要手段。因此，对药物临床试验机构进行资格认定是保证药物临床试验过程规范，结果科学可靠，保护受试者权益并保障其安全的有效手段，亦是保证药物临床研究质量的重要措施。

19.3 获得临床试验机构资格的意义

《药物临床试验资格认定管理办法（试行）》颁发以来，得到了许多医疗机构的响应和支持。各医疗机构（包括原国家药品临床研究基地）纷纷在积极地准备申报。它们进一步完善组织机构，投入资金添置有关设施和仪器设备，委派有关人员参加 GCP 和临床试验技能培训，制订和修订各项规章制度和标准操作规程等。医疗机构及相应专业获得药物临床试验资格的重要意义在于：不仅获得资格后可以承担药物临床试验项目，为人民用药的安全有效做出自己的贡献，而且还会对医疗机构及其研究人员带来以下诸多益处：

19.3.1 提高医院的科研学术水平

开展药物临床试验可以增加开展研究工作的机会。而且，由于药

物临床试验一般是多中心进行的,许多国外公司的项目往往还同时在多个国家开展,因此有利于医疗机构间和国内、外同行间的合作,增加学术交流机会,取人之长,补己之短,从而提升医疗机构的科研学术水平。

19.3.2 促进合理用药,提高医疗水平

如果医疗机构的专业人员参与了一项新药从Ⅰ期到Ⅳ期的临床试验,那么这些专业人员对该药品的从药理、毒理、疗效、安全性到适应症、使用方法的了解和把握应当比该药上市后单纯依靠药品说明书、药品促销宣传得来的信息要更加直接、可靠、全面和准确,因此,必然能够更好地将该药品应用于病人。

19.3.3 有利于开展循证医学研究

近十年来,临床医学正发生着从经验医学的模式向循证医学(evidence-based medicine)模式的转变。药物临床试验是循证医学研究不可或缺的重要组成部分。而且,药物临床试验的GCP管理模式也同样适用于其他以证据为目的的临床试验包括手术治疗、放射治疗、介入性治疗、预防和预后手段、诊断方法等的质量管理。

19.3.4 促进ADR监测和药物警戒学的研究

医疗机构的一项重要任务是开展ADR监测和药物警戒学的研究。成为药物临床试验机构后必然有更多的机会和经费来主动开展这方面的工作,从而促进相关研究水平的提高。

19.4 临床试验机构申报条件

按照《药物临床试验资格认定管理办法(试行)》的要求,申请成为药物临床试验机构的医疗机构必须具备下列条件:

- 取得医疗机构执业许可；
- 申请资格认定的专业应与医疗机构执业许可诊疗科目一致；
- 具有与药物临床试验相适应的设备设施；
- 具有与承担药物临床试验相适应的诊疗技术能力；
- 具有与承担药物临床试验相适应的床位数和受试者人数；
- 具有承担药物临床试验的组织管理机构和人员；
- 具有能够承担药物临床试验的研究人员并经过药物临床试验技术与法规的培训；
- 具有药物临床试验管理制度和标准操作规程；
- 具有防范和处理药物临床试验中突发事件的管理机制和措施。

19.5 临床试验机构资格认定程序

19.5.1 申请

申请资格认定的医疗机构根据所具备的药物临床试验的技术要求及设施条件和专业特长，提交相应的药物临床试验机构及专业的资格认定申请。应填写《药物临床试验机构资格认定申请表》，并报送其他要求的书面文件及电子资料。

19.5.2 初审

首先，申请人所在地省级卫生厅（局）对申报材料须进行初审。初审的内容包括：医疗机构执业许可、医疗机构概况、专业科室和卫生技术人员及其他相关技术能力与设施情况、医疗中受试者受到损害事件的防范和处理预案等。对经初审符合条件的医疗机构，应将其资格认定申报材料移交同级食品药品监督管理局。

然后，省、自治区、直辖市食品药品监督管理局对同级卫生厅（局）移交的资格认定的申报材料进行形式审查。形式审查的内容包括：医疗机构概况、药物临床试验组织管理机构设置与负责人情况、申请资格认定的专业科室及人员情况、申请资格认定的专业科室年平

均门诊诊疗人次和入出院人次、药物临床试验管理制度和标准操作规程的制订情况、研究人员参加药物临床试验技术和相关法规的培训情况、实施药物临床试验的情况（近3年内已完成和正在进行的药物临床试验）、机构主要仪器设备情况等。对经审查符合要求的资格认定申报资料，报国家食品药品监督管理局。

19.5.3 受理

国家食品药品监督管理局对申报资料进行受理审查，做出是否受理的决定，并书面通知申请机构及其所在地省级食品药品监督管理局和卫生厅（局）。

19.5.4 现场检查

对申报资料受理审查符合要求的，国家食品药品监督管理局转其药品认证管理中心，由后者组织检查组对申请机构进行现场检查。检查组一般由3~5名监督管理人员和专家组成。在现场检查过程中，被检查机构应配合检查组工作，保证所提供的资料真实，并指派1名人员协助检查组工作。检查人员应严格按照现场检查程序和《药物临床试验机构资格认定标准》进行现场检查。对检查中发现的问题如实记录，必要时应予以取证。现场检查结束时，检查组应进行评定汇总，做出现场检查综合评定意见。

19.5.5 审核

现场检查结束后，国家食品药品监督管理局药品认证管理中心将检查结果录入药物临床试验资格认定数据库，对现场检查情况进行综合分析评定，提出资格认定的检查意见，报国家食品药品监督管理局。国家食品药品监督管理局会同卫生部对资格认定的检查意见进行审核，并将审核结果书面通知被检查机构及其所在地省级食品药品监督管理局和卫生厅（局）。对资格认定检查确定需要整改的医疗机构，国家食品药品监督管理局发出限期整改通知书。在规定期限内完成整改的医疗机构，可向国家食品药品监督管理局提交整改报告。整改符

合要求的，由国家食品药品监督管理局药品认证管理中心组织检查组再次进行现场检查。

19.5.6 公告

国家食品药品监督管理局对通过资格认定的医疗机构颁发证书并在其网站（www.sfda.gov.cn）上予以公告。

19.6 临床试验机构资格认定标准

《药物临床试验资格认定办法（试行）》的附件 1 至 3 列出了资格认定的具体标准。资格认定标准包括三部分，即对药物临床试验机构的整体要求（附件 1，共 250 分）、对 I 期临床试验研究室的要求（附件 2，共 250 分）和对各临床专业的要求（附件 3，共 250 分）。具体内容请参考本书的附录 VI。

要获得药物临床试验机构资格，申报机构必须首先能够通过对机构的评定标准的要求，同时至少 1 个专业或 I 期临床研究室能够满足对专业评定标准的要求。获得资格认定的每个专业都应当满足对相应临床专业的评定标准的要求。如医疗机构欲获得从事 I 期临床研究的资格，应当申报并通过 I 期临床研究室的评定标准的要求，I 期的分析实验室还要通过对其样品测定的考核。

根据现行政策，申报 I 期临床研究的医疗机构可以单独申报，也可以与药学院或研究单位的临床药理研究室联合申报。后一种情况，申报双方均要接受检查。而且根据其具备的条件情况可能获得开展完整意义上的 I 期临床研究的资格，即可开展药代动力学、生物耐受性试验和生物等效性试验，或仅获得部分资格，仅限开展生物等效性试验。

19.7 临床试验机构的监督管理

药品监督管理部门对已获得资格的药物临床试验机构将实施动态管理，优胜劣汰。具体监督措施包括：

附录 I

药物临床试验质量管理规范

(国家食品药品监督管理局 2003 年 8 月 6 日发布)

第一章 总 则

第一条 为保证药物临床试验过程规范,结果科学可靠,保护受试者的权益并保障其安全,根据《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》,参照国际公认原则,制定本规范。

第二条 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、分析总结报告。

第三条 凡进行各期临床试验、人体生物利用度或生物等效性试验,均须按本规范执行。

第四条 所有以人为对象的研究必须符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》(附录 1),即公正、尊重人格、力求使受试者最大程度地受益和尽可能避免伤害。

第二章 临床试验前的准备与必要条件

第五条 进行药物临床试验必须有充分的科学依据。在进行人体试验前,必须周密考虑该试验的目的及要解决的问题,应权衡对受试者和公众健康预期的受益及风险,预期的受益应超过可能出现的损害。选择临床试验方法必须符合科学和伦理要求。

第六条 临床试验用药品由申办者准备和提供。进行临床试验前,申办者必须提供试验药物的临床前研究资料,包括处方组成、制

造工艺和质量检验结果。所提供的临床前资料必须符合进行相应各期临床试验的要求，同时还应提供试验药物已完成和其他地区正在进行与临床试验有关的有效性和安全性资料。临床试验药物的制备，应当符合《药品生产质量管理规范》。

第七条 药物临床试验机构的设施与条件应满足安全有效地进行临床试验的需要。所有研究者都应具备承担该项临床试验的专业特长、资格和能力，并经过培训。临床试验开始前，研究者和申办者应就试验方案、试验的监查、稽查和标准操作规程以及试验中的职责分工等达成书面协议。

第三章 受试者的权益保障

第八条 在药物临床试验的过程中，必须对受试者的个人权益给予充分的保障，并确保试验的科学性和可靠性。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。伦理委员会与知情同意书是保障受试者权益的主要措施。

第九条 为确保临床试验中受试者的权益，须成立独立的伦理委员会，并向国家食品药品监督管理局备案。伦理委员会应有从事医药相关专业人员、非医药专业人员、法律专家及来自其他单位的人员，至少五人组成，并有不同性别的委员。伦理委员会的组成和工作不应受任何参与试验者的影响。

第十条 试验方案需经伦理委员会审议同意并签署批准意见后方可实施。在试验进行期间，试验方案的任何修改均应经伦理委员会批准；试验中发生严重不良事件，应及时向伦理委员会报告。

第十一条 伦理委员会对临床试验方案的审查意见应在讨论后以投票方式作出决定，参与该临床试验的委员应当回避。因工作需要可邀请非委员的专家出席会议，但不投票。伦理委员会应建立工作程序，所有会议及其决议均应有书面记录，记录保存至临床试验结束后五年。

第十二条 伦理委员会应从保障受试者权益的角度严格按下列各

项审议试验方案：

(一) 研究者的资格、经验、是否有充分的时间参加临床试验，人员配备及设备条件等是否符合试验要求；

(二) 试验方案是否充分考虑了伦理原则，包括研究目的、受试者及其他人员可能遭受的风险和受益及试验设计的科学性；

(三) 受试者入选的方法，向受试者（或其家属、监护人、法定代理人）提供有关本试验的信息资料是否完整易懂，获取知情同意书的方法是否适当；

(四) 受试者因参加临床试验而受到损害甚至发生死亡时，给予的治疗和/或保险措施；

(五) 对试验方案提出的修正意见是否可接受；

(六) 定期审查临床试验进行中受试者的风险程度。

第十三条 伦理委员会接到申请后应及时召开会议，审阅讨论，签发书面意见，并附出席会议的委员名单、专业情况及本人签名。伦理委员会的意见可以是：

(一) 同意；

(二) 作必要的修正后同意；

(三) 不同意；

(四) 终止或暂停已批准的试验。

第十四条 研究者或其指定的代表必须向受试者说明有关临床试验的详细情况：

(一) 受试者参加试验应是自愿的，而且有权在试验的任何阶段随时退出试验而不会遭到歧视或报复，其医疗待遇与权益不会受到影响；

(二) 必须使受试者了解，参加试验及在试验中的个人资料均属保密。必要时，药品监督管理部门、伦理委员会或申办者，按规定可以查阅参加试验的受试者资料；

(三) 试验目的、试验的过程与期限、检查操作、受试者预期可能的受益和风险，告知受试者可能被分配到试验的不同组别；

(四) 必须给受试者充分的时间以便考虑是否愿意参加试验，对

无能力表达同意的受试者，应向其法定代理人提供上述介绍与说明。知情同意过程应采用受试者或法定代理人能理解的语言和文字，试验期间，受试者可随时了解与其有关的信息资料；

（五）如发生与试验相关的损害时，受试者可以获得治疗和相应的补偿。

第十五条 经充分和详细解释试验的情况后获得知情同意书：

（一）由受试者或其法定代理人在知情同意书上签字并注明日期，执行知情同意过程的研究者也需在知情同意书上签署姓名和日期

（二）对无行为能力的受试者，如果伦理委员会原则上同意、研究者认为受试者参加试验符合其本身利益时，则这些病人也可以进入试验，同时应经其法定监护人同意并签名及注明日期

（三）儿童作为受试者，必须征得其法定监护人的知情同意并签署知情同意书，当儿童能做出同意参加研究的决定时，还必须征得其本人同意

（四）在紧急情况下，无法取得本人及其合法代表人的知情同意书，如缺乏已被证实有效的治疗方法，而试验药物有望挽救生命，恢复健康，或减轻病痛，可考虑作为受试者，但需要在试验方案和有关文件中清楚说明接受这些受试者的方法，并事先取得伦理委员会同意

（五）如发现涉及试验药物的重要新资料则必须将知情同意书作书面修改送伦理委员会批准后，再次取得受试者同意。

第四章 试验方案

第十六条 临床试验开始前应制定试验方案，该方案应由研究者与申办者共同商定并签字，报伦理委员会审批后实施。

第十七条 临床试验方案应包括以下内容：

（一）试验题目；

（二）试验目的，试验背景，临床前研究中有临床意义的发现和与该试验有关的临床试验结果、已知对人体的可能危险与受益，及试验药物存在人种差异的可能；

(三) 申办者的名称和地址, 进行试验的场所, 研究者的姓名、资格和地址;

(四) 试验设计的类型, 随机化分组方法及设盲的水平;

(五) 受试者的入选标准, 排除标准和剔除标准, 选择受试者的步骤, 受试者分配的方法;

(六) 根据统计学原理计算要达到试验预期目的所需的病例数;

(七) 试验用药品的剂型、剂量、给药途径、给药方法、给药次数、疗程和有关合并用药的规定, 以及对包装和标签的说明;

(八) 拟进行临床和实验室检查的项目、测定的次数和药代动力学分析等;

(九) 试验用药品的登记与使用记录、递送、分发方式及储藏条件;

(十) 临床观察、随访和保证受试者依从性的措施;

(十一) 中止临床试验的标准, 结束临床试验的规定;

(十二) 疗效评定标准, 包括评定参数的方法、观察时间、记录与分析;

(十三) 受试者的编码、随机数字表及病例报告表的保存手续;

(十四) 不良事件的记录要求和严重不良事件的报告方法、处理措施、随访的方式、时间和转归;

(十五) 试验用药品编码的建立和保存, 揭盲方法和紧急情况下破盲的规定;

(十六) 统计分析计划, 统计分析数据集的定义和选择;

(十七) 数据管理和数据可溯源性的规定;

(十八) 临床试验的质量控制与质量保证;

(十九) 试验相关的伦理学;

(二十) 临床试验预期的进度和完成日期;

(二十一) 试验结束后的随访和医疗措施;

(二十二) 各方承担的职责及其他有关规定;

(二十三) 参考文献。

第十八条 临床试验中, 若确有需要, 可以按规定程序对试验方

案作修正。

第五章 研究者的职责

第十九条 负责临床试验的研究者应具备下列条件：

- (一) 在医疗机构中具有相应专业技术职务任职和行医资格；
- (二) 具有试验方案中所要求的专业知识和经验；
- (三) 对临床试验方法具有丰富经验或者能得到本单位有经验的研究者在学术上的指导；
- (四) 熟悉申办者所提供的与临床试验有关的资料与文献；
- (五) 有权支配参与该项试验的人员和使用该项试验所需的设备。

第二十条 研究者必须详细阅读和了解试验方案的内容，并严格按照方案执行。

第二十一条 研究者应了解并熟悉试验药物的性质、作用、疗效及安全性（包括该药物临床前研究的有关资料），同时也应掌握临床试验进行期间发现的所有与该药物有关的新信息。

第二十二条 研究者必须在有良好医疗设施、实验室设备、人员配备的医疗机构进行临床试验，该机构应具备处理紧急情况的一切设施，以确保受试者的安全。实验室检查结果应准确可靠。

第二十三条 研究者应获得所在医疗机构或主管单位的同意，保证有充分的时间在方案规定的期限内负责和完成临床试验。研究者须向参加临床试验的所有工作人员说明有关试验的资料、规定和职责，确保有足够数量并符合试验方案的受试者进入临床试验。

第二十四条 研究者应向受试者说明经伦理委员会同意的有关试验的详细情况，并取得知情同意书。

第二十五条 研究者负责做出与临床试验相关的医疗决定，保证受试者在试验期间出现不良事件时得到适当的治疗。

第二十六条 研究者有义务采取必要的措施以保障受试者的安全，并记录在案。在临床试验过程中如发生严重不良事件，研究者应立即对受试者采取适当的治疗措施，同时报告药品监督管理部门、卫

生行政部门、申办者和伦理委员会，并在报告上签名及注明日期。

第二十七条 研究者应保证将数据真实、准确、完整、及时、合法地载入病历和病例报告表。

第二十八条 研究者应接受申办者派遣的监查员或稽查员的监查和稽查及药品监督管理部门的稽查和视察，确保临床试验的质量。

第二十九条 研究者应与申办者商定有关临床试验的费用，并在合同中写明。研究者在临床试验过程中，不得向受试者收取试验用药所需的费用。

第三十条 临床试验完成后，研究者必须写出总结报告，签名并注明日期后送申办者。

第三十一条 研究者中止一项临床试验必须通知受试者、申办者、伦理委员会和药品监督管理部门，并阐明理由。

第六章 申办者的职责

第三十二条 申办者负责发起、申请、组织、监查和稽查一项临床试验，并提供试验经费。申办者按国家法律、法规等有关规定，向国家食品药品监督管理局递交临床试验的申请，也可委托合同研究组织执行临床试验中的某些工作和任务。

第三十三条 申办者选择临床试验的机构和研究者，认可其资格及条件以保证试验的完成。

第三十四条 申办者提供研究者手册，其内容包括试验药物的化学、药学、毒理学、药理学和临床的（包括以前的和正在进行的试验）资料和数据。

第三十五条 申办者在获得国家食品药品监督管理局批准并取得伦理委员会批准后方可按方案组织临床试验。

第三十六条 申办者、研究者共同设计临床试验方案，说明在方案实施、数据管理、统计分析、结果报告、发表论文方式等方面职责及分工。签署双方同意的试验方案及合同。

第三十七条 申办者向研究者提供具有易于识别、正确编码并贴

有特殊标签的试验药物、标准品、对照药品或安慰剂，并保证质量合格。试验用药品应按试验方案的需要进行适当包装、保存。申办者应建立试验用药品的管理制度和记录系统。

第三十八条 申办者任命合格的监查员，并为研究者所接受。

第三十九条 申办者应建立对临床试验的质量控制和质量保证系统，可组织对临床试验的稽查以保证质量。

第四十条 申办者应与研究者迅速研究所发生的严重不良事件，采取必要的措施以保证受试者的安全和权益，并及时向药品监督管理部门和卫生行政部门报告，同时向涉及同一药物的临床试验的其他研究者通报。

第四十一条 申办者中止一项临床试验前，须通知研究者、伦理委员会和国家食品药品监督管理局，并述明理由。

第四十二条 申办者负责向国家食品药品监督管理局递交试验的总结报告。

第四十三条 申办者应对参加临床试验的受试者提供保险，对于发生与试验相关的损害或死亡的受试者承担治疗的费用及相应的经济补偿。申办者应向研究者提供法律上与经济上的担保，但由医疗事故所致者除外。

第四十四条 研究者不遵从已批准的方案或有关法规进行临床试验时，申办者应指出以求纠正，如情况严重或坚持不改，则应终止研究者参加临床试验并向药品监督管理部门报告。

第七章 监查员的职责

第四十五条 监查的目的是为了保证临床试验中受试者的权益受到保障，试验记录与报告的数据准确、完整无误，保证试验遵循已批准的方案和有关法规。

第四十六条 监查员是申办者与研究者之间的主要联系人。其人数及访视的次数取决于临床试验的复杂程度和参与试验的医疗机构的数目。监查员应有适当的医学、药学或相关专业学历，并经过必要的

训练,熟悉药品管理有关法规,熟悉有关试验药物的临床前和临床方面的信息以及临床试验方案及其相关的文件。

第四十七条 监查员应遵循标准操作规程,督促临床试验的进行,以保证临床试验按方案执行。具体内容包括:

(一) 在试验前确认试验承担单位已具有适当的条件,包括人员配备与培训情况,实验室设备齐全、运转良好,具备各种与试验有关的检查条件,估计有足够数量的受试者,参与研究人员熟悉试验方案中的要求;

(二) 在试验过程中监查研究者对试验方案的执行情况,确认在试验前取得所有受试者的知情同意书,了解受试者的入选率及试验的进展状况,确认入选的受试者合格;

(三) 确认所有数据的记录与报告正确完整,所有病例报告表填写正确,并与原始资料一致。所有错误或遗漏均已改正或注明,经研究者签名并注明日期。每一受试者的剂量改变、治疗变更、合并用药、间发疾病、失访、检查遗漏等均应确认并记录。核实入选受试者的退出与失访已在病例报告中予以说明;

(四) 确认所有不良事件均记录在案,严重不良事件在规定时间内做出报告并记录在案;

(五) 核实试验用药品按照有关法规进行供应、储藏、分发、收回,并做相应的记录;

(六) 协助研究者进行必要的通知及申请事宜,向申办者报告试验数据和结果;

(七) 应清楚如实记录研究者未能做到的随访、未进行的试验、未做的检查,以及是否对错误、遗漏做出纠正;

(八) 每次访视后作一书面报告递送申办者,报告应说明监查日期、时间、监查员姓名、监查的发现等。

第八章 记录与报告

第四十八条 病历作为临床试验的原始文件,应完整保存。病例

报告表中的数据来自原始文件并与原始文件一致, 试验中的任何观察、检查结果均应及时、准确、完整、规范、真实地记录于病历和正确地填写至病例报告表中, 不得随意更改, 确因填写错误, 作任何更正时应保持原记录清晰可辨, 由更正者签署姓名和时间。

第四十九条 临床试验中各种实验室数据均应记录或将原始报告复印件粘贴在病例报告表上, 在正常范围内的数据也应具体记录。对显著偏离或在临床可接受范围以外的数据须加以核实。检测项目必须注明所采用的计量单位。

第五十条 为保护受试者隐私, 病例报告表上不应出现受试者的姓名。研究者应按受试者的代码确认其身份并记录。

第五十一条 临床试验总结报告内容应与试验方案要求一致, 包括:

- (一) 随机进入各组的实际病例数, 脱落和剔除的病例及其理由;
- (二) 不同组间的基线特征比较, 以确定可比性;
- (三) 对所有疗效评价指标进行统计分析和临床意义分析。统计结果的解释应着重考虑其临床意义;
- (四) 安全性评价应有临床不良事件和实验室指标合理的统计分析, 对严重不良事件应详细描述和评价;
- (五) 多中心试验评价疗效, 应考虑中心间存在的差异及其影响;
- (六) 对试验药物的疗效和安全性以及风险和受益之间的关系做出简要概述和讨论。

第五十二条 临床试验中的资料均须按规定保存(附录2)及管理。研究者应保存临床试验资料至临床试验终止后五年。申办者应保存临床试验资料至试验药物被批准上市后五年。

第九章 数据管理与统计分析

第五十三条 数据管理的目的在于把试验数据迅速、完整、无误地纳入报告, 所有涉及数据管理的各种步骤均需记录在案, 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。

第五十四条 临床试验中受试者分配必须按试验设计确定的随机分配方案进行，每名受试者的处理分组编码应作为盲底由申办者和研究者分别保存。设盲试验应在方案中规定揭盲的条件和执行揭盲的程序，并配有相应处理编码的应急信件。在紧急情况下，允许对个别受试者紧急破盲而了解其所接受的治疗，但必须在病例报告表上说明理由。

第五十五条 临床试验资料的统计分析过程及其结果的表达必须采用规范的统计学方法。临床试验各阶段均需有生物统计学专业人员参与。临床试验方案中需有统计分析计划，并在正式统计分析前加以确认和细化。若需作中期分析，应说明理由及操作规程。对治疗作用的评价应将可信区间与假设检验的结果一并考虑。所选用统计分析数据集需加以说明。对于遗漏、未用或多余的资料须加以说明，临床试验的统计报告必须与临床试验总结报告相符。

第十章 试验用药品的管理

第五十六条 临床试验用药品不得销售。

第五十七条 申办者负责对临床试验用药品作适当的包装与标签，并标明为临床试验专用。在双盲临床试验中，试验药物与对照药品或安慰剂在外形、气味、包装、标签和其他特征上均应一致。

第五十八条 试验用药品的使用记录应包括数量、装运、递送、接受、分配、应用后剩余药物的回收与销毁等方面的信息。

第五十九条 试验用药品的使用由研究者负责，研究者必须保证所有试验用药品仅用于该临床试验的受试者，其剂量与用法应遵照试验方案，剩余的试验用药品退回申办者，上述过程需由专人负责并记录在案，试验用药品须有专人管理。研究者不得把试验用药品转交任何非临床试验参加者。

第六十条 试验用药品的供给、使用、储藏及剩余药物的处理过程应接受相关人员的检查。

第十一章 质量保证

第六十一条 申办者及研究者均应履行各自职责，并严格遵循临床试验方案，采用标准操作规程，以保证临床试验的质量控制和质量保证系统的实施。

第六十二条 临床试验中有关所有观察结果和发现都应加以核实，在数据处理的每一阶段必须进行质量控制，以保证数据完整、准确、真实、可靠。

第六十三条 药品监督管理部门、申办者可委托稽查人员对临床试验相关活动和文件进行系统性检查，以评价试验是否按照试验方案、标准操作规程以及相关法规要求进行，试验数据是否及时、真实、准确、完整地记录。稽查应由不直接涉及该临床试验的人员执行。

第六十四条 药品监督管理部门应对研究者与申办者在实施试验中各自的任务与执行状况进行视察。参加临床试验的医疗机构和实验室的有关资料及文件（包括病历）均应接受药品监督管理部门的视察。

第十二章 多中心试验

第六十五条 多中心试验是由多位研究者按同一试验方案在不同地点和单位同时进行的临床试验。各中心同期开始与结束试验。多中心试验由一位主要研究者总负责，并作为临床试验各中心间的协调研究者。

第六十六条 多中心试验的计划和组织实施要考虑以下各点：

（一）试验方案由各中心的主要研究者与申办者共同讨论认定，伦理委员会批准后执行；

（二）在临床试验开始时及进行的中期应组织研究者会议；

（三）各中心同期进行临床试验；

(四) 各中心临床试验样本大小及中心间的分配应符合统计分析的要求;

(五) 保证在不同中心以相同程序管理试验用药品, 包括分发和储藏;

(六) 根据同一试验方案培训参加该试验的研究者;

(七) 建立标准化的评价方法, 试验中所采用的实验室和临床评价方法均应有统一的质量控制, 实验室检查也可由中心实验室进行;

(八) 数据资料应集中管理与分析, 应建立数据传递、管理、核查与查询程序;

(九) 保证各试验中心研究者遵从试验方案, 包括在违背方案时终止其参加试验。

第六十七条 多中心试验应当根据参加试验的中心数目和试验的要求, 以及对试验用药品的了解程度建立管理系统, 协调研究者负责整个试验的实施。

第十三章 附 则

第六十八条 本规范下列用语的含义是:

临床试验 (clinical trial), 指任何在人体 (病人或健康志愿者) 进行药物的系统性研究, 以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄, 目的是确定试验药物的疗效与安全性。

试验方案 (protocol), 叙述试验的背景、理论基础和目的, 试验设计、方法和组织, 包括统计学考虑、试验执行和完成的条件。方案必须由参加试验的主要研究者、研究机构和申办者签章并注明日期。

研究者手册 (investigator's brochure), 是有关试验药物在进行人体研究时已有的临床与非临床研究资料。

知情同意 (informed consent), 指向受试者告知一项试验的各方面情况后, 受试者自愿确认其同意参加该项临床试验的过程, 须以签

名和注明日期的知情同意书作为文件证明。

知情同意书 (informed Consent form) 是每位受试者表示自愿参加某一试验的文件证明。研究者需向受试者说明试验性质、试验目的、可能的受益和风险、可供选用的其他治疗方法以及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等,使受试者充分了解后表达其同意。

伦理委员会 (ethics committee), 由医学专业人员、法律专家及非医务人员组成的独立组织,其职责为核查临床试验方案及附件是否合乎道德,并为之提供公众保证,确保受试者的安全、健康和权益受到保护。该委员会的组成和一切活动不应受临床试验组织和实施者的干扰或影响。

研究者 (investigator), 实施临床试验并对临床试验的质量及受试者安全和权益的负责人。研究者必须经过资格审查,具有临床试验的专业特长、资格和能力。

协调研究者 (coordinating investigator), 在多中心临床试验中负责协调参加各中心研究者工作的一名研究者。

申办者 (sponsor), 发起一项临床试验,并对该试验的启动、管理、财务和监查负责的公司、机构或组织。

监查员 (monitor), 由申办者任命并对申办者负责的具备相关知识的人员,其任务是监查和报告试验的进行情况和核实数据。

稽查 (audit), 指由不直接涉及试验的人员所进行的一种系统性检查,以评价试验的实施、数据的记录和分析是否与试验方案、标准操作规程以及药物临床试验相关法规要求相符。

视察 (inspection), 药品监督管理部门对一项临床试验的有关文件、设施、记录和其他方面进行官方审阅,视察可以在试验单位、申办者所在地或合同研究组织所在地进行。

病例报告表 (case report form, CRF), 指按试验方案所规定设计的一种文件,用以记录每一名受试者在试验过程中的数据。

试验用药品 (investigational product), 用于临床试验中的试验药物、对照药品或安慰剂。

不良事件 (adverse event), 病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件, 但并不一定与治疗有因果关系。

严重不良事件 (serious adverse event), 临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。

标准操作规程 (standard operating procedure, SOP), 为有效地实施和完成某一临床试验中每项工作所拟定的标准和详细的书面规程。

设盲 (blinding/masking), 临床试验中使一方或多方不知道受试者治疗分配的程序。单盲指受试者不知, 双盲指受试者、研究者、监查员或数据分析者均不知治疗分配。

合同研究组织 (contract research organization, CRO), 一种学术性或商业性的科学机构。申办者可委托其执行临床试验中的某些工作和任务, 此种委托必须做出书面规定。

第六十九条 本规范由国家食品药品监督管理局负责解释。

第七十条 本规范自 2003 年 9 月 1 日起施行, 原国家药品监督管理局 1999 年 9 月 1 日发布的《药品临床试验管理规范》同时废止。

附录 1 赫尔辛基宣言 (略)

附录 2 临床试验保存文件

临床试验保存文件		研究者	申办者
一、临床试验准备阶段			
1	研究者手册	保存	保存
2	试验方案及其修正案 (已签名)	保存原件	保存
3	病历报告表 (样表)	保存	保存
4	知情同意书	保存原件	保存
5	财务规定	保存	保存

续表

临床试验保存文件		研究者	申办者
6	多方协议（已签名）（研究者、申办者、合同研究组织）	保存	保存
7	伦理委员会批件	保存原件	保存
8	伦理委员会成员表	保存原件	保存
9	临床试验申请书		保存原件
10	临床前实验室资料		保存原件
11	国家药品监督管理局批件	保存	保存原件
12	研究者履历及相关文件	保存	保存原件
13	临床试验有关的实验室监测正常值范围	保存	保存
14	医学或实验室操作的质控证明	保存原件	
15	试验用药品的标签		保存原件
16	试验用药品与试验相关物资的运货单	保存	保存
17	试验用药品的药检证明		保存原件
18	设盲试验的破盲规程		保存原件
19	总随机表		保存原件
20	监查报告		保存原件
二、临床试验开展阶段			
21	研究者手册更新件	保存	保存
22	其他文件（方案、病例报告表、知情同意书、书面情况通知）的更新	保存	保存
23	新研究者简历	保存	保存原件
24	医学、实验室检查、操作的正常值范围更新	保存	保存
25	试验用药品与试验相关物资的运货单	保存	保存
26	新批号试验用药的药检证明		保存原件
27	监查员访视报告		保存原件

续表

临床试验保存文件		研究者	申办者
28	已签名的知情同意书	保存原件	保存
29	原始医疗文件	保存原件	
30	病例报告表（已填写、签名、注明日期）	保存原件	保存副本
31	研究者致申办者的严重不良事件报告	保存原件	保存
32	申办者致药品监督管理局、伦理委员会的未预期的严重不良反应报告	保存	保存原件
33	中期或年度报告	保存	保存
34	受试者鉴认代码表	保存原件	
35	受试者筛选表与入选表	保存	保存
36	试验用药登记表	保存	保存
37	研究者签名样张	保存	保存
三、临床试验完成后			
38	试验用药销毁证明	保存	保存
39	完成试验受试者编码目录	保存	保存
40	稽查证明文件		保存原件
41	最终监查报告		保存原件
42	治疗分配与破盲证明		保存原件
43	试验完成报告（致伦理委员会、国家药品监督管理局）		保存原件
44	总结报告	保存	保存原件

附录 II

ICH 三方协调指导原则 E6. ICH GCP 指导原则

临床试验管理规范（GCP）是一种针对涉及人类受试者的临床试验的设计、实施、记录及报告而制定的国际性道德和科学质量标准。依从此标准提供公众保证，使试验受试者的权益、安全及健康得到保护。此标准与《赫尔辛基宣言》的原则一致，并保障了试验资料的可信性。

本 ICH GCP 指南的目的是为欧盟、日本及美国提供统一的标准，以便于这些地区的管理当局能相互接受临床资料。

本指南是在参考过欧盟、日本、美国以及澳大利亚、加拿大、北欧国家和世界卫生组织现行的临床试验管理规范后而形成的。

在产生拟提交给管理当局的临床试验资料时，应遵从本指南。

本指南所制订的原则也适用于其他涉及人类受试者安全与健康的临床研究

1. 术语

1.1 药品不良反应（ADR）

对于仍处于上市前临床研究的新医药产品或其新用法，尤其在其治疗剂量尚未建立以前，所有与药物任何剂量有关的有害或不期望的反应，均应认作为药品不良反应。“药品不良反应”一词意为一种医药产品与一种不良事件之间存在因果关系，或至少有一种合理的存在这种关系的可能性，即不能排除这种关系。

对于已上市的医药产品，药品不良反应是指用正常成人剂量作预防、诊断及治疗疾病或调节人体生理功能时发生的有害或不期望的药物反应（参见 ICH 指南临床安全性数据管理：快速报告的定义及标准）。

1.2 不良事件（AE）

任何发生于应用一种药品的患者或临床研究受试者的，但与此种

治疗不一定有因果关系的不适医学事件都称作不良事件。因此，一个不良事件可以是任何无益或不期望的但在时间上可与医药产品（试验用药品）的应用有联系的体征（包括一种异常实验室结果）、症状或疾病，而不论与该医药产品（试验用药品）是否相关（参见 ICH 指南临床安全性数据管理：快速报告的定义及标准）。

1.3 增补（试验方案）

参见试验方案增补。

1.4 现行管理法规

指任何阐述执行试验用药品临床试验的法律、法规。

1.5 批准（机构审查委员会）

指机构审查委员会做出的肯定决定，即一项临床试验已被审阅且可以在机构审查委员研究机构、GCP 和现行管理法规的约束下在研究机构所在处进行。

1.6 稽查

指对试验相关活动及文件进行的系统的和独立的检查，以确定被评估试验的相关活动是否被执行和试验数据是否按照试验方案、申办者标准操作规程（SOPs）、GCP 及现行管理法规。

1.7 稽查证明

指由稽查人员确认稽查已完成的声明。

1.8 稽查报告

指由申办者的稽查人员提供的对稽查结果的书面评估。

1.9 稽查轨迹

指允许重构事件过程的文件。

1.10 设盲

指使参与试验的单方或多方（受试者、研究者、监查员等）对治疗分配保持未知的程序。单盲通常是指受试者对试验治疗未知；而双盲是指受试者、研究者、监查员，甚至在某些研究中数据分析员对治疗分配均保持未知。

1.11 病例报告表（CRF）

指印刷的、光学的或电子的文件，用来记录须向申办者报告的、

试验方案中所要求每位受试者的全部试验资料。

1.12 临床试验或研究

指任何涉及人类受试者的试图发现或证实试验用药品临床、药理和/或其他药效学方面的作用和/或确定试验用药品的不良反应和/或确定试验用药品的安全性和/或有效性而对其吸收、分布、代谢及排泄进行的研究。临床试验和临床研究为同义词。

1.13 临床试验或研究报告

指一份对涉及任何治疗、预防或诊断药物在人类受试者中所进行的试验或研究的书面描述，它将临床和统计的描述、表达及分析完整地综合为一份报告（参见 ICH 指南：临床试验报告的结构与内容）。

1.14 对照品（产品）

指在临床试验中用作参照对比的一种试验用药品或已上市的产品（例如，活性对照）或安慰剂。

1.15 依从性（有关试验的）

指对所有与试验有关的要求、GCP 及现行管理法规的遵从。

1.16 保密

指防止将申办者的专利资料或受试者的身份泄露给其他未被授权人员。

1.17 合同

指一份由参与试验的双方或多方签署并注明日期的规定了各方在任务、责任和财务（如可能）方面的代表权、分工等安排的书面协议。试验方案可以作为合同的基础。

1.18 协调委员会

指由申办者组织的协调执行一项多中心试验的委员会。

1.19 协调研究者

指被指定负责协调参加一项多中心试验的各中心研究者工作的一名研究者。

1.20 合同研究组织（CRO）

指由申办者签约授权可行使一项或多项与申办者试验有关的职责及职能的个人或组织（商业性的、学术性的或其他）。

1.21 直接查阅

指允许对那些对于临床试验评估有重要意义的任何记录和报告进行直接检查、分析、证实和复制。任何进行直接查阅的一方（例如，国内和国外的管理当局、申办者的监查员和稽查员），均应根据现行管理法规采取合理的预防措施来保证受试者身份和申办者的专利资料不被泄露。

1.22 文件

指所有描述或记录试验的方法、实施和/或结果以及影响试验的因素及所采取行动的任何形式的记录（包括但不限于书面、电、磁、光学记录以及扫描图、X 线和心电图）。

1.23 必需文件

指可分别地和综合地对研究的执行情况及所产生的数据的质量进行评估的文件（参见 8. 实施临床试验的必需文件）。

1.24 临床试验管理规范（GCP）

指临床试验的设计、实施、执行、监查、稽查、记录、分析和报告的标准，为试验数据和结果的可信性和准确性提供保证，并保护试验受试者的权益、完整性及保密性。

1.25 独立资料监查委员会（IDMC）

亦称资料 and 安全性监查委员会、监查委员会、资料监查委员会。指一个由申办者建立的独立的资料监查委员会，在一项临床试验中定期评定试验进程、安全性资料、主要疗效，并向申办者建议是否继续、调整或终止该试验。

1.26 公正见证人

指一位与临床试验无关，不会受到试验参加者不公正影响的，因受试者或受试者的合法代表均无阅读能力而参与知情同意过程，并向受试者宣读知情同意书及其他书面资料的人。

1.27 独立伦理委员（IEC）

指一个由医学或科学专业人员及非医学或非科学人员共同组成的独立实体（一个机构性的、地区的、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、设备及获得并签署受

试者知情同意书的方法和试验资料进行审阅、批准或提出建议来确认试验所涉及的人类受试者的权益、安全性和健康得到保护，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、职能、运作及管理规定各国可以不同，但应允许独立伦理委员会依据本指南中阐述的 GCP 规定行使职责。

1.28 知情同意

指受试者在被告知所有可能影响其参加试验的决定的相关信息后，自愿肯定愿意参加试验的意愿的过程。知情同意将通过由受试者签署并注明日期的书面知情同意书来提供文件证明。

1.29 视察

指管理当局对被当局认为与试验相关的，存于试验单位、申办者和/或合同研究组织（CRO）的设施内或其他管理当局认为合适的机构处的文件、设备、记录和其他资源进行官方审查的行为。

1.30 机构（医学）

指任何实施临床试验的公共的或私人的实体、机构、医院或牙科诊所。

1.31 机构审查委员会（IRB）

指一个由医学或科学及非医学或非科学人员共同组成的独立实体，其职责是通过对试验方案及其增补、获得并签署受试者知情同意的方法和其他资料进行审阅和批准，并保持持续审查来保证试验所涉及的人类受试者的权益、安全性和健康受到保护。

1.32 临床试验或研究中期报告

指在临床试验过程中根据阶段性结果分析所做出的评估报告。

1.33 试验用药品

指在临床试验中被检测或被用作参照物的一种含有活性成分的药物剂型或安慰剂。包括已批准上市的产品，但其用法或包装与已批准形式不同（剂型或外包装），或用于未批准的适应症，或用来获得对已批准用法更多的资料。

1.34 研究者

指一位在试验单位负责实施临床试验的人员。如一项试验是在试验单位由一组人员实施,研究者则为该组人员的负责的领导人,亦可称为主要研究者(亦可参见协作研究者部分)。

1.35 研究者或机构

指一种表达方式,意为“由现行管理法规要求的研究者和/或机构”。

1.36 研究者手册

指一本试验用药品临床与非临床资料的汇编,与该试验用药品在人类受试者中的研究相关(参见 7. 研究者手册)。

1.37 合法代表

指一名个人、法人或其他团体,在现行法律授权下代表一名受试者同意该受试者的临床试验。

1.38 监查

指监督和检查一项临床试验进展的过程,以确保临床试验的实施、记录和报告符合试验方案、标准操作规程(SOPs)、药品临床试验管理规范(GCP)和现行管理法规的行为。

1.39 监查报告

监查员在每次随访试验单位和/或进行了与试验有关的联络后,根据 SOPs 向申办者提交的一份书面报告。

1.40 多中心试验

指根据同一试验方案在一个以上的试验单位,亦即由一个以上研究者实施临床试验。

1.41 非临床研究

指不由人类受试者完成的生物医学研究。

1.42 意见(与独立伦理委员会相关的)

指独立伦理委员会提供的裁决和/或建议。

1.43 原始医疗记录

参见原始文件。

1.44 试验方案

指一份描述一项试验的目的、设计、方法学、统计学考虑和组织

的文件。试验方案通常亦给出试验的背景和理论依据，但此部分可由试验方案的参考文件提供。本册 ICH GCP 指南中，该词系指试验方案及其增补。

1.45 试验方案增补

指对一项试验方案中的变更或对试验方案进行正式说明的一份书面描述。

1.46 质量保证 (QA)

指一类有计划的、系统的行动，其建立是为了确保试验的执行和数据的产生、文件注明（记录）的提供及报告符合 GCP 和现行管理法规要求。

1.47 质量控制 (QC)

指在质量保证系统范围内执行的操作技术和活动，为了保证与试验相关的活动的质量已经符合要求。

1.48 随机化

指以概率论确定的方法将受试者分配入治疗组或对照组以减少偏差的过程。

1.49 管理当局

指具有管理权的实体。在 ICH GCP 指南中，管理当局一词包括有权审阅报送的临床资料和执行稽查者（参见 1.29）。这些实体有时也称为主管当局。

1.50 严重不良事件 (SAE) 或严重药品不良反应 (SADR)

指任何药物剂量下发生的未预期的医疗事件，包括：

- 死亡；
- 危及生命；
- 需要住院治疗或延长住院时间；
- 导致永久或严重残疾或丧失能力；
- 先天畸形或出生后缺陷。

（参见 ICH 指南安全性数据管理：快速报告的定义和标准）

1.51 原始数据

指临床试验的原始记录及其核实过的复印件中的有关临床发现、

观察和其他试验相关活动的全部信息，为重构和评估该试验所需。原始数据包含在原始文件（原始记录或核实过的复印件）内。

1.52 原始文件

指原始的文件、数据和记录（例如，医院记录、临床及办公室图表、实验室记录、备忘录、受试者日记及供评估用核对表、药房发药记录、自动仪器记录的数据、经核实而视为准确副本的复印件或誊抄件、缩微胶片、照相负片、微缩胶卷、磁性媒体、X线片、受试者档案以及保存于参与试验的药房、实验室和医疗技术部门中的记录）。

1.53 申办者

指负责启动、管理和/或资助一项临床试验的个人、公司、机构或组织。

1.54 申办-研究者

指单独或与其他人合作同时负责启动和实施临床试验的个人，在其直接指导下将试验用药品分配分发和应用于受试者。此术语不包括除个体外的其他组织（例如它不包括一个公司或一个代理机构）。申办-研究者同时兼负申办者和研究者的责任。

1.55 标准操作规程（SOPs）

指为使一项特定职责的完成具有统一性而制定的详细的书面说明。

1.56 协作研究者

指在研究单位内，由研究者指定并监督的临床试验组中执行重要试验相关程序和/或做出重要试验相关决定的任何人员（例如助理、住院医师、研究人员）（参见“研究者”）。

1.57 受试者或试验受试者

指参加临床试验的个人，无论其在试验中是接受试验用药品还是作为对照。

1.58 受试者识别代码

由研究者分配给每位试验受试者的独特的识别号码，用来在研究者报告不良事件和/或其他试验相关数据时代替受试者姓名，以保护受试者身份。

1.59 试验单位

指实际实施试验相关活动的场所。

1.60 非预期的药品不良反应

指一种性质或严重程度与现有产品资料（例如，未批准试验用药品的研究者手册，已批准产品的产品说明书或产品特征摘要）不符的不良反应（参见 ICH 指南中临床安全性数据管理：快速报告的定义和标准）。

1.61 易受影响的受试者

指那些参加临床试验的意愿不正当的，不论有无理由期望通过参加试验而得到益处，惧怕因拒绝参加试验而受到等级组织内高级成员报复影响的个体。例如等级组织团体中的成员，如医学、药学、牙科及护理学生，下级的医院及实验室人员，制药企业雇员，武装部队成员和被拘留人员。其他易受影响的受试者包括不能治愈疾病的患者、福利院居住者、失业或穷困人员、急诊病人、少数民族、无家可归者、流浪者、难民、年幼者以及那些没有能力给出知情同意的人。

1.62 健康（对于试验受试者）

指参与临床试验的受试者的身心完整性。

2. ICH GCP 原则

2.1 临床试验的实施应依据源于《赫尔辛基宣言》中的伦理原则，同时应符合临床试验管理规范（GCP）及现行管理法规。

2.2 在试验开始前，应权衡可预见的风险和不便，并比较每名试验受试者的风险和社会预计获得的受益。临床试验只有在预期的益处大于风险时才能予以启动和继续。

2.3 受试者的权益、安全和健康应是首要的考虑，并应胜过科学及社会的利益。

2.4 一种试验用药品应有充足的临床及非临床资料来支持其提出的临床试验。

2.5 临床试验应具有良好的科学性，并应在试验方案中明确、详细地描述。

2.6 临床试验的实施应与已被机构审查委员会或独立伦理委员

会给予批准或同意的试验方案相一致。

2.7 给予受试者医疗保障, 以及为受试者做出医疗决定是合格的医生或牙医的责任。

2.8 每位参与实施试验的人员均应在教育、培训和经验方面具有资格来完成其任务。

2.9 应在每位受试者参加试验前获得其自愿给出的知情同意。

2.10 全部临床试验资料应以能确保其被准确报告、解释及核对的方式来记录、处理和保存。

2.11 应对可识别受试者的保密性记录进行保护, 并遵从现行管理法规中有关隐私权及保密性的规则。

2.12 试验用药品应依据现行的药品生产质量管理规范 (GMP) 进行生产、管理和保存。应根据被批准的试验方案使用试验用药品。

2.13 确保试验各方面质量的程序体系应予实施。

3. 机构审查委员会或独立伦理委员会

3.1 职责

3.1.1 一个机构审查委员会或独立伦理委员会应保障全部试验受试者的权益、安全和健康。尤其应当重视有易受影响受试者参与的试验。

3.1.2 机构审查委员会或独立伦理委员会应获得以下文件:

试验方案或增补、书面知情同意书以及研究者将在试验中使用的知情同意书的更新件、受试者入选程序 (例如广告)、提供给受试者的书面资料、研究者手册、现有的安全性资料、有关对受试者给予酬劳及补偿的资料、研究者最新简历及/或其他证明其资格的文件以及其他机构审查委员会或独立伦理委员会可能需用以履行其职责的任何文件。

机构审查委员会或独立伦理委员会应在适宜的时限内完成对试验的审阅并给出书面意见, 按以下内容清楚地标明试验名称、已审阅的文件及日期。

- 批准或同意。
- 在获得批准或同意前所需的修改。

- 否决或反对意见。
- 终止或暂停原先的批准或同意。

3.1.3 机构审查委员会或独立伦理委员会应通过审阅提供文件证明的最新简历及/或其他机构审查委员会或独立伦理委员会所要求的相关文件来考虑拟议中的试验的研究者的资格。

3.1.4 机构审查委员会或独立伦理委员会应根据试验对人类受试者的危害程度，对每项进行中的试验保持定期的审查，且每年至少1次。

3.1.5 如经机构审查委员会或独立伦理委员会判定有必要，机构审查委员会或独立伦理委员会可能会要求提供给受试者除4.8.10以外的更多的信息，以确保试验中受试者的权益、安全及/或健康得到保护。

3.1.6 当一项非治疗性试验获得了受试者合法代表的同意而将进行时（参见4.8.12、4.8.14），机构审查委员会或独立伦理委员会应确定该试验的试验方案和/或其他文件是否已充分阐明其相关的伦理学方面的考虑，并符合现行管理法规中有关该类试验的要求。

3.1.7 如试验方案指明试验不可能事先获得受试者或受试者合法代表的同意（参见4.8.15），机构审查委员会或独立伦理委员会应确定试验方案和/或其他文件已合适地述及有关伦理方面的考虑并符合现行管理法规中有关该类试验的要求（例如在紧急情况下）。

3.1.8 机构审查委员会或独立伦理委员会应审阅对受试者的支付款额及方式，以确信既不强迫受试者也不对其施加过分的影响。酬金应按比例支付一名受试者，而不完全以受试者完成试验为条件。

3.1.9 机构审查委员会或独立伦理委员会应确保有关对受试者进行支付的信息包括方式、金额及付款时间表已包含在知情同意书或其他提供给受试者的书面资料中，应详细注明按比例付款的方式。

3.2 组成、职能及运作

3.2.1 机构审查委员会或独立伦理委员会应由一合理数量的人员组成。这些人员集体上有资格和经验对提议的试验的科学、医学方面及伦理性进行审阅和评估。建议机构审查委员会或独立伦理委员会

应包括:

- (1) 至少 5 名成员。
- (2) 至少 1 名成员的主要兴趣领域为非科学领域。
- (3) 至少 1 名成员应独立于研究机构或试验单位之外。

只有那些与该试验研究者和申办者无关的机构审查委员会或独立伦理委员会成员才能表决或提出对试验相关的问题的意见。

应保留机构审查委员会或独立伦理委员会成员名单及其资格表格。

3.2.2 机构审查委员会或独立伦理委员会应根据书面操作规程执行其功能,应保证其活动及会议记录,同时应遵从 GCP 及现行管理法规的要求。

3.2.3 机构审查委员会或独立伦理委员会应在至少有其书面操作规程中规定的法定人数到场的正式会议上做出其决定。

3.2.4 只有参加审阅和讨论的机构审查委员会或独立伦理委员会成员才可表决或提出意见和/或建议。

3.2.5 研究者可提供试验各方面的资料,但不应参与机构审查委员会或独立伦理委员会的讨论或机构审查委员会或独立伦理委员会的表决或意见。

3.2.6 机构审查委员会或独立伦理委员会可邀请在特殊领域有专长的非成员人士协助。

3.3 程序

机构审查委员会或独立伦理委员会应建立书面文件述明其工作程序并遵从此程序,该程序应包括以下内容。

- 3.3.1 决定其组成(成员姓名和资格)及其应有的权限。
- 3.3.2 安排、通知其成员并召开会议。
- 3.3.3 实施对试验的初次审评和持续的审评。
- 3.3.4 确定适当的持续审评的频率。

3.3.5 对已获批准或同意的试验在执行过程中所做的少量修改,机构审查委员会或独立伦理委员会应根据现行管理法规提供快速审阅和批准或同意。

3.3.6 指明在机构审查委员会或独立伦理委员会发出书面批准或同意之前，不可入选任何受试者。

3.3.7 指明如未事先获得机构审查委员会或独立伦理委员会对适当的方案增补的书面批准或同意，不允许偏离及修改试验方案，除非为了消除对受试者的紧急危害或改变仅涉及试验的后勤或管理方面（例如更换监查员、电话号码等）（参见 4.5.2）。

3.3.8 指明下列情况下，研究者应立即报告机构审查委员会或独立伦理委员会。

(1) 为消除对受试者的紧急危害而偏离或修改试验方案（参见 3.3.7、4.5.2、4.5.4）。

(2) 增加受试者危险性或明显影响试验进行的改变。

(3) 所有严重和非预期的药品不良反应。

(4) 可能对患者的安全性或试验的进行产生不良影响的新资料。

3.3.9 确保机构审查委员会或独立伦理委员会立即书面通知研究者或研究机构下列有关情况。

(1) 其与试验相关的决定或意见。

(2) 该决定或意见的理由。

(3) 申请其做出决定或意见的程序。

3.4 记录

机构审查委员会或独立伦理委员会应保存全部试验相关记录（如：书面程序、成员名单成员职务和所属机构名单、呈送文件、会议纪要及来往书信）到试验完成后至少 3 年，并在管理当局要求时可以取得。

研究者、申办者及管理当局可向机构审查委员会或独立伦理委员会要求提供其书面运作程序和成员名单。

4. 研究者

4.1 研究者资格及认可

4.1.1 研究者应具有相关学历、培训和经历的资格以承担正当实施临床试验的责任，应具备现行管理法规中明确的一切资格，且应根据申办者、机构审查委员会或独立伦理委员会和/或管理当局的要

求提供证明这些资格的最新简历和/或其他相关文件。

4.1.2 通过参阅试验方案、现行的研究者手册、产品信息和其他申办者提供的信息资料,研究者应充分了解相关试验用药品的正确使用方法。

4.1.3 研究者须熟知且遵从 GCP 及现行管理法规。

4.1.4 研究者或研究机构应当允许申办者对试验进行监督和稽查,以及有关管理当局的视察。

4.1.5 研究者应保留一份研究者将大部分试验相关职责相转托的具备适当资格的人员的名单。

4.2 足够的资源

4.2.1 研究者应能证明(如根据回顾性资料)在协定的人组期限内入组足够数量合格受试者的可能性。

4.2.2 研究者应保证有足够的时间在协定的试验期限内正确实施并完成试验。

4.2.3 研究者应拥有足够的合格人员及适当的设施,以保证在预定期限内正确、安全地实施试验。

4.2.4 研究者应确保所有协助完成试验的人员充分了解试验方案,试验药品和其在试验中的相关职责及职能。

4.3 受试者的医疗

4.3.1 一名合格的医师(有时为牙科医师),作为试验的研究者或协作者,应对所有试验相关的医疗(或牙科)决策负责。

4.3.2 在受试者参加试验期间及其后,研究者或研究机构应确保为受试者发生的任何不良事件(包括试验相关的有临床意义的实验室检查值)提供适当的医疗。当研究者研究机构获悉对间发疾病需进行医疗时,应告知受试者。

4.3.3 如受试者有初级保健医师,且受试者同意时,建议研究者将受试者参加试验的情况告知其初级保健医师。

4.3.4 尽管受试者对提前退出试验无须提供其理由,但研究者应在充分尊重受试者权益的同时,尽量确定其可能的原因。

4.4 与机构审查委员会或独立伦理委员会沟通

4.4.1 试验开始前,研究者或研究机构应获得机构审查委员会或独立伦理委员会有关试验方案、书面知情同意书、最新同意书、受试者招募程序(如广告)和其他任何提交给受试者的书面资料的书面和注明日期的批准或同意书。

4.4.2 研究者或研究机构应将现行的研究者手册的副本提交机构审查委员会或独立伦理委员会,作为书面申请文件的一部分。如试验期间研究者手册被更新,则研究者/或究机构应将更新后的研究手册副本提供给机构审查委员会或独立伦理委员会。

4.4.3 试验期间,研究者或研究机构应向机构审查委员会或独立伦理委员会提供有需要审阅的文件。

4.5 遵从试验方案

4.5.1 研究者或研究机构应遵从试验方案实施临床试验,该方案已获得申办者同意需要时应获得管理当局许可,且获得机构审查委员会或独立伦理委员会的批准或同意。研究者或研究机构和申办者应签署试验方案,或签署其他替代性合同以确认。

4.5.2 在未就修改试验方案征得申办者同意,且事先未经机构审查委员会或独立伦理委员会审查和获得书面批准或赞同情况下,研究者不应偏离或改变试验方案,除非需要排除对受试者的紧急危害,或这些改变仅涉及试验后勤或管理方面(如更换监查员、变更电话号码)。

4.5.3 研究者或研究者任命的人员应提供文件记录任何对已批准试验方案的偏离并作解释。

4.5.4 为排除对试验受试者即刻危险,研究者可偏离或修改试验方案,而无需获得机构审查委员会或独立伦理委员会的批准或同意。一旦可能,应尽快将偏离或改变试验方案的情况及原因,以及必要时推荐的试验方案增补方案提交:

- (1) 机构审查委员会或独立伦理委员会审阅和批准或同意。
- (2) 申办者达成共识。
- (3) 管理当局。

4.6 试验用药品

4.6.1 在试验单位的试验用药品计数的责任归于研究者或研究机构。

4.6.2 当允许或需要时,研究者或研究机构可或应指派一名合格药师或其他合格人员,在研究者或研究机构的监督下负责试验单位试验用药品的计数。

4.6.3 研究者或研究机构或其指定的药师或其他合格人员应保存有关试验有只发到试验单位,试验单位保管清单、每一受试者使用情况以及未用产品返还申办者或其处理方法的记录。这些记录应包括日期、数量、批号或序号、失效期(如适用)以及分配给该试验用药品与试验受试者的专用识别码。研究者应详细记录向受试者提供试验方案中规定的剂量并妥善处理申办者提供的所有试验用药品的情况并保留这些记录。

4.6.4 应按申办者所指明(详见 5.1.3.2 和 5.1.4.3)的并符合现行管理法规的要求储存试验用药品。

4.6.5 研究者应保证试验用药品只能按照已批准的试验方案使用。

4.6.6 研究者或由研究者或研究机构指派的人员应向每一位受试者解释试验用药品的正确用法,并在试验期间定期检查每一位受试者是否按要求正确使用。

4.7 随机化程序及破盲

研究者应遵循试验随机化程序,并确保仅在试验方案规定的特殊情形下方可破盲。如果为设盲试验,研究者应立即记录任何有关试验用药品的提前破盲情况,并向申办者作相应解释(如意外破盲、因严重不良事件而破盲)。

4.8 试验受试者的知情同意

4.8.1 在获得并提供文件证明知情同意时,研究者应遵守现行管理法规,且应符合 GCP 及与源自《赫尔辛基宣言》的伦理学原则。试验开始前,研究者应获得机构审查委员会或独立伦理委员会关于书面知情同意书和提供给受试者的其他任何书面资料的书面批准或同意意见。

4.8.2 当得到可能对受试者是否同意参加试验产生影响的新的信息时，应修改书面知情同意书和其他任何提供给受试者的书面资料。任何修改过的书面知情同意书和书面资料应事先获得机构审查委员会或独立伦理委员会的批准或同意后方可使用。如果新信息有可能影响受试者是否愿意继续参加试验的决定，则应及时通知受试者其合法代表，有关上述信息的通知情况应记录在案。

4.8.3 无论研究者本人还是试验有关人员均不能胁迫或不当地影响受试者做出是参加或继续参加试验的决定。

4.8.4 任何与试验有关的口头或书面信息，包括书面知情同意书在内，均不能使用任何可能导致受试者或其合法代表放弃或可能放弃任何法律权益的语言。亦不能使用任何可能使研究者、研究机构、申办者的合法代表逃避或可能逃避过失责任的语言。

4.8.5 研究者或由研究者指定的人员应明确告知受试者，或在受试者不能给予知情同意时告知其合法代表有关试验的所有相关信息，包括经机构审查委员会或独立伦理委员批准或同意的书面资料。

4.8.6 有关试验口头和书面信息，包括书面知情同意书中所使用的，语言应尽可能用非专业用语且能为受试者或其合法代表及（如需要）公正的见证人所理解。

4.8.7 在获得知情同意前，研究者或其指定的人员应给受试者或其合法代表提供足够的时间和机会以便其询问有关试验的细节并决定是否参加试验，受试者或其合法代表提出的所有与试验相关的问题均应得到令其满意的答复。

4.8.8 在受试者参加试验前，受试者本人或其合法代表以及负责知情同意讨论人员应签署书面同意书，并各自注明日期。

4.8.9 如果受试者或其合法代表无阅读能力，则在知情同意讨论的全过程中应有一名公正的见证人在场。在为受试者或其合法代表诵读和解释书面知情同意书和其他任何提供给受试者的书面资料后，受试者或其合法代表口头同意该受试者参加试验，如果有能力的话，他们应在知情同意书上签名并注明日期，见证人亦应在知情同意书上签名并注明日期。通过签署知情同意，见证人证实知情同意书和任何

其他书面资料的内容已被准确解释给受试者或其合法代表，并且显然受试者或其合法代表已理解上述内容，知情同意由受试者或其合法代表自愿给出。

4.8.10 有关知情同意讨论，书面知情同意书以及任何其他提供给受试者的书面资料均应包括对下列内容的解释：

- (1) 试验涉及研究。
- (2) 试验目的。
- (3) 试验治疗以及随机分配至每一个治疗组的可能性。
- (4) 应遵守的试验步骤，包括所有创伤性操作。
- (5) 受试者的义务。
- (6) 试验中的探索性内容。

(7) 能够预见到的给受试者以及可能给胚胎、胎儿或哺乳期婴儿带来的危险或不便。

(8) 能够预见到的益处；当不存在对受试者的预期临床益处时，应使受试者知晓这一点。

(9) 可供受试者选择的其他操作或治疗过程及其重要的潜在益处和危险。

(10) 当发生与试验相关的伤害事件时受试者可能获得的补偿和/或治疗。

(11) 如果存在，预计按比例支付给受试者参加试验的费用。

(12) 如果存在，预计支付给参加试验受试者的费用。

(13) 受试者是否参加试验应属自愿，受试者可以拒绝参加或在任何时间退出试验，不会因此受到惩罚且其应得利益不应遭受损失。

(14) 监查员、稽查员、机构审查委员会或独立伦理委员会和管理当局应被准许直接查阅受试者的原始医疗记录，以便核查临床试验的程序和/或数据；这种直接查阅应在现行法律及法规允许的范围内，并且不应侵犯受试者的隐私。受试者或其合法代表签署书面同意书时即授权这种直接查阅。

(15) 在现行法律或法规准许的范围内，有关受试者身份识别的记录应保密，不能公开。如公开发表试验结果，也应对受试者身份

保密。

(16) 如果出现会影响受试者继续参加试验的意愿的信息，受试者或其合法代表将会及时得到通知。

(17) 要进一步了解有关试验和受试者权益的信息时以及若发生试验相关伤害时可找到的联系人。

(18) 受试者可能终止参加试验的预期情形和/或原因。

(19) 受试者参加试验的预计期限。

(20) 试验涉及受试者的大约人数。

4.8.11 参加试验前，应将签字并注明日期的书面知情同意书及任何其他提供给受试者的书面资料的复印件交给受试者或其合法代表。受试者参加试验期间，应将签字并注明日期的知情同意书更新件以及提供给受试者的书面资料增补件的复印件交给受试者或其合法代表。

4.8.12 当（治疗或非治疗性的）临床试验所需受试者（如未达到法定年龄者，或严重痴呆病人）只能在征得其合法代表同意的条件下方可入组时，应根据受试者可理解程度告知受试者有关试验的情况。如可能，受试者应签署书面知情同意书并注明日期。

4.8.13 除 4.8.14 中描述的情况外，非治疗性试验（即对受试者没有预期的直接临床益处的试验）中的受试者必须本人同意参加试验并且签署书面知情同意书及注明日期。

4.8.14 非治疗性试验可入选由其合法代表同意的受试者入组，只要满足下列条件：

(1) 由能够亲自签署知情同意的受试者参加的试验不能达到试验的目的。

(2) 对受试者可预见的危险较低。

(3) 对受试者健康的不良影响轻微。

(4) 试验不被法律禁止。

(5) 入选这样的受试者入选情况明确征求机构审查委员会或独立伦理委员会的批准或同意，且获得的书面批准或同意涵盖此项内容。

除特殊情况外，这样的试验应在具备试验用药品相关的疾病或条

件的受试者中进行，这类试验中应格外密切监测受试者，而且一旦发现对受试者造成过度的痛苦就应让受试者退出试验。

4.8.15 在紧急情况下，当无法事先获得受试者同意时，如果受试者合法代表在场，则必须征得其同意。当不可能获得受试者事先同意，且受试者的合法代表又不在时，为保障受试者的权益、安全和健康，并遵守现行管理法规的要求，受试者人选应根据试验方案和/或其他文件中描述的方法进行，且此方法已获得机构审查委员会或独立伦理委员会的书面批准或同意，一旦可能，应告知受试或其合法代表有关试验的情况，并应征得其是否继续参加试验和其他相关事宜（详见 4.8.10）的同意。

4.9 记录与报告

4.9.1 研究者应确保提供给申办者的病例报告表中以及所有要求的报告中的数据的准确性、完整性、可读性和及时性。

4.9.2 病例报告表中来自原始资料的数据应与原始资料一致，如有不符应予以解释。

4.9.3 任何有关病例报告表的更改或更正均应注明日期、签署姓名首位字母，并作解释（必要时），同时不能涂抹原有记录（即须保留稽查轨迹），这适用于书面和电子信息的更改或更正（详见 5.1.5.4）。申办者应提供书面程序以确保申办者指定代表所作的更改或更正已记录在案，应获得研究者的认可。研究者应保留这些更改或更正的记录。

4.9.4 研究者或研究机构应按实施临床试验必需文件（详见 8）及现行法规要求保存文件。研究者或研究机构应采取措施防止这些文件的意外或提前销毁。

4.9.5 在 ICH 域内，必需文件保存期限为新药最近一次获批上市后至少 2 年，同时应不存在待解决或仍需考虑的上市申请；或试验用药品的临床研究正式终止后至少 2 年。但如果现行法规规定或与申办者达成的协议有要求，则这些文件应被保存更长的时间。当毋须继续保存这些文件时，申办者有责任通知研究者或研究机构（详见 5.5.12）。

4.9.6 申办者与研究者或研究机构应就试验的财务方面达成协议并应有文件提供证明。

4.9.7 根据监查员、稽查员、机构审查委员会或独立伦理委员会或管理当局的要求，研究者或研究机构应允许直接查阅所有要求的试验相关记录。

4.10 进程报告

4.10.1 研究者应每年或根据机构审查委员会或独立伦理委员会要求的频度向机构审查委员会或独立伦理委员会提交试验进程的书面总结。

4.10.12 当出现任何可能显著影响试验的进行和/或增加受试者危险的情况时，研究者应立即向申办者、机构审查委员会或独立伦理委员会（详见 3.3.8），或研究机构提供书面报告。

4.11 安全性报告

4.11.1 除试验方案或其他文件（如研究者手册）规定的无需立即报告的严重不良事件外，所有严重不良事件（SAEs）均应立即报告申办者。在紧急报告之后应尽快提供详细的书面报告。在紧急报告及随访报告中应使用分配给受试者的独特试验编号，而不应使用受试者姓名、个人身份证号和/或地址。研究者还应遵从现行管理法规向管理当局、机构审查委员会或独立伦理委员会报告非预期的严重药品不良反应。

4.11.2 根据申办者在试验方案中规定的报告要求和报告期限，应将试验方案中可能对安全性评价至关重要的不良事件和/或实验室异常检查值报告给申办者。

4.11.3 对于报告的死亡事件，研究者应向申办者和机构审查委员会或独立伦理委员会提供任何所要求的额外信息（如尸检报告和最终医疗报告）。

4.12 试验的提前终止或暂停

无论何种原因，当试验提前终止或暂停时，研究者或研究机构应迅速通知受试者，保证对受试者有适当的治疗和随访，当现行管理法规要求时，还应通知管理当局。

4.12.1 如果研究者在事先未征得申办者同意的情况下，终止或暂停试验，研究者按现行管理法规要求通知研究机构，而研究者或研究机构应立即通知申办者和机构审查委员会或独立伦理委员会并向申办者和机构审查委员会或独立伦理委员会提供终止或暂停试验原因的详细书面解释。

4.12.2 如果申办者终止或暂停一项试验（详见 5.21），研究者应按现行管理法规的要求立即通知研究机构，而研究者或研究机构应立即通知机构审查委员会或独立伦理委员会，并将向其提供终止或暂停试验原因的详细书面解释。

4.12.3 如果机构审查委员会或独立伦理委员会终止或暂停其对一项试验的批准或同意（详见 3.1.2 和 3.3.9），研究者应按现行管理法规要求通知研究机构，而研究者或研究机构应迅速告知申办者，并向申办者提供终止或暂停试验原因的详细书面解释。

4.13 研究者撰写总结报告

试验完成后，研究者应按现行管理法规要求通知研究机构，研究者或研究机构应向申办者提供所有要求的报告，并向机构审查委员会或独立伦理委员会提供试验结果的总结以及向管理当局提供任何所要求的报告。

5. 申办者

5.1 质量保证及质量控制

5.1.1 申办者以书面的标准操作规程（SOP）来负责实现和维持质量保证及质量控制系统，以保证试验的实施、数据的产生、提供的文件证明（记录）及报告能符合试验方案、GCP 和现行管理法规的要求。

5.1.2 申办者负责与所有试验涉及各方达成协议，以确保为了申办者进行监查和稽查，以及本国或外国管理当局进行视察的目的，能够直接进入所有相关的试验单位、查阅原始数据或文件及报告。

5.1.3 在数据管理的各个阶段均应实施质量控制，以保证所有数据真实可信，处理得当。

5.1.4 申办者与研究者或研究机构和/或涉及临床试验的其他各

方达成的协议必须为书面形式，此协议可作为试验方案的一部分或为一单独协议。

5.2 合同研究组织 (CRO)

5.2.1 申办者可以将其部分或全部试验相关的职责与职能移交给合同研究组织，但申办者永远对试验数据的质量及完整性最终负责。合同研究组织应实施质量保证及质量控制。

5.2.2 任何移交合同研究组织并被其所接受的所有试验相关的职责和职能均应做书面说明。

5.2.3 任何没有明确移交给合同研究组织，亦未被其所接受的与试验相关的职责和职能仍为申办者保有。

5.2.4 本规范有关申办者的参考条目亦适用于受委托的合同研究组织，适用限度视合同研究组织在试验中所承担的职责和职能而定。

5.3 医学顾问

申办者应指定相当资格的医学人士，随时对试验相关的医学疑问或问题提出意见。必要时，可以为此目的，向外聘请顾问。

5.4 试验设计

5.4.1 在进行试验的所有阶段，从试验方案及病例报告表的设计、分析方法的计划，到临床试验中期报告及总结报告的准备及分析，申办都应利用有相应资格的人员（如：生物统计学家、临床药理学家和医师）来进行。

5.4.2 进一步的指南可以参阅临床试验方案及试验方案增补（详见 6.），ICH 关于临床研究报告结构及内容的指导原则以及在试验设计、试验方案和实施方面相应的 ICH 规范。

5.5 试验管理、数据管理、记录保存

5.5.1 申办者应任用具备相应资格的人员来监督试验的全过程、管理数据、核实数据、进行统计分析和准备试验报告。

5.5.2 申办者可以考虑建立一个独立的数据监查委员会 (IDMC) 来评价一项临床试验的进展，包括定期的安全性数据及关键性的疗效终点情况，以向申办者建议是否继续、修改或终止试验。

IDMC 应保有书面操作程序并保存所有会议记录。

5.5.3 当使用电子试验数据管理和/或远程电子试验数据系统时,申办者应做到以下诸方面。

(1) 保证并提供文件证明电子数据处理系统符合申办者对完整性、精确性、可信性和预期结果一致性(即确认考核)的既定要求。

(2) 保持使用这些系统标准规程。

(3) 保证这些系统的设计能允许以这样的一种方式进行数据改动,即数据改动必须提供文件证明,不应删除已输入的数据(即:保留稽查轨迹、数据轨迹、编辑轨迹)。

(4) 保持一个防止非授权人员接触数据的安全体系。

(5) 保存一份被授权作数据修改人员名单(见 4.1.5 及 4.9.3)。

(6) 保持适当的数据备份。

(7) 如有设盲,予以保护(如:在数据输入及处理过程保持盲法)。

5.5.4 如果在处理过程中数据被转换,应该总是可以对原始数据与处理后数据观测结果作比较。

5.5.5 申办者应该使用一个明确的受试者识别编码(见 5.18),以容许对每位受试者的所有报告数据进行识别。

5.5.6 申办者或其他数据持有者,应该保留与试验有关的所有申办者专有的必需文件(见 8. 实施临床试验必需文件)。

5.5.7 在产品已经被批准和/或准备报批的国家,申办者应该保留所有符合该国现行管理法规要求的申办者专属的必需文件。

5.5.8 如果申办者终止一种试验用药品的临床研究(即:对于任何其一或全部适应症、给药途径或剂型的研究),申办者必须在正式终止该试验后保留所有专属的必需文件至少 2 年,或与现行管理法规要求相一致。

5.5.9 如果申办终止一项试验用药品的临床开发,申办者应通知所有进行试验研究者或研究机构和所有有关的管理当局。

5.5.10 任何数据所有权的转让应依照现行管理法规的要求向所属的管理当局报告。

5.5.11 任何研究者专有的必需文件至少保留在每个 ICH 域最近一次获得上市许可后 2 年以上，同时应设有在 ICH 域内待解决的或仍需考虑的上市许可申请；或试验用药品的临床开发正式终止后已至少 2 年。如现行管理法规要求或申办者自身需要，这些文件可保存更长时间。

5.5.12 当需要保留试验相关记录时或不再需要试验相关记录时，申办者均应书面通知研究者或研究机构。

5.6 研究者的选择

5.6.1 申办者有责任选择研究者或研究机构。每一位研究者应以其受过培训及有经验而具有资格，也应拥有足够的资源从而能正确地实施相应的临床试验（见 4.1、4.2）。如果在多中心试验中采用一个协调委员会和/或选择协调研究者，则其组织及/或选择也是申办者责任。

5.6.2 在与研究者或研究机构签署进行一项试验协议前，申办者应向研究者或研究机构提供试验方案和最新的研究手册，并且应该提供充裕的时间以便研究者或研究机构阅读所提供的试验方案和资料。

5.6.3 申办者应该获得研究者或研究机构的同意：

(1) 遵从 GCP、现行管理法规（见 4.1.3）、申办者同意的试验方案及机构审查委员或独立伦理委员会的批准或同意意见（见 4.5.1）来实施试验。

(2) 遵从数据记录或报告的规程。

(3) 允许监查、稽查及视察（见 4.1.4）。

(4) 保留与试验有关的必需文件，直至申办者通知研究者或研究机构不再需要这些文件（见 4.9.4 和 5.5.12）。

申办者及研究者或研究机构应在试验方案或其替代文件上签字以证实达成协议。

5.7 职责和职能的分配

在开始一个试验之前，申办者应该确定、建立及划分所有与试验有关的职责和职能。

5.8 对受试者、研究者补偿

5.8.1 如果现行管理法规有要求，申办者应该为研究者或研究机构对源于试验的要求提供保险或保障（法律或财务范围），但当此要求是因渎职或疏忽而造成者例外。

5.8.2 在申办者的政策和程序中应依照现行管理法规说明发生试验相关损伤时对受试者治疗的费用。

5.8.3 受试者接受补偿时，其补偿的方法与方式应符合现行管理法规要求。

5.9 财务

试验的财务方面应在申办者与研究者或研究机构的协议中说明在案。

5.10 通知或申报管理当局

在一项临床试验启动之前，申办者（或申办者和研究者，依现行管理法规而定）应向相应的管理当局报送所要求的申请以供审阅，接受和/或批准（按现行管理法规要求）而开始此项试验。任何通知或报送资料均应注明日期并包含足够的信息以鉴别试验方案。

5.11 机构审查委员会或独立伦理委员会的审阅和确认

5.11.1 申办者应该从研究者或研究机构处获得：

（1）研究者或研究机构的机构审查委员会或独立伦理委员会的名称和地址。

（2）一份来自机构审查委员会或独立伦理委员会的声明，申明该委员会是依据 GCP 及现行法律和法规组织并运作。

（3）机构审查委员会或独立伦理委员会的批准或同意的文件证明，以及如果申办者要求时，一份最新的试验方案，书面知情同意书及任何提供给受试者的书面信息，受试者入选程序，有关受试者可能得到的报酬及补偿的文件和其他所有机构审查委员会或独立伦理委员会要求的文件。

5.11.2 如果机构审查委员会或独立伦理委员会只有在对试验的某些方面进行修改后方可批准或赞同，例如：修改试验方案、知情同意书以及任何其他要求提供给受试者的书面材料和/或其他程序，则

申办者应从研究者或研究机构处获得一份修改版本复印件并注明机构审查委员会或独立伦理委员会给出批准或同意的日期。

5.11.3 申办者应从研究者或研究机构处获得机构审查委员会或独立伦理委员会的注明日期的再批准或复审同意书,或任何撤销或暂停批准或同意的文件。

5.12 有关试验用药品的信息

5.12.1 在计划试验时,申办者应保持有足够的从非临床研究和/或临床试验中获得的安全性和疗效数据,以支持按照给药方式、剂量、用药时间在被研究人群中的人体上进行的研究。

5.12.2 出现重要的新资料时,申办者应更新研究者手册(见7.研究者手册)。

5.13 试验用药品的制造、包装、标签及编码

5.13.1 申办者应该保证试验用药品(包括有活性的对照药物及安慰剂)的特征符合其所处的开发阶段,依照GMP制造,以保证盲法的方式编码和标签。另外,标签须遵从现行管理法规。

5.13.2 申办者应决定试验用药品的允许的储存温度、储存条件(如避光)、储存期限,如为静脉滴注给药产品应给出重组溶媒、重组步骤及给药装置。申报者应把这些决定通知所有各方(监查员、研究者、药剂师、储存管理员)。

5.13.3 试验用药品应予以包装,以防止在运输及存储过程中被污染或有不允许的变质。

5.13.4 在设盲试验中,试验用的编码系统应该包括一个在紧急医学情况下能迅速破盲的机制,但是不允许有难以察觉的破盲。

5.13.5 在临床开发过程中,如果试验用药品或对照品的处方有较大改动,则在临床试验中使用新制剂前,应另有一些研究(如稳定性、溶出度、生物利用度)来评估这些变化是否显著改变药物的药代动力学模式。

5.14 试验用药品的供应和管理

5.14.1 申办者有责任向研究者或研究机构提供试验用药品。

5.14.2 在申办者获得所要求的文件(如:机构审查委员会或独

立伦理委员会及管理当局的批准或同意)之前,不应向研究者或研究机构提供试验用药品。

5.14.3 申办者应保持书面程序中包括有研究者或研究机构应遵守的有关管理和储存试验用药品的指南及其他相关文件。这些程序应写明对药品的适当和安全的接收、处理、储存、分发,以及从受试者处收回未用的试验用药品,并向申办者归还未用的试验用药品的办法(或其他替代的处置办法,但此替代方法须申办者授权并应遵从现行管理法规)。

5.14.4 申办者应做到:

(1) 保证及时将试验用药品送至研究者处。

(2) 保存试验用药品的装运、接收、处理、归还及销毁的记录(见 8. 实施临床试验必需文件)。

(3) 保持一个试验用药品查找系统,并记录查找结果(如不合格产品追收、试验完成后的回收、过期产品的回收)。

(4) 保持一个处理未使用试验用药品和系统,并将此处理记录在案。

5.14.5 申办者应做到:

(1) 采取步骤以确保试验用药品在未使用期间性质稳定。

(2) 保存足够量用于试验的试验用药品,以便在需要时再次证实规格,同时各批证实同时保存各批样品分析结果和特性的记录。只要产品稳定性许可,应尽可能长时间保留样品直到试验数据分析已完成,或依现行管理法规要求保留,按二者中较长者决定。

5.15 记录的查阅

5.15.1 申办者应确保在试验方案或其他书面协议中申明:研究者或研究机构应允许为与试验有关的监查、稽查、机构审查委员会或独立伦理委员会审查和管理人员视察提供条件直接查阅原始数据或资料。

5.15.2 申办者应证实每名受试者均已以书面形式同意为了进行与试验相关的监查、稽查、机构审查委员会或独立伦理委员会审查和管理当局视察而可以直接查阅他或她的原始医疗记录。

5.16 安全性资料

5.16.1 申办者对正在进行的试验用药品的安全性评估负责。

5.16.2 申办者应迅速将可能会危害受试者安全、影响试验进程或改变机构审查委员会或独立伦理委员会批准或同意的发现通知所有有关的研究者或研究机构和管理当局。

5.17 药品不良反应报告

5.17.1 申办者应尽快将所有严重的，同时和未预料到的药品不良反应报告给所有有关的研究者或研究机构及机构审查委员会或伦理委员会，必要时还要向有关管理当局报告。

5.17.2 这些紧急报告需要遵从现行管理法规、ICH 有关临床安全性数据管理：快速报告的定义和标准。

5.17.3 申办者应依据现行管理法规的要求，向有关的管理当局递交所有新的和阶段性的安全性报告。

5.18 监查

5.18.1 目的

试验监查的目的是证实：

(1) 试者的权益和健康受到保护。

(2) 上报的试验数据准确，完整并可被原始资料证实。

(3) 试验的实施遵从最新的试验方案或增补、GCP 和现行管理法规。

5.18.2 选择合格监查员

(1) 监查员应由申办者来任命。

(2) 监查员应适当地培训，并应具备正确监查试验所需的科学和/或临床知识，监查员的资格应记录在案。

(3) 监查员应完全熟悉试验用药品、试验方案、书面知情同意书和其他应提供给受试者的书面材料，以及申办者的标准操作规程、GCP 和现行管理法规。

5.18.3 监查的范围和性质

申办者应确保试验受到适当的监查，申办者应决定监查的适当范围和性质。对监查范围和性质的决定须基于以下考虑：试验目标、目

的、设计、复杂性、盲法、样本量、试验终点。一般来说，有必要在试验开始之前、试验中、试验后进行现场监查。然而，在特殊的情况下，申办者可以决定将中心监查工作与其他一些程序如研究者的培训和会议等结合起来做，大量的书面指导可以保证试验遵从 GCP 而合理实施。由统计学控制的抽样是选择验证数据的一种可接受的方法。

5.18.4 监查员的职责

依申办者的要求，监查员应在与试验和试验地点有关或需要时，通过采取以下行动以保证试验正确实施并记录。

(1) 作为申办者和研究者交流的主要联系渠道。

(2) 核实研究者在整个试验过程中有胜任的资格和资源（见 4.1, 4.2、5.6），核实人员和设施（包括实验室、设备）在内能够安全和正确地实施试验，并在整个试验过程中都能如此。

(3) 关于试验用药品，要核实：

I. 存储期限和条件是可以接受的，在整个试验过程中保证供应。

II. 试验用药品只提供给入选接受该药的受试者，并为试验方案规定的剂量。

III. 提供给受试者关于合理使用、处理、储存和归还试验用药品的必要指导。

IV. 试验地点试验用药品的接收、使用、归还应严格把关并登录。

V. 试验地点未使用的试验用药品的放置遵从现行管理法规及申办者的要求。

(4) 证实研究者遵从已批准的试验方案及其所有的增补。

(5) 证实受试者在进入试验之前已获得书面知情同意书。

(6) 确保研究者收到最新的研究者手册及为试验正常运行并存合现行管理法规所需的所有文件和试验相关物品。

(7) 确保将试验正确地告知研究者及所有与研究有关纳入人员。

(8) 确认研究者及所有与研究有关的人员按照试验方案及申办者与研究者或研究机构签署的协议正确行使自己的职能，而没有将这些

职能委托给其他未被授权者。

(9) 确保研究者只入选合格受试者。

(10) 报告受试者的人选率。

证实原始数据或文件和其他试验记录精确、完整、不断更新并被保存。

证实研究者提供了所有要求的报告、通知、申请书和申报资料，而且这些文件都是精确、完整、及时、清晰和注明日期的，并确认为该试验。

(13) 核对病例记录表的录入与原始数据或文件及其他与试验有关的记录的精确性及完整性。

监查员尤其应核实以下几项：

I. 试验方案上所要求的资料精确地记录在病例记录表上，并与原始数据或文件一致。

II. 记录好每名受试者任何药物剂量及治疗方法的改变。

III. 遵循试验方案，将不良事件、伴随用药及并发疾病记录在病例记录表上。

IV. 受试者未能做到的访视、未进行的试验及未做的检查都要清楚地如实记录在病例记录表。

V. 已入选的受试者无论是退出试验或失访都要记录在病例记录表上并做出解释。

有关病例记录表记录上的任何错误、遗漏及字迹不清，都要告知研究者。监查员应确保由研究者或授权可在病例记录表的变更上签字的参与试验的其他人员对病例记录表进行适当的更正、增加或删除、注明日期，必要时加以解释。授权应有文件证明。

判定是否所有不良事件都是按 GCP、试验方案、机构审查委员会或独立伦理委员会及申办者和现行管理法规要求在规定期限内进行适当的报告。

判定研究者是否保存了必需文件。（参见 8. 实施临床试验必需文件）。

任何与试验方案、标准操作规程、GCP 及现行管理法规的偏差

都要与研究者进行交流并采取措施防止再次发生。

5.18.5 稽查程序

监查员应按申办者已制定的书面的标准操作规程及申办者指定的程序对一项特定的试验进行监查。

5.18.6 监查报告

(1) 在每一次试验点访视或试验相关联系后, 监查员都应给申办者提交一份书面报告。

(2) 报告应包括日期、地点、监查员的姓名、研究者及其他接触者的姓名。

(3) 报告还应包括监查员所检查的内容及对有关重大发现或事实、偏差和不足、结论、已采取或将要采取的行动和/或为保证依从性而建议的措施的陈述。

(4) 和申办者一起进行监查的总结及随访报告应由申办者指定的代表来提供文件证明。

5.19 稽查

当申办者进行稽查时, 作为实施质量保证的一部分应考虑以下几点。

5.19.1 目的

申办者稽查目的应是评价试验是否遵循试验方案、标准操作规程、GCP 及现行管理法规要求进行, 与常规的监查或质量监控工作不同并分开。

5.19.2 稽查员的选择和资格

(1) 申办者应任命与临床试验或数据采集系统无关的人员执行稽查。

(2) 申办者应保持已培训并有经验的合格稽查员正确地执行稽查工作, 稽查员的资格应备案。

5.19.3 稽查程序

(1) 申办者应确保对临床试验或系统的稽查工作在稽查内容、稽查方法、稽查频率报告的格式及内容等方面按照申办者书面程序进行。

(2) 申办者的稽查计划和对一项试验的稽查程序应以向管理当局提供的试验重要性、受试者的数目、试验的类型和复杂性、对受试者的危险程度和可出现的任何特定问题为原则。

(3) 稽查员的观察和发现应备案。

(4) 为保证稽查工作的独立性及其价值, 管理当局不应常规地要求稽查报告。当存在严重违反 GCP 的证据时, 或在诉讼过程中, 管理当局可以根据具体情况要求稽查报告。

(5) 如现行法律法规要求, 申办者应提供稽查证书。

5.20 不依从性

5.20.1 当研究者或研究机构或申办者的成员违反了试验方案、标准操作程序、标准操作程序、GCP 和/或现行的管理规定要求时, 申办者应立即采取行动以保证依从性。

5.20.2 当监查和/或稽查认定一名研究者或研究机构严重和/或持久地不依从进行, 申办者应终止其参与试验。当一名研究者或研究机构因不依从性被终止参与试验时, 申办者应立即通知管理当局。

5.21 提前终止或暂停一项试验

如果一项试验提前终止或暂停, 申办者应立即通知研究者或研究机构和管理当局并向其解释原因。申办者或研究者或研究机构还应按现行管理法规所指明, 立即通告机构审查委员会或独立伦理委员会, 并向其解释提前终止或暂停的原因。

5.22 临床试验或研究报告

无论试验完成或提前终止, 申办者都应确保按现行管理法规的要求准备好报告并提交给管理当局。申办者还应确保在上市申请中临床报告符合 ICH 指导原则中临床研究报告的结构及内容(注: ICH 指导原则临床研究报告的结构及内容规定, 在某些情况下简要的研究也可接受)。

5.23 多中心试验

对于多中心临床试验, 申办者应确保以下几点。

5.23.1 所有研究者均严格遵循试验方案实施临床试验, 此试验方案已得到申办者同意, 如必要时, 还应获得管理当局许可, 并获机

构审查委员会或独立伦理委员会批准或赞同意见。

5.23.2 设计病例记录表用于在各种研究中心收集所需数据。对于正在收集额外数据的研究者，也应给他们提供设计以收集额外数据用的补充病例记录表。

5.23.3 协调研究者及其他参加试验的研究者的职责要在试验开始之前作书面确认。

5.23.4 要指导所有研究者遵循试验方案，按统一的一套标准评价临床和实验发现，并完成病例记录表。

5.23.5 促进研究者之间的交流。

6. 临床试验方案及方案增补

临床试验方案通常包括以下的标题。但是，针对试验点的特殊资料可由试验方案分页提供或在另外的协议中述及。同时，下列资料中的某些内容亦可列于其他试验方案参考文件，如研究者手册中。

6.1 一般资料

6.1.1 试验方案题目、方案识别号及日期。所有试验方案增补亦应注明增补编号及日期。

6.1.2 申办者及监查员（如与申办者不同）的姓名及通讯地址。

6.1.3 申办者授权签署试验方案及方案增补的人员姓名及职称。

6.1.4 由申办者指定的负责该试验的医学（或牙医）专家的姓名、职称、通讯地址和电话号码。

6.1.5 负责实施试验的研究者的姓名和职称，以及试验点的通讯地址和电话号码。

6.1.6 负责所有试验点相关的医疗（或牙科）决策的有资格医师（或牙医）（如不是研究者）的姓名、职称、通讯地址和电话号码。

6.1.7 试验中涉及的实验室相关的医疗医学和/或技术部门和/或机构的名称和通讯地址。

6.2 背景资料

6.2.1 试验用药品的名称和描述。

6.2.2 非临床研究中可能有潜在的显著临床意义的发现及试验相关的临床试验中的发现的概述。

6.2.3 对人类受试者已知和潜在的危險及利益（如存在）的概述。

6.2.4 对给药途径、剂量、治疗方案及疗程的描述及其理由。

6.2.5 说明试验将按照试验方案、GCP 和现行法规要求执行。

6.2.6 对受试人群的描述。

6.2.7 与试验有关的及提供试验背景资料的参考文献和数据。

6.3 试验目标及目的

对试验的目标和目的的详细描述。

6.4 试验设计

临床试验的科学完整性和试验数据的真实可靠性完全依赖于试验的设计。对试验设计的描述应包括以下几方面：

6.4.1 对试验中要测量的主要终点和次要终点的特殊说明（如存在）。

6.4.2 对所执行的试验的类型或设计（例如双盲、安慰剂对照、平行设计）和试验的流程图、步骤及阶段的描述。

6.4.3 为尽量减少或避免偏差所采取的措施，包括（例如）随机化、设盲。

6.4.4 对试验中治疗及试验用药品的用法及剂量的描述。同时应包括对试验用药品的剂型、包装及标签的说明。

6.4.5 受试者参加的预计期限，以及描述各试验分期次序包括随访期的持续时间（如存在）。

6.4.6 描述对个别受试者、部分及全部试验的“停止规则”或“终止标准”。

6.4.7 对试验用药品，包括安慰剂和对照品（如存在）的计数程序。

6.4.8 保持试验治疗随机编码和破盲程序。

6.4.9 对直接记录于病例记录表上的数据（即预先无书面的或电子记录的数据）以及考虑为原始数据的鉴定。

6.5 受试者选择与退出

6.5.1 受试者人选标准。

6.5.2 受试者排除标准。

6.5.3 受试者退出标准（即停止试验用药品治疗或试验治疗）及步骤，即说明：

（1）何时及如何终止受试者从试验或试验用药品治疗退出。

（2）退出的受试者处收集的数据类型及时限。

（3）是否及如何替换受试者。

（4）对从试验用药品治疗或试验治疗退出的受试者的随访。

6.6 受试者的治疗

6.6.1 试验中将使用的治疗，包括每种试验用药品治疗组或试验的治疗组或试验分支组中的受试者接受所有药品的名称、剂量、给药时间表、给药途径及方式，以及治疗期限，包括随访期。

6.6.2 试验开始前和/或进行中允许和不允许使用的药物和治疗（包括急救药物）。

6.6.3 监查受试者依从性的程序。

6.7 疗效评估

6.7.1 疗效指标的认定。

6.7.2 评估、记录、分析疗效指标的方法和时间。

6.8 安全性评估

6.8.1 安全性指标的认定。

6.8.2 评估、记录和分析安全性指标的方法和时间。

6.8.3 做出记录和报告不良事件及并发疾病的报告的程序。

6.8.4 发生不良事件后对受试者随访的方式和持续时间。

6.9 统计

6.9.1 描述试验中所采用的统计学方法，包括计划进行期中分析的时间。

6.9.2 计划入选受试者的数量。在多中心试验中，应确定每个试验点计划入选例数。阐明选择样本大小的理由，包括对试验的把握度的反映（或计算）以及临床上正当的理由。

6.9.3 所采用的显著性水平。

6.9.4 终止试验的标准。

6.9.5 说明对缺失、无用和错误数据的清算程序。

6.9.6 报告偏离原始统计计划的程序（所有自原始统计计划的偏离均应在试验方案和/或最终报告中描述并说明理由）。

6.9.7 选择包括于统计分析内的受试者（如：所有被随机的受试者、所有服药受试者、所有合格入选的受试者及可评价的受试者）。

6.10 直接查阅原始数据或文件

申办者应保证在试验方案或其他书面协议中规定研究者或研究机构将允许与试验的监查、稽查、机构审查委员会或独立伦理委员会和管理局进行与试验相关的审查，并提供直接查阅原始资料或文件的方法。

6.11 质量控制与质量保证

6.12 伦理学

对试验相关的伦理学考虑进行描述。

6.13 数据处理和记录保存

6.14 财务与保险

未在另外协议书中提到的财务与保险。

6.15 出版策略

未在另外协议书中提到的出版策略。

6.16 补充说明

（注：鉴于试验方案与临床试验或研究报告密切相关，进一步相关信息请参阅“ICH 关于临床试验报告的结构和内容的指南”）。

7. 研究者手册

7.1 引言

研究者手册是对涉及人类受试者在临床试验中有关试验用品的临床及非临床资料的汇编。其目的是向研究者及其他试验参与者提供资料，使他们便于理解试验方案中的要点，如剂量、服药频率或服药间隔、给药方法以及安全监测程序等，从而促进对试验的依从。研究者手册亦可为支持研究者在试验过程中对受试者的临床处理提供思路。手册中的资料应以简洁明了、客观公正及不带任何促销性质的形式表达，可使医生或可能的研究者正确地理解手册内容，并对将要实施的

试验的危险和收益比做出其自己的不带任何偏见的公正评估。因此，在研究者手册的编辑中应有合格的医学专业人士的参与，尽管如此，手册的内容还应得到产生所描述资料的专业的确认。

本指南叙述了研究者手册应包含的最低限度的信息，并对其设计提供了建议。可以料到资料的类型及范围将随试验用药品开发的阶段而不同。如一种试验用药品已上市且其药理学已被医生广泛了解，则一本详尽的研究者手册并无必要。而经过管理当局批准的一本基础产品信息手册和产品说明书或标签，包括可能对研究者重要的有关试验用药品各方面的现有的、综合性、详细的信息，可以是合适的替代方式。当研究一种已上市产品的新用途（如新适应症）时，应专门准备一本有关此新用途的研究者手册。研究者手册应至少每年重审一次，并根据申办者写明的程序进行必要的修改。可以根据产品开发的阶段及有关新资料的产生而适当增加对研究者手册的修改频率。但是，依据 GCP 的要求，有关的新资料可能极为重要，以致在修改研究者手册前应通告研究者、机构审查委员会或独立伦理委员会和/或管理当局。

一般来讲，申办者有责任保证向研究者提供更新的研究者手册，而研究者有责任向机构审查委员会或独立伦理委员会提供更新的研究者手册。在研究者申办的试验中，申办者—研究者应明确可否从制造商处得到一本研究者手册。如果由申办研究者提供试验用药品，他或她应同时向试验人员提供有关该药的必需资料。当无法准备一本正式的研究者手册时，申办研究者应在试验方案中扩增一节背景资料，将本指南中最低要求的现有资料包括在内。

7.2 概述

研究者手册应包括以下内容。

7.2.1 标题页

应提供申办者姓名，每种试验用药品的识别特点（如：试验编号、化学名或已批准的通用名，以及法律容许和申办者要求的商品名）及发行日期，也建议有一个版本号和被取代的版本编号及发行日期以作参考。示例见附录一。

7.2.2 保密声明

申办者可能希望在研究者手册中包括一项声明, 指示研究者或读者将此研究者手册中的主要专用信息作为保密文件, 仅供研究者及其组员以及机构审查委员会或独立伦理委员会之用。

7.3 研究者手册内容

研究者手册应包含以下各节, 如可能应提供各节的参考文献。

7.3.1 目录

目录的示例见附录二。

7.3.2 概要

突出试验用药品在不同临床研究阶段所得到的有意义的物理、化学、药学、药理、毒理、药代动力学、代谢及临床资料, 摘要应力求简单, 最好不超过 2 页。

7.3.3 引言

应提供一个简要的引言性陈述, 包括试验用药品的化学名 (和通用名及被批准的商品名)、所有的活性成分、试验用药品的药理分类及其预期在该类中的地位 (如优点)、有该试验用药品作研究的理由及预期的预防、治疗或诊断适应症。最后, 此引言性陈述应提供评估试验用药品可遵循的通用方法。

7.3.4 物理、化学和药学特性及处方

应提供一份对试验用药品的描述 (包括化学和/或结构式) 以及一份有关化学、物理和药学特点的简述。

为允许在试验过程中采取恰当的安全措施, 应提供一份所用处方 (包括赋形剂) 描述, 如有临床相关性, 还应证明其恰当性, 该制剂储藏和处置的说明也应同时提供。

应同时提及试验用药品与其他已知化合物任何在结构上的相似之处。

7.3.5 非临床研究

引言: 应以摘要形式提供所有与试验相关的非临床研究资料, 包括药理学、毒理药代动力学及试验用药品代谢研究的结果。

这一摘要应述及研究所用的方法、结果, 并对其发现和人体研

究中的治疗作用以及可能的不利和非意向的作用之间的相关性进行讨论。

如可能，应提供以下已知或可获得的资料：

- 试验动物的种属；
- 每组动物的数量和性别；
- 单位剂量（如 mg 或 kg）；
- 给药间隔；
- 给药途径；
- 给药持续时间；
- 体内分布资料；
- 给药后观察期限；
- 结果，应包括以下各方面：
 - 药理学及毒理学作用的性质及发生率；
 - 药理学及毒理学作用的严重程度及强度；
 - 起效时间；
 - 量效关系。

如有可能使用表格或列表形式使表达更明确。

最重要的研究结果应在下列各节中进行讨论，包括所观察作用的量效关系、与人类的相关性以及任何将在人类研究中涉及的方面。如有可能，应将同一动物种属中有效且无害剂量的发现进行比较（如：应讨论治疗指数）。应论及这一资料与建议人类可能服用剂量间的关系。如有可能，应按血液或组织中的水平而不是基于 mg/kg 进行比较。

（1）非临床药理学

应包括一份试验用药品的药理学方面的综述，如有可能还可包括此药品在动物体内的有意义的代谢产物的药理研究。此综述中还包括评估潜在的治疗活性的研究（如疗效模型、受体结合和特异性）和评估安全性（如：评估药物疗效以外其他药理学作用的特殊研究）研究的结果。

（2）动物中药物药代动力学及产品的代谢

应提供一份试验用药品在所有动物种属中进行的药代动力学、生物转化及分布的研究综述。对研究发现的讨论应论及试验用药品及其代谢产物在动物体内的吸收和局部及全身的生物利用度，及其与药理学和毒理学发现之间的关系。

(3) 毒理学

如果可能，在不同动物种属进行的研究中有关毒理学作用的研究综述应按下列题目逐一描述：

- 单一剂量；
- 重复剂量；
- 致癌性；
- 特殊研究（如刺激性和致敏）；
- 生殖毒性；
- 基因毒性（突变性）。

7.3.6 人体作用

引言：研究者手册中应提供试验用药品在人体内产生的已知反应的详尽讨论，包括药代动力学、药物代谢、药效动力学、量效关系、安全性、疗效和其他药理学活性。如可能，应提供每个已完成的临床试验的摘要。亦应提供试验用药品用于临床试验以外（如上市后取得的经验）而得到的结果。

(1) 人体药代动力学和产品的代谢

应提供试验用药品的药代动力学资料，如有可能，应包括以下各项：

- 药代动力学（包括代谢、吸收、血浆蛋白结合率、分布和排泄）；
- 应用某一参考剂型获得的试验用药品的生物利用度（如有可能，应包括绝对的和/或相对的）；
- 人口亚群（如性别、年龄及器官功能受损者）；
- 相互作用（如药物之间，以及食物对其的作用）；
- 其他药代动力学数据（如临床试验中进行的人群研究结果）。

(2) 安全性和疗效

应提供完成的有关试验用药品或药品（如有可能，应包括其代谢物）的人体（健康受试者和/或患者）试验的安全性、药效学、疗效和量效关系的资料综述。应就这些资料的意见进行讨论。当完成了一定数量的临床试验后，采用多项试验中按适应症在各亚群所作的安全性和疗效的概述可以提供一种清楚的数据表达。用表格形式来总结所有临床试验（包括所有已研究的适应症的试验）中的药品不良反应将是有用的。应对在不同适应症或不同人口亚群中出现的药品不良反应类型及发生率的显著差异进行讨论。

应以试验用药品及其相关产品在以往的研究中所得出的经验为基础，在研究者手册中提供使用试验用药品可能出现的危险及药品不良反应的描述。同时亦应提供在试验用药品的研究应用中所应采取的预防措施和特殊的监护手段的描述。

（3）市场经验

研究者手册中应明确指出试验用药品已经上市或已获批准的国家。应对所有在市场应用中所产生的重要资料（如处方、剂量、给药途径和药品不良反应）进行总结。同时，研究者手册中亦应指出未批准试验用药品上市或注册或撤销其上市或注册资格的国家。

7.3.7 资料概要及研究者指南

本部分应对所有临床及非临床资料进行总结，如有可能应同时对试验用药品各方面的不同来源的现有资料进行总结。由此，才能向研究者提供对现有资料最有信息价值性的解释对进一步试验资料临床意义的评估。

如有必要，还应对上市产品已发表的试验报告进行讨论。这可帮助研究者在实施临床试验的过程中预料药品不良反应或其他可能出现的问题。

本部分的主要目的是向研究者提供对试验用药品可能出现的危险和药品的不良反应以及临床试验中可能需要的特殊的检查、观察和预防措施的明确理解。这种解释是以已知的试验用药品的物理、化学、药理、药学、毒理和临床资料为基础的。此外，根据以往对人类受试者治疗的经验以及对试验用药品的药理学研究，应向临床研究者提供

对可能发生的药物过量及药品不良反应的认识及治疗方面的指导。

7.4 附录一 研究者手册标题页（举例）

申办者名称：

产品名：

研究编号：

名称：化学名

通用名（如已获批准）

商品名（如合法且申办者希望采用）

版本编号…

发行日期：

替代的前版本编号：

日期：

7.5 附录二 研究者手册内容目录（举例）

- 保密声明（可选择）；
- 签字页（可选择）。

1. 目录
2. 摘要
3. 引言
4. 物理、化学及药学特性和处方
5. 临床研究
 - 5.1 非临床药理学
 - 5.2 动物体内的药代动力学及产品代谢
 - 5.3 毒理学
6. 人体内作用
 - 6.1 人体内的药代动力学及产品代谢
 - 6.2 安全性及疗效
 - 6.3 上市后经验
7. 数据综述及研究者指南

注：参考资料 1. 出版物

2. 报告

这些参考资料应附于每章末。

附录（如有时）

8. 实施临床试验必需文件

8.1 引言

此文件是指那些可单独或集合起来用以评价试验的进行情况及其产生的数据的质量的文件。这些文件用来表明研究者、申办者及监查员对 GCP 标准及有关管理法规的依从性。

必需文件还用于一些其他重要用途。在研究者或研究机构和申办者处将这些文件及时归档，非常有助于研究者、申办者、监查员对临床试验的管理。这些文件通常会被申办者的独立稽查部门所稽查和被管理当局所检查，作为用以证明试验执行的可信性及所收集数据的完整性的过程中的一部分。

以下是最低限度的必需文件列表。根据正常情况下文件产生的试验阶段，各种文件被分为以下三部分：①临床试验开始前；②临床试验进行中；③临床试验结束或终止后。列表中对每个文件的目的及其是否由研究者或研究机构存档或申办者存档，或由双方共同存档均作了说明。可以将有些文件合并，但每个项目应易被鉴别。

试验开始时，在研究者或研究机构处和申办者办公室都应建立试验总档案，只有在监查员复阅了研究者或研究机构和申办者双方的档案，并确认全部文件均得到妥善存档后，才可最终结束试验。

本手册中列出的任何一个或全部文件均应提交并可能接受申办者的稽查员稽查和管理当局的检查员检查。

8.2 临床试验开始前

下列文件应在试验计划阶段产生并在试验正式开始前存档。

	文件名称	目的	研究者或研究机构存档	申办者存档
8.2.1	研究者手册	记录已向研究者提供了有关试验用药品的目前最新科学资料	✓	✓
8.2.2	已签字的试验方案及方案增补和病例报告表样本	记录研究者及申办者对试验方案、方案增补和病例报告表所达成的协议	✓	✓
8.2.3	给受试者的有关资料 —知情同意书（包括译文） —其他任何书面资料 —受试者招募广告（如采用）	记录知情同意 记录受试者将得到适当的书面资料（内容与措辞）以支持他们给予充分知情同意的能力 记录对受试者的招募方法是适当而非强迫性	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓
8.2.4	有关临床试验财务方面	记录研究者或研究机构与申办者就有关试验财务方面所达成的协议	✓	✓
8.2.5	保险声明（如必要）	记录当受试者遭受试验有关的伤害时将得到赔偿	✓	✓
8.2.6	试验各方之间签订的协议 —研究者或研究机构与申办者 —研究者或研究机构与合同研究组织 —申办者与合同研究组织 —研究者或研究机构与管理当局（如必要）	记录协议内容	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ (如要求) ✓ ✓

续表

	文件名称	目的	研究者或研究机构存档	申办者存档
8.2.7	机构审查委员会或独立伦理委员会对下列文件的批准或同意及注明日期 —试验方案及任何增补 —病例记录表（如适用） —知情同意书 —向受试者提供的其他书面资料 —受试者招募广告（如采用） —受试者赔偿（如必要） —其他批准或同意意见文件	记录试验已经机构审查委员会或独立伦理委员会审阅并得到批准 认定文件的版本号及日期	√	√
8.2.8	机构审查委员会和独立伦理委员会组成	记录机构审查委员会和独立伦理委员会的组成符合 GCP 要求	√	√ (如要求)
8.2.9	管理当局对试验方案的授权或批准或通知文件（如要求）	记录根据管理当局有关规定，在试验开始前得到政府机构对试验方案的授权或批准或通告	√ (如要求)	√ (如要求)
8.2.10	研究者与协作研究者简历和/或证明其资格的其他文件	记录研究者能够实施临床试验并可对受试者提供医疗指导的资格认证	√	√

续表

	文件名称	目的	研究者或研究机构存档	申办者存档
8.2.11	试验方案中各项医疗或实验室或技术操作或检验中的正常值或正常范围	记录各项检验的正常值和/或正常范围	✓	✓
8.2.12	有关与医疗或实验室或技术操作或检验的一证书或 一认证或 一已建立的质量控制和/或外部人员量评估或 一其他证明(如要求)	记录设施具备进行要求的检验的能力和支持结果的可靠性	✓ (如要求)	✓
8.2.13	试验用药品容器上的标签样本	记录有关标签符合的规定,并向受试者提供了充分的指导说明	✓	✓
8.2.14	对试验用药品及试验相关物品的管理指南(如未包括在试验方案或研究者手册中)	记录为保证试验用药品和相关物品得到正确储存、包装、分发和处理所必需的指导	✓	✓
8.2.15	试验用药品及试验相关物品的运货单	记录对试验用药品及试验相关物品的运输日期、批号及装运方法,以允许追踪产品批号、复核运输条件、计数产品数量	✓	✓
8.2.16	所用试验用药品的药检证明	记录试验中所用试验用药品的鉴认、纯度及效力	✓	✓

续表

	文件名称	目 的	研究者或研究机构存档	申办者存档
8. 2. 17	双盲试验的破盲程序	记录如何在紧急情况下将设盲的试验用药品揭盲但并不将其他受试者的治疗破盲	√	√ (第三方也适用)
8. 2. 18	随机总表	记录在受试人群中进行随机的方法		√ (第三方也适用)
8. 2. 19	试验前的监查报告	记录试验点适合于临床试验 (可与 8. 2. 20 结合)		√
8. 2. 20	试验启动监查报告	记录试验程序已与研究者和研究者的组员一起审阅过	√	√

8.3 临床试验进行中

除将上述文件入档外,在试验进行过程中还应随时增补下列文件,证明所有相关新文件资料一旦取得即予建档。

	文件名称	目 的	研究者或研究机构存档	申办者存档
8. 3. 1	更新的研究者手册	记录一有相关资料即及时通知研究者	√	√
8. 3. 2	所有试验文件的修改版本,如:一试验方案或方案增补及 CRF —知情同意书 —提供给受试者的其他所有书面资料 —招募受试者的广告 (如采用)	记录在试验过程中起效的有关文件的修订	√	√

续表

	文件名称	目的	研究者或研究机构存档	申办者存档
8.3.3	机构审查委员会或独立伦理委员会对下列文件的批准或同意 (注明日期并存档) — 试验方案增补 — 下列文件的修订 · 知情同意书 · 向受试者提供的其他书面资料 — 招募受试者广告(如采用) — 任何其他批准或同意文件 — 对试验的继续审阅(如必要)	记录所有增补或修订文件已经机构审查委员会或独立伦理委员会稽查并获批准或赞同。注明文件的修订版本号、日期	✓	✓
8.3.4	管理当局对试验方案增补及其他文件的授权或批准或通知	记录符合有关法规要求	✓ (如要求)	✓
8.3.5	新研究者及协作研究者简历	(见 8.2.10)	✓	✓
8.3.6	试验方案中各项医疗或实验室或技术操作或检验更新后的正常值或正常范围	记录试验过程中对正常值或正常范围的修改	✓	✓

续表

	文件名称	目的	研究者或研究机构存档	申办者存档
8.3.7	更新的医学或实验室或技术操作或检验 —证书或 —认证或 —已建立的质量控制和/或外部质量评估或 —其他证明（如要求）	记录各项检验在整个试验期内保持适当及其修改（见 8.2.12）	✓ （如要求）	✓
8.3.8	试验用药品及试验相关物品的运货单	（见 8.2.15）	✓	✓
8.3.9	新批号试验用药品的药检证明	（见 8.2.16）		✓
8.3.10	监查员访视报告	记录监查员对试验点的访视及发现		✓
8.3.11	除试验点访视外的其他联络 —信件 —会议记录 —电话记录	记录所有协议及有关试验管理、违背试验方案、试验实施及不良事件报告的重要讨论	✓	✓
8.3.12	已签署的知情同意书	记录根据 GCP 及试验方案的要求，每位受试者已在试验开始前签署了知情同意书，同时，应述明允许直接查阅（见 8.2.3）	✓	✓

续表

	文件名称	目的	研究者或研究机构存档	申办者存档
8.3.13	原始文件	记录受试者的客观存在, 并证明试验中所收集数据的完整性, 包括与受试者试验、治疗及病史相关的原始文件	✓	
8.3.14	已签字、注明日期和完成的病例记录表	记录研究者或其授权研究人员确认所记录的观察数据	✓ (复印件)	✓ (原件)
8.3.15	病例记录表改正记录	记录原始数据录入后在病例记录表进行的所有变更、增加或改正	✓ (复印件)	✓ (原件)
8.3.16	首见研究者向申办者告知严重不良事件和相关报告的通知	按照 4.11 首见研究者向申办者通报严重不良事件与相关报告的通知	✓	✓
8.3.17	申办者和/或研究者向管理当局、机构审查委员会或独立伦理委员会报告意外严重不良反应和其他药物安全信息的通知	记录申办者和/或研究者向管理当局、机构审查委员会或独立伦理委员会按照 5.17 和 4.11.1 报告意外严重不良条件, 按照 5.16.2 报告其他药物安全信息	✓ (如需要)	✓
8.3.18	申办者向研究者提供的药物安全信息的通知	记录按照 5.16.2 申办者向研究者们提供药物安全性信息的通知	✓	✓

续表

	文件名称	目的	研究者或研究机构存档	申办者存档
8.3.19	向机构审查委员会或独立伦理委员会和管理当局提交的中期或年度报告	记录按照 4.10 向机构审查委员会或独立伦理委员会, 按照 5.17.3 向管理当局提交中期或年度报告	✓	✓ (如要求)
8.3.20	受试者筛选表	记录对所有参加试验前筛选的受试者的身份确认	✓	✓ (如要求)
8.3.21	受试者身份确认代码表	记录研究者或研究机构保存有一份保密表, 其中记录了所有在入选时被分配了试验编码的受试者的姓名, 允许研究者或研究机构能够确认受试者的身份	✓	
8.3.22	受试者入选表	记录以试验编号按时间顺序入选受试者	✓	
8.3.23	试验点内试验用药品的计量	记录试验用药品已按照试验方案被使用	✓	✓
8.3.24	签字页	记录所有经授权可在病例记录表上记录数据和/或进行改正的人员签名及缩写	✓	✓
8.3.25	体液或组织标本保存记录 (如有时)	要记录所保存标本的存放地点和鉴认 (如需重复测定时)	✓	✓

8.4 临床试验完成或终止后

试验结束或终止后, 8.2 和 8.3 中的所有文件应与下列文件一起

妥善存档。

	文件名称	目的	研究者或研究机构存档	申办者存档
8.4.1	试验点内试验用药计数	记录试验用药品按照试验方案使用,以及试验用药品在研究点内的最终计数,发给受试者的数量、受试者交还的数量、退还给申办者的数量	✓	✓
8.4.2	试验用药品的销毁记录	记录有申办者或在试验地点内销毁未用的试验用药	✓ (在试验地点销毁)	✓
8.4.3	完整的受试者身份确认代码表	如需随访,可依据此表对所有选的受试者进行身份确认。该表应保密存至协议规定时间	✓	
8.4.4	稽查证明(如适用)	记录曾做过稽查		✓
8.4.5	试验终结监查报告	记录所有结束试验所需步骤已经完成,所有必需文件已妥善存档		✓
8.4.6	治疗分配及解码记录	归还给申办者以证明所有已发的解码		✓
8.4.7	研究者向机构审查委员会或独立伦理委员会(如要求)和管理当局(如适用)提交的总结报告	记录试验结束	✓	
8.4.8	临床研究报告	记录试验结果及意义	✓ (如适用)	✓

附录 III

赫尔辛基宣言 ——涉及人类受试者的医学研究的伦理原则

(2008 年修订版)

(Declaration of Helsinki: Ethical Principles for
Medical Research Involving Human Subjects)

通过：第 18 届世界医学大会，赫尔辛基，1964 年 6 月。

修订：第 29 届世界医学大会，东京，1975 年 10 月；第 35 届世界医学大会，威尼斯，1983 年 10 月；第 41 届世界医学大会，香港，1989 年 9 月；第 48 届世界医学大会，西萨默塞特，1996 年 10 月；第 52 届世界医学大会，爱丁堡，2000 年 10 月；第 53 届世界医学大会，华盛顿，2002 年（增加对 29 条的补充说明）；第 55 届世界医学大会，东京，2004 年（增加对 30 条的补充说明）；第 59 届世界医学大会，首尔，2008 年 10 月。

一、前言

1. 世界医学大会（WMA）制订的《赫尔辛基宣言》，是作为关于涉及人类受试者的医学研究，包括对可确定的人体材料和数据的研究，有关伦理原则的一项声明。

本宣言应整体阅读，其每一段落内容应在顾及所有其他相关段落内容的情况下方可运用。

2. 尽管本宣言主要针对医生，世界医学大会鼓励涉及人类受试者的医学研究的其他参与者也接受这些原则。

3. 医生的职责是促进和保护患者，包括那些参与医学研究的患者的健康。医生的知识和良知均应奉献于这一职责的实现。

4. 世界医学大会的《日内瓦宣言》用下列词语约束医生，即

“我的患者的健康将是我的首要考虑。”《国际医学伦理学准则》声明“医生在提供医护时应从患者的最佳利益出发。”

5. 医学进步是以研究为基础的，而这些研究最终必须包括涉及人类受试者的研究。应为那些在医学研究没有涉及的人群提供参与到研究之中的机会。

6. 在涉及人类受试者的医学研究中，个体研究受试者的福祉必须优先于所有其他利益之上。

7. 涉及人类受试者的医学研究的基本目的，是了解疾病起因、发展和影响，并改进预防、诊断和治疗干预措施（方法、操作和治疗）。即使对当前的最佳干预措施也必须不断地通过研究，对其安全性、有效性、效率、可及性和质量给予评估。

8. 在医学实践和医学研究中，大多数干预措施会带来危险和负担。

9. 医学研究要符合促进尊重所有人类受试者、保护他们健康和权利的伦理标准。一些研究涉及的人群尤其脆弱，他们需要得到特别的保护。这些人群包括那些自己不能给予或拒绝同意意见的人群和那些有可能被强迫或受到不正当影响的人群。

10. 医生在开展涉及人类受试者的研究时不仅应考虑本国的伦理、法律和法规方面的规范和标准，也要考虑适用的国际规范和标准。任何国家或国际的伦理、法律和法规要求不应当对本宣言规定的对研究受试者的任何保护条款的要求有所减低或免除。

二、所有医学研究适用的原则

11. 参与医学研究的医生有责任保护研究受试者的生命、健康、尊严、人格完整、自我决定的权利、隐私和对个人信息的保密。

12. 涉及人类受试者的医学研究应符合普遍认可的科学原则，以对科学文献、其他适宜信息、足够试验信息和适宜动物实验信息的充分了解为基础。实验用动物的福利应给予尊重。

13. 在开展那些有可能损害环境的试验时应保持适当的警觉。

14. 每个涉及人类受试者的研究项目的设计和操作，应在研究方

案中有明确的描述。研究方案应包括一项关于伦理的声明，并阐明本宣言中的原则是如何得到体现的。研究方案应包括有关资金来源、申办者、组织隶属单位、其他潜在利益冲突、对研究受试者的激励措施，以及参与研究造成伤害的治疗和/或补偿条款等。研究方案应描述研究项目结束后研究受试者可以得到的有利于研究受试者的干预措施安排，或可以得到其他适宜医护或益处的安排。

15. 在研究开始前，研究方案必须提交给研究伦理委员会，供其考虑、评论、指导和同意。该委员会必须独立于研究人员、申办者和任何不正当影响之外。该委员会必须考虑到研究项目开展所在国的法律法规，以及适用的国际规范和标准，但是这些决不允许降低或排除本《宣言》为研究受试者制订的保护条款。该委员会必须有权监督研究的进行。研究人员必须向该委员会提供监控的信息，特别是关于严重不良事件的信息。未经该委员会的考虑和批准，不可对研究方案进行修改。

16. 涉及人类受试者的医学研究必须仅限受过适当科学培训和具备资格的人员来开展。对患者或健康志愿者的研究要求由一名胜任的、符合资格的医生负责监督管理。保护研究受试者的责任必须总是属于这名医生或其他卫生保健专业人员，即使他们同意也不能由研究受试者本人负责。

17. 涉及弱势或脆弱人群或社区的医学研究，只有在研究是有关这类人群或社区的健康需要和优先权益时，以及有理由相信这类人群或社区可能从该研究结果中获益时，才是正当的。

18. 每个涉及人类受试者的医学研究项目在开展前，必须对其可预见的对参与研究的个人和社区造成的危险和负担，与可预见的对他们或其他受研究影响的个人或社区的益处进行对比，做出谨慎的评估。

19. 每项临床试验在招募第一个受试者前，必须在公众可及的数据库进行登记。

20. 除非医生确信对可能造成的危险已做过足够的评估，并可以得到令人满意的管理，否则他们不可参加涉及人类受试者的医学研

究。如果发现一项研究的危险超过了其潜在益处，或者当已得到研究的阳性和有益结果的结论性证据后，必须立即停止该项研究。

21. 必须在其研究目的的重要性超过对研究受试者的潜在危险和负担的情况下才能开展涉及人类受试者的医学研究。

22. 潜在的个人作为受试者参与医学研究必须是自愿的。尽管可能与家人或社区负责人商议是适当的，但是除非他/她自由表达同意，否则，潜在的个人不能被入选研究项目。

23. 必须采取一切措施保护研究受试者的隐私，对其个人信息保密，并将研究对他们的身体、精神和社会整体造成的影响降到最低。

24. 涉及人类受试者的医学研究，每位潜在受试者必须得到足够的有关研究目的、方法、资金来源、任何可能的利益冲突、研究人员的组织隶属、研究期望的益处和潜在危险、研究可能造成的不适，以及任何其他相关方面的信息。潜在研究受试者必须被告知其可以拒绝参加研究的权利，或在研究过程中任何时间有撤回知情同意的权利而不会遭到报复。特别应注意为潜在研究受试者个人提供他们需要的具体信息，以及使其了解提供信息的方法。在确保潜在研究受试者理解了信息后，医生或其他适当的有资格的人必须获得潜在研究受试者自由表达的知情同意，最好为书面形式。如果不能用书面表达同意的意见，必须正式记录非书面同意意见并有目击证人。

25. 对采用可识别的人体材料或数据的医学研究，医生通常必须获得对这些材料或数据的采集、分析、存放和/或再使用的同意意见。为这些研究获得同意可能会有不可能、不现实或对研究的有效性造成威胁的情况。在这些情况下，只有经研究伦理委员会的考虑和同意后，研究方可进行。

26. 在获得参与研究项目的知情同意时，医生应特别注意受试者是否与其有依赖关系，或者迫于压力表示同意参加。在这种情况下，应当由一位适当的有资格且完全独立于这种关系之外的人来获得知情同意书。

27. 如果潜在研究受试者不具备能力，医生必须从其法定代表人处获得知情同意书。这些不具备能力的潜在研究受试者决不能被介入

到对他们没有潜在益处的研究中，除非研究项目的目的是促进该潜在受试者所代表的人群的健康，而且研究又缺少具备能力人员的参与，研究只会使潜在受试者承受最低限度的危险和最小的负担。

28. 当一个被认为不具备能力的潜在研究受试者实际有能力做出同意参与研究的决定时，医生除获得其法定代表人的同意外，还必须获得受试者的同意。潜在受试者做出的不同意的意见应予以尊重。

29. 研究涉及那些身体上或精神上不具备做出同意意见的能力时，比如无意识的患者，应只有在阻碍给予知情同意的身体或精神状况正是被研究人群的一个必要特点时才可以开展。在这种情况下，医生应自其法定代表人处获得知情同意书。在没有法定代表人在场，研究又不能延误时，如果参与研究的受试者处在无法给予知情同意的状况下这些具体理由已在研究方案中陈述且得到了研究伦理委员会的批准，研究项目可以在没有知情同意的情况下开展。但是，应尽早从研究受试者或其法定代表人那里获得继续参与研究的同意。

30. 作者、编辑和出版者对于出版研究成果都具有伦理义务。作者有责任公开他们涉及人类受试者的研究结果并对其报告的完整性和准确性负责。他们应遵守已被接受的伦理报告准则。阴性和非结论性结果应同阳性结果一样被发表，或通过其他途径使公众可以得到。资金来源、机构隶属以及利益冲突等应在出版物上宣布。不遵守本宣言原则的研究报告不应被接受发表。

三、对与医护疗保健措施相结合的医学研究的附加原则

31. 只有当研究潜在的预防、诊断或治疗的价值足以说明研究的必要性，而且医生有充分理由相信参与研究不会对作为研究受试者的患者的健康带来负面影响时，医生才可以把医学研究与医疗保健措施相结合。

32. 除非在下列情况下，一种新干预措施的益处、危险、负担、有效性等，必须与当前被证明的最佳干预措施进行对照试验：

- 在当前被证明有效的干预措施不存在时，研究中使用安慰剂或无治疗处理，是可以接受的；

• 出于不得和科学上得当的方法学理由，必须使用安慰剂以确定一种干预措施的功效或安全性，而且使用安慰剂或无治疗处理的患者不会冒任何严重的或不可逆转伤害的风险时。对这种选择必须极其谨慎以避免滥用。

33. 在研究项目结束时，参与研究的患者有权得知研究的结果并分享由此产生的任何益处，比如有权接受研究中确认有效的干预措施或其他适当的医疗保健或益处。

34. 医生必须向患者全面通报医疗保健的哪些方面与研究项目有关。患者拒绝参与研究或决定退出研究，绝不能影响医患关系。

35. 在治疗一名患者时，当已经证实的有效的干预措施不存在或无效时，如果根据医生的判断，一个干预措施有希望挽救生命、重建健康或减少痛苦，医生在寻求专家意见，并得到患者或其法定代表人的知情同意后，可以使用尚未证明有效的干预措施。在可能情况下，这个干预措施应作为研究的目的，通过设计来评价其安全性和有效性。在所有情况下，新信息必须记录，并在适当时予以发表。

（田少雷译）

附录 IV

涉及人类受试者生物医学研究的国际伦理学准则 (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects)

国际医学科学组织理事会 (CIOMS) 与世界卫生组织 (WHO)
合作完成 (2002 年)

准则 1 涉及人类的生物医学研究伦理的正当性和科学的可靠性

涉及人类受试者的生物医学研究的伦理学正当性基于有希望发现有利于人民健康的新途径。这类研究只有当它尊重和保护受试者，公正地对待受试者，而且在道德上能被进行研究的社区接受时，在伦理上才是正当的。此外，科学上不可靠的研究必然也是不符合伦理的，因为它使研究受试者暴露在风险面前而并无可能的利益。研究者和申办者必须确保所建议的涉及人类受试者的研究符合普遍接受的科学原则，而且是建立在对有关科学文献充分知晓的基础上。

准则 2 伦理审查委员会

所有涉及人类受试者的研究申请书必须呈送给一个或以上科学与伦理审查委员会，以便对其科学价值和伦理可接受性进行审查。审查委员会必须独立于研究队伍之外，委员会从研究中可能获得的直接经济利益或其他物质利益不应影响其审查结果。研究者在进行研究之前必须得到伦理委员会的批准或准许。伦理审查委员会必要时应该在研究过程中作进一步审查，包括监督研究过程。

准则 3 由国外申办的研究的伦理审查

国外申办机构和各研究者应向申办机构所在国呈送一份研究方案，进行伦理和科学审查，所采用的伦理标准应该与在申办机构所在国进行的研究一样严格。东道国卫生当局和全国性或地方性伦理审查委员会应该确保该研究建议符合东道国的健康需求和优先事项，并达

到了必需的伦理标准。

准则 4 个人知情同意

对所有涉及人的生物医学研究，研究者必须取得未来受试者的知情同意，或在其无知情能力时，取得按现行法律合法授权的代表的准许。免除知情同意是少见的或例外的，在各种情况下都必须取得伦理审查委员会的批准。

准则 5 获取知情同意：应提供给未来研究受试者的基本信息

在请求每个人同意参与研究之前，研究者必须以其能够理解的语言或其他交流方式提供以下信息：

- 所有人都是被邀请参加研究的，考虑其适于参加本研究的理由，说明参加是自愿的；
- 所有人均可自由地拒绝参加，也可随时退出研究，而不会受到处罚，也不会失去本应给予的利益；
- 说明研究目的，由研究者和受试者实施的程序，解释研究和常规医疗有何不同；
- 关于对照试验：解释研究设计的特点（如随机双盲对照）以及受试者将不被告知所指定的治疗，直至研究结束和揭盲；
- 参与研究的预定期限（包括到研究中心来的次数、时间和总共需要的时间），以及受试者提前结束试验的可能性；
- 是否要以货币或其他物品作为参与研究的回报，如果有，说明种类和数量；
- 在研究结束后，受试者将被告知总的研究发现以及和个人特殊健康状况有关的发现；
- 受试者有权要求获得其数据，即使这些数据还没有直接应用价值（除非伦理审查委员会批准数据暂时或永远不公开，在此情况下应通知受试者，并说明不公开的理由）；
- 参与研究对受试者（或其他人）有何可预见的风险、痛苦、不适或不便，包括对受试者配偶或性伴的风险、健康或福利的影响；
- 参与研究对受试者是否有直接的预期利益；
- 本研究对社区或全社会的预期利益，以及对科学知识的贡献，

当研究结束且研究产品或干预措施已证明安全有效时，它们是否会提供给受试者，何时、如何提供以及是否要付钱；

- 是否有现在可得到的其他干预措施或治疗方法；
- 关于确保尊重受试者隐私和能识别受试者身份的记录的保密规定；
- 说明研究者保守秘密的能力会受到法律或其他方面的限制以及违反保密的可能后果；
- 说明使用遗传检验结果和家庭遗传信息的有关政策，对未经受试者同意而泄露其遗传检验结果（如向保险公司或雇主泄露）是否已有预防措施；
- 说明研究申办者，研究者隶属单位，研究基金的性质和来源；
- 说明有可能为研究目的而使用（直接使用或二次使用）医疗过程中取得的受试者的病历或生物标本；
- 说明是否有计划在研究结束时将研究中收集的生物标本销毁，如果无此计划，说明有关标本保存的细节（何处保存、如何保存、保存多久及最后处置）和将来可能的使用，以及受试者有权对将来的使用做决定，有权拒绝保存或要求把材料销毁；
- 说明是否有可能从生物标本中研发出商业产品，受试者是否将从这些产品的开发中获得货币或其他利益；
- 说明研究者是否仅作为研究者，还是既作为研究者又作为受试者的医生；
- 说明研究者向受试者提供医疗服务的责任范围；
- 说明对与研究有关的某些特殊类型的伤害或并发症将提供免费治疗、治疗的性质和期限、医疗机构名称或个体医生姓名以及该治疗的资金有无问题；
- 说明一旦这类伤害造成丧失能力或死亡，受试者或受试者的家庭、被抚养者将以什么方式、由什么机构得到赔偿（抑或并无提供此类赔偿的计划）；
- 说明在未来受试者被邀请参与研究的国度里，索赔权是否有法律保证；

- 说明本研究方案已获伦理审查委员会批准或准许。

准则 6 获取知情同意：申办者和研究者的义务

申办者和研究者有以下责任：

- 避免毫无理由的欺骗、不正当影响或恐吓；
- 只有在确定了未来受试者对有关事实及参与研究的后果已有充分理解，并有充分机会考虑是否参加研究之后，才能去征求其同意；
- 一般规定是从每个未来受试者获取已签名的同意书，作为知情同意书的证据——研究者对这一规定的任何例外均应说明理由，并应取得伦理审查委员会的批准；
- 如果研究条件或程序有了明显变动，或者获得了可能影响受试者愿意继续参加研究的新信息时，应更新每个受试者的知情同意书；
- 在长期研究项目中，应按预先定好的间隔期与每个受试者续签知情同意书，即使研究目的和设计并无变动。

准则 7 诱导参与研究

受试者可因收入上的损失、旅行费用和其他由于参与研究带来的支出而得到偿还；他们还可享受免费医疗服务。特别是不能从研究中获得直接利益的受试者，可以因研究带来不便或花费时间而付给酬金。但是，所付的酬金不应太多，所提供的医疗服务也不应太广泛，以免诱导未来受试者同意参与研究，而违反其更好的判断（“不正当诱导”）。所有的支付、偿还或医疗服务均应得到伦理审查委员会的批准。

准则 8 参与研究的利益与风险

在涉及人的生物医学研究中，研究者必须保证对潜在的利益与风险已作了合理权衡，且风险已最低化。

- 能为受试者个人带来直接诊断、治疗或预防利益的干预措施或操作应该进行论证，以确定就风险和受益而言，它们对受试者个人是否和现有的其他方法至少同样有利。对这类“有利的”干预措施或操作的风险必须联系它们对受试者个人的预期受益来进行合理性论证。
- 不能直接诊断、治疗或预防受益的干预措施对受试者个人的风险必须联系它们对社会的预期受益（即可普通化的知识）来进行论

证。这类干预措施带来的风险对于所获得的知识而言必须是合理的。

准则 9 当研究涉及无知同意能力的人时对风险的特殊限制

当以无知同意能力的人作为受试者在伦理和科学上存在正当理由时，那些对受试者个人无直接利益的研究所带来的风险既不多见，于也不大于对这些人的常规医学或心理学检查的风险。当存在占优势的科学和伦理理由时，而且伦理审查委员会已予批准，比这类风险轻微或很小增加的风险可能也是被允许的。

准则 10 在资源贫乏的人群和社区中的研究

在资源贫乏的人群或社区进行研究之前，申办者和研究者必须尽最大努力来确保：

- 研究是为了针对该人群和社区的健康需求和优先事项；
- 为了该人群或社区的利益，所研发的任何干预措施和产品或所产生的任何知识都将能为该人群或社区合理可得。

准则 11 临床实验中对照组的选择

作为一般规则，在诊断、治疗、预防性干预实验中，对照组的受试者应该接受一种已证明有效的干预措施。在某些情况下，使用另外一种对比措施，例如安慰剂或“无治疗”，在伦理上可能是接受的。

安慰剂可用于：

- 当没有已证明有效的干预措施时；
- 当不给予已证明有效的干预措施至多只会使受试者暴露于暂时的不适或延缓症状的缓解时；
- 当用已证明有效的干预措施作为对比不能产生科学上可靠的结果，而使用安慰剂不会增加任何使受试者蒙受严重或不可逆性伤害的风险时。

准则 12 研究受试者群体选择中负担和利益的公平分配

研究受试者群体或社区的选择应该使研究的负担和利益能够公平分配。如果将某些能够从研究中获益的群体或社区排除在外，必须有正当性理由。

准则 13 涉及脆弱人群的研究

如要征募脆弱个人作为研究受试者，必须有特别的正当性理由，

他们一旦被选中，必须采取保护他们权利和福利的严格措施。

准则 14 涉及儿童的研究

在进行涉及儿童的研究之前，研究者必须保证：

- 研究不能在成人同样好地进行；
- 研究目的是为了获得与儿童健康需求有关的知识；
- 每个儿童的父/母或其法定代理人已给予允许；
- 已取得在儿童能力范围内的同意（赞同）；
- 儿童拒绝参与或拒绝继续参与研究的意愿将受到尊重。

准则 15 因精神和行为疾患而无充分知情同意能力的人的研究

在对因精神或行为疾患而无足够知情同意能力的人进行研究之前，研究者必须保证：

- 如果该研究能在有充分知情同意能力的人身上进行的一样好，则不应以这些人作为研究受试者；

- 研究的目的是为了获得与精神或行为疾患病人的特殊健康需求有关的知识；

- 已在每个受试者的能力范围内取得其同意，未来受试者拒绝参与研究的意向必须受到尊重，除非在例外的情况下，即没有其他合理的医学治疗方法，且当地法律允许推翻受试者的反对意见时；

- 当未来受试者缺乏同意能力时，可由一名适当的家庭成员或法律授权的代表按照现行法律给予同意。

准则 16 妇女作为研究受试者

研究者、申办者或伦理审查委员会不应将育龄妇女排除在生物医学研究之外。在研究期间有可能怀孕，本身不应成为排除或限制其参与的理由。但是，对妊娠妇女及其胎儿风险的详尽讨论，是使妇女能对参与临床试验做出理性选择的前提。在这种讨论中，如果参与研究可能对在研究中怀孕的妇女及其胎儿构成危险，则申办者/研究者应该保证在研究开始之前向未来受试者提供妊娠实验和有效避孕方法。如果由于法律或宗教原因做不到这点，研究者就不应该征募可能怀孕的妇女参与这种可能有危险的研究。

准则 17 孕妇作为研究受试者

孕妇应该认为是符合参与生物医学研究条件的。研究者和伦理审查委员会应该确保怀孕的未来受试者充分了解参与研究对她们自己、对其妊娠、对胎儿、对其以后的子女以及对其生育能力的利益和风险。

对这一人群的研究只有当其和孕妇及其胎儿的特殊健康需求有关，或/和一般孕妇的健康需求有关时才能进行，并还应尽量得到动物实验特别是致畸和致突变风险的可靠证据的支持。

准则 18 保密

研究者必须建立对受试者的研究数据保密的可靠保护措施。受试者应被告知研究者维护保密性的能力受到法律或其他方面的限制，以及违反保密可能造成的后果。

准则 19 受伤害的受试者获得治疗与赔偿的权利

研究者应该确保，研究受试者如因参与研究而受到伤害时，有权得到对该伤害的免费治疗，并得到经济或其他方面的援助，以公平地补偿他们造成的损伤、丧失能力或残疾。如果由于参与研究而死亡，他们所赡养的人有权得到赔偿。受试者不得被要求放弃赔偿的权利。

准则 20 加强生物医学研究中伦理与科学审查的能力

许多国家缺乏能力来评价或确保在其法律制度下所建议或实施的生物医学研究的科学质量或伦理可接受性。在外部申办的合作性研究中，申办者和研究者有伦理学义务确保他们在这些国家所负责的生物医学研究对于全国的或地方的生物医学研究的设计或实施能力做出有效的贡献，并为这些研究提供科学与伦理审查和监督。

能力建设包括，但不限于以下活动：

- 建立和加强独立的、有能力的伦理审查委员会；
- 加强研究能力；
- 开发适于医疗保健和生物医学研究的技术；
- 培养研究和医疗保健人员；
- 教育研究受试者抽样的社区。

准则 21 外部申办者提供医疗保健服务的伦理学义务

外部申办者有伦理学义务确保提供：

- 安全地实施研究所需要的医疗保健服务；
- 当受试者由于研究性干预而受到伤害时给予治疗；
- 作为申办者承诺的服务的必要部分，须使有关社区或人群可以获得作为研究成果的有益干预措施或开发的产品。

（田少雷译）

附录 V

药品注册管理办法

(2007 修订版)

(国家食品药品监督管理局 2007 年 7 月 10 日发布)

第一章 总 则

第一条 为保证药品的安全、有效和质量可控，规范药品注册行为，根据《中华人民共和国药品管理法》（以下简称《药品管理法》）、《中华人民共和国行政许可法》（以下简称《行政许可法》）、《中华人民共和国药品管理法实施条例》（以下简称《药品管理法实施条例》），制定本办法。

第二条 在中华人民共和国境内申请药物临床试验、药品生产和药品进口，以及进行药品审批、注册检验和监督管理，适用本办法。

第三条 药品注册，是指国家食品药品监督管理局根据药品注册申请人的申请，依照法定程序，对拟上市销售药品的安全性、有效性、质量可控性等进行审查，并决定是否同意其申请的审批过程。

第四条 国家鼓励研究创制新药，对创制的新药、治疗疑难危重疾病的新药实行特殊审批。

第五条 国家食品药品监督管理局主管全国药品注册工作，负责对药物临床试验、药品生产和进口进行审批。

第六条 药品注册工作应当遵循公开、公平、公正的原则。

国家食品药品监督管理局对药品注册实行主审集体负责制、相关人员公示制和回避制、责任追究制，受理、检验、审评、审批、送达等环节接受社会监督。

第七条 在药品注册过程中，药品监督管理部门认为涉及公共利

益的重大许可事项，应当向社会公告，并举行听证。

行政许可直接涉及申请人与他人之间重大利益关系的，药品监督管理部门在做出行政许可决定前，应当告知申请人、利害关系人享有要求听证、陈述和申辩的权利。

第八条 药品监督管理部门应当向申请人提供可查询的药品注册受理、检查、检验、审评、审批的进度和结论等信息。

药品监督管理部门应当在行政机关网站或者注册申请受理场所公开下列信息：

（一）药品注册申请事项、程序、收费标准和依据、时限，需要提交的全部材料目录和申请书示范文本；

（二）药品注册受理、检查、检验、审评、审批各环节人员名单和相关信息；

（三）已批准的药品目录等综合信息。

第九条 药品监督管理部门、相关单位以及参与药品注册工作的人员，对申请人提交的技术秘密和实验数据负有保密的义务。

第二章 基本要求

第十条 药品注册申请人（以下简称申请人），是指提出药品注册申请并承担相应法律责任的机构。

境内申请人应当是在中国境内合法登记并能独立承担民事责任的机构，境外申请人应当是境外合法制药厂商。境外申请人办理进口药品注册，应当由其驻中国境内的办事机构或者由其委托的中国境内代理机构办理。

办理药品注册申请事务的人员应当具有相应的专业知识，熟悉药品注册的法律、法规及技术要求。

第十一条 药品注册申请包括新药申请、仿制药申请、进口药品申请及其补充申请和再注册申请。

境内申请人申请药品注册按照新药申请、仿制药申请的程序和要求办理，境外申请人申请进口药品注册按照进口药品申请的程序和要求

求办理。

第十二条 新药申请，是指未曾在中国境内上市销售的药品的注册申请。

对已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应症的药品注册按照新药申请的程序申报。

仿制药申请，是指生产国家食品药品监督管理局已批准上市的已有国家标准的药品的注册申请；但是生物制品按照新药申请的程序申报。

进口药品申请，是指境外生产的药品在中国境内上市销售的注册申请。

补充申请，是指新药申请、仿制药申请或者进口药品申请经批准后，改变、增加或者取消原批准事项或者内容的注册申请。

再注册申请，是指药品批准证明文件有效期满后申请人拟继续生产或者进口该药品的注册申请。

第十三条 申请人应当提供充分可靠的研究数据，证明药品的安全性、有效性和质量可控性，并对全部资料的真实性负责。

第十四条 药品注册所报送的资料引用文献应当注明著作名称、刊物名称及卷、期、页等；未公开发表的文献资料应当提供资料所有者许可使用的证明文件。外文资料应当按照要求提供中文译本。

第十五条 国家食品药品监督管理局应当执行国家制定的药品行业发展规划和产业政策，可以组织对药品的上市价值进行评估。

第十六条 药品注册过程中，药品监督管理部门应当对非临床研究、临床试验进行现场核查、有因核查，以及批准上市前的生产现场检查，以确认申报资料的真实性、准确性和完整性。

第十七条 两个以上单位共同作为申请人的，应当向其中药品生产企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出申请；申请人均均为药品生产企业的，应当向申请生产制剂的药品生产企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出申请；申请人均不是药品生产企业的，应当向样品试制现场所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出申请。

第十八条 申请人应当对其申请注册的药物或者使用的处方、工艺、用途等,提供申请人或者他人在中国的专利及其权属状态的说明;他人在中国存在专利的,申请人应当提交对他人的专利不构成侵权的声明。对申请人提交的说明或者声明,药品监督管理部门应当在行政机关网站予以公示。

药品注册过程中发生专利权纠纷的,按照有关专利的法律法规解决。

第十九条 对他人已获得中国专利权的药品,申请人可以在该药品专利期届满前2年内提出注册申请。国家食品药品监督管理局按照本办法予以审查,符合规定的,在专利期满后核发药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》。

第二十条 按照《药品管理法实施条例》第三十五条的规定,对获得生产或者销售含有新型化学成分药品许可的生产者或者销售者提交的自行取得且未披露的试验数据和其他数据,国家食品药品监督管理局自批准该许可之日起6年内,对未经已获得许可的申请人同意,使用其未披露数据的申请不予批准;但是申请人提交自行取得数据的除外。

第二十一条 为申请药品注册而进行的药物临床前研究,包括药物的合成工艺、提取方法、理化性质及纯度、剂型选择、处方筛选、制备工艺、检验方法、质量指标、稳定性、药理、毒理、动物药代动力学研究等。中药制剂还包括原药材的来源、加工及炮制等的研究;生物制品还包括菌种、细胞株、生物组织等起始原材料的来源、质量标准、保存条件、生物学特征、遗传稳定性及免疫学的研究等。

第二十二条 药物临床前研究应当执行有关管理规定,其中安全性评价研究必须执行《药物非临床研究质量管理规范》。

第二十三条 药物研究机构应当具有与试验研究项目相适应的人员、场地、设备、仪器和管理制度,并保证所有试验数据和资料的真实性;所用实验动物、试剂和原材料应当符合国家有关规定和要求。

第二十四条 申请人委托其他机构进行药物研究或者进行单项试验、检测、样品的试制等的,应当与被委托方签订合同,并在申请注

册时予以说明。申请人对申报资料中的药物研究数据的真实性负责。

第二十五条 单独申请注册药物制剂的，研究用原料药必须具有药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》，且必须通过合法的途径获得。研究用原料药不具有药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的，必须经国家食品药品监督管理局批准。

第二十六条 药品注册申报资料中有境外药物研究机构提供的药物试验研究资料的，必须附有境外药物研究机构出具的其所提供资料的项目、页码的情况说明和证明该机构已在境外合法登记的经公证的证明文件。国家食品药品监督管理局根据审查需要组织进行现场核查。

第二十七条 药品监督管理部门可以要求申请人或者承担试验的药物研究机构按照其申报资料的项目、方法和数据进行重复试验，也可以委托药品检验所或者其他药物研究机构进行重复试验或方法学验证。

第二十八条 药物研究参照国家食品药品监督管理局发布的有关技术指导原则进行，申请人采用其他评价方法和技术的，应当提交证明其科学性的资料。

第二十九条 申请人获得药品批准文号后，应当按照国家食品药品监督管理局批准的生产工艺生产。

药品监督管理部门根据批准的生产工艺和质量标准对申请人的生产情况进行监督检查。

第三章 药物的临床试验

第三十条 药物的临床试验（包括生物等效性试验），必须经过国家食品药品监督管理局批准，且必须执行《药物临床试验质量管理规范》。

药品监督管理部门应当对批准的临床试验进行监督检查。

第三十一条 申请新药注册，应当进行临床试验。仿制药申请和

补充申请, 根据本办法附件规定进行临床试验。

临床试验分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期。

Ⅰ期临床试验: 初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学, 为制定给药方案提供依据。

Ⅱ期临床试验: 治疗作用初步评价阶段。其目的是初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性, 也包括为Ⅲ期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。此阶段的研究设计可以根据具体的研究目的, 采用多种形式, 包括随机盲法对照临床试验。

Ⅲ期临床试验: 治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性, 评价利益与风险关系, 最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。试验一般应为具有足够样本量的随机盲法对照试验。

Ⅳ期临床试验: 新药上市后应用研究阶段。其目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应, 评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等。

生物等效性试验是指用生物利用度研究的方法, 以药代动力学参数为指标, 比较同一种药物的相同或者不同剂型的制剂, 在相同的试验条件下, 其活性成分吸收程度和速度有无统计学差异的人体试验。

第三十二条 药物临床试验的受试例数应当符合临床试验的目的和相关统计学的要求, 并且不得少于本办法附件规定的最低临床试验病例数。罕见病、特殊病种等情况, 要求减少临床试验病例数或者免做临床试验的, 应当在申请临床试验时提出, 并经国家食品药品监督管理局审查批准。

第三十三条 在菌毒种选种阶段制备的疫苗或者其他特殊药物, 确无合适的动物模型且实验室无法评价其疗效的, 在保证受试者安全的前提下, 可以向国家食品药品监督管理局申请进行临床试验。

第三十四条 药物临床试验批准后, 申请人应当从具有药物临床试验资格的机构中选择承担药物临床试验的机构。

第三十五条 临床试验用药物应当在符合《药品生产质量管理规范》的车间制备。制备过程应当严格执行《药品生产质量管理规范》

的要求。

申请人对临床试验用药物的质量负责。

第三十六条 申请人可以按照其拟定的临床试验用样品标准自行检验临床试验用药物,也可以委托本办法确定的药品检验所进行检验;疫苗类制品、血液制品、国家食品药品监督管理局规定的其他生物制品,应当由国家食品药品监督管理局指定的药品检验所进行检验。

临床试验用药物检验合格后方可用于临床试验。

药品监督管理部门可以对临床试验用药物抽查检验。

第三十七条 申请人在药物临床试验实施前,应当将已确定的临床试验方案和临床试验负责单位的主要研究者姓名、参加研究单位及其研究者名单、伦理委员会审核同意书、知情同意书样本等报送国家食品药品监督管理局备案,并抄送临床试验单位所在地和受理该申请的省、自治区、直辖市药品监督管理部门。

第三十八条 申请人发现药物临床试验机构违反有关规定或者未按照临床试验方案执行的,应当督促其改正;情节严重的,可以要求暂停或者终止临床试验,并将情况报告国家食品药品监督管理局和有关省、自治区、直辖市药品监督管理部门。

第三十九条 申请人完成临床试验后,应当向国家食品药品监督管理局提交临床试验总结报告、统计分析报告以及数据库。

第四十条 药物临床试验应当在批准后 3 年内实施。逾期未实施的,原批准证明文件自行废止;仍需进行临床试验的,应当重新申请。

第四十一条 临床试验过程中发生严重不良事件的,研究者应当在 24 小时内报告有关省、自治区、直辖市药品监督管理部门和国家食品药品监督管理局,通知申请人,并及时向伦理委员会报告。

第四十二条 临床试验有下列情形之一的,国家食品药品监督管理局可以责令申请人修改试验方案、暂停或者终止临床试验:

- (一) 伦理委员会未履行职责的;
- (二) 不能有效保证受试者安全的;

- (三) 未按照规定时限报告严重不良事件的；
 - (四) 有证据证明临床试验用药物无效的；
 - (五) 临床试验用药物出现质量问题的；
 - (六) 临床试验中弄虚作假的；
 - (七) 其他违反《药物临床试验质量管理规范》的情形。
- 第四十三条 临床试验中出现大范围、非预期的不良反应或者严重不良事件，或者有证据证明临床试验用药物存在严重质量问题时，国家食品药品监督管理局或者省、自治区、直辖市药品监督管理部门可以采取紧急控制措施，责令暂停或者终止临床试验，申请人和临床试验单位必须立即停止临床试验。
- 第四十四条 境外申请人在中国进行国际多中心药物临床试验的，应当按照本办法向国家食品药品监督管理局提出申请，并按下列要求办理：
- (一) 临床试验用药物应当是在境外注册的药品或者已进入Ⅱ期或者Ⅲ期临床试验的药物；国家食品药品监督管理局不受境外申请人提出的尚未在境外注册的预防用疫苗类药物的国际多中心药物临床试验申请；
 - (二) 国家食品药品监督管理局在批准进行国际多中心药物临床试验的同时，可以要求申请人在中国首先进行Ⅰ期临床试验；
 - (三) 在中国进行国际多中心药物临床试验时，在任何国家发现与该药物有关的严重不良反应和非预期不良反应，申请人应当按照有关规定及时报告国家食品药品监督管理局；
 - (四) 临床试验结束后，申请人应当将完整的临床试验报告报送国家食品药品监督管理局；
 - (五) 国际多中心药物临床试验取得的数据用于在中国进行药品注册申请的，应当符合本办法有关临床试验的规定并提交国际多中心临床试验的全部研究资料。

第四章 新药申请的申报与审批

第四十五条 国家食品药品监督管理局对下列申请可以实行特殊审批：

（一）未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分及其制剂，新发现的药材及其制剂；

（二）未在国内获准上市的化学原料药及其制剂、生物制品；

（三）治疗艾滋病、恶性肿瘤、罕见病等疾病且具有明显临床治疗优势的新药；

（四）治疗尚无有效治疗手段的疾病的新药。

符合前款规定的药品，申请人在药品注册过程中可以提出特殊审批的申请，由国家食品药品监督管理局药品审评中心组织专家会议讨论确定是否实行特殊审批。

特殊审批的具体办法另行制定。

第四十六条 多个单位联合研制的新药，应当由其中的一个单位申请注册，其他单位不得重复申请；需要联合申请的，应当共同署名作为该新药的申请人。新药申请获得批准后每个品种，包括同一品种的不同规格，只能由一个单位生产。

第四十七条 对已上市药品改变剂型但不改变给药途径的注册申请，应当采用新技术以提高药品的质量和安全性，且与原剂型比较有明显的临床应用优势。

改变剂型但不改变给药途径，以及增加新适应症的注册申请，应当由具备生产条件的企业提出；靶向制剂、缓释、控释制剂等特殊剂型除外。

第四十八条 在新药审批期间，新药的注册分类和技术要求不因相同活性成分的制剂在国外获准上市而发生变化。

在新药审批期间，其注册分类和技术要求不因国内药品生产企业申报的相同活性成分的制剂在我国获准上市而发生变化。

第四十九条 药品注册申报资料应当一次性提交，药品注册申请

受理后不得自行补充新的技术资料；进入特殊审批程序的注册申请或者涉及药品安全性的新发现，以及按要求补充资料的除外。申请人认为必须补充新的技术资料的，应当撤回其药品注册申请。申请人重新申报的，应当符合本办法有关规定且尚无同品种进入新药监测期。

第一节 新药临床试验

第五十条 申请人完成临床前研究后，应当填写《药品注册申请表》，向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门如实报送有关资料。

第五十一条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当对申报资料进行形式审查，符合要求的，出具药品注册申请受理通知书；不符合要求的，出具药品注册申请不予受理通知书，并说明理由。

第五十二条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当自受理申请之日起5日内组织对药物研制情况及原始资料进行现场核查，对申报资料进行初步审查，提出审查意见。申请注册的药品属于生物制品的，还需抽取3个生产批号的检验用样品，并向药品检验所发出注册检验通知。

第五十三条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当在规定的时限内将审查意见、核查报告以及申报资料送交国家食品药品监督管理局药品审评中心，并通知申请人。

第五十四条 接到注册检验通知的药品检验所应当按申请人申报的药品标准对样品进行检验，对申报的药品标准进行复核，并在规定的时间内将药品注册检验报告送交国家食品药品监督管理局药品审评中心，并抄送申请人。

第五十五条 国家食品药品监督管理局药品审评中心收到申报资料后，应在规定的时间内组织药学、医学及其他技术人员对申报资料进行技术审评，必要时可以要求申请人补充资料，并说明理由。完成技术审评后，提出技术审评意见，连同有关资料报送国家食品药品监督管理局。

国家食品药品监督管理局依据技术审评意见作出审批决定。符合

规定的,发给《药物临床试验批件》;不符合规定的,发给《审批意见通知件》,并说明理由。

第二节 新药生产

第五十六条 申请人完成药物临床试验后,应当填写《药品注册申请表》,向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报送申请生产的申报资料,并同时向中国药品生物制品检定所报送制备标准品的原材料及有关标准物质的研究资料。

第五十七条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当对申报资料进行形式审查,符合要求的,出具药品注册申请受理通知书;不符合要求的,出具药品注册申请不予受理通知书,并说明理由。

第五十八条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当自受理申请之日起5日内组织对临床试验情况及有关原始资料进行现场核查,对申报资料进行初步审查,提出审查意见。除生物制品外的其他药品,还需抽取3批样品,向药品检验所发出标准复核的通知。

省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当在规定的时限内将审查意见、核查报告及申报资料送交国家食品药品监督管理局药品审评中心,并通知申请人。

第五十九条 药品检验所应对申报的药品标准进行复核,并在规定的时间内将复核意见送交国家食品药品监督管理局药品审评中心,同时抄送通知其复核的省、自治区、直辖市药品监督管理部门和申请人。

第六十条 国家食品药品监督管理局药品审评中心收到申报资料后,应当在规定的时间内组织药学、医学及其他技术人员对申报资料进行审评,必要时可以要求申请人补充资料,并说明理由。

经审评符合规定的,国家食品药品监督管理局药品审评中心通知申请人申请生产现场检查,并告知国家食品药品监督管理局药品认证管理中心;经审评不符合规定的,国家食品药品监督管理局药品审评中心将审评意见和有关资料报送国家食品药品监督管理局,国家食品药品监督管理局依据技术审评意见,作出不予批准的决定,发给《审

批意见通知件》，并说明理由。

第六十一条 申请人应当自收到生产现场检查通知之日起 6 个月内向国家食品药品监督管理局药品认证管理中心提出现场检查的申请。

第六十二条 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心在收到生产现场检查的申请后，应当在 30 日内组织对样品批量生产过程等进行现场检查，确认核定的生产工艺的可行性，同时抽取 1 批样品（生物制品抽取 3 批样品），送进行该药品标准复核的药品检验所检验，并在完成现场检查后 10 日内将生产现场检查报告送交国家食品药品监督管理局药品审评中心。

第六十三条 样品应当在取得《药品生产质量管理规范》认证证书的车间生产；新开办药品生产企业、药品生产企业新建药品生产车间或者新增生产剂型的，其样品生产过程应当符合《药品生产质量管理规范》的要求。

第六十四条 药品检验所应当依据核定的药品标准对抽取的样品进行检验，并在规定的时间内将药品注册检验报告送交国家食品药品监督管理局药品审评中心，同时抄送相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门和申请人。

第六十五条 国家食品药品监督管理局药品审评中心依据技术审评意见、样品生产现场检查报告和样品检验结果，形成综合意见，连同有关资料报送国家食品药品监督管理局。国家食品药品监督管理局依据综合意见，作出审批决定。符合规定的，发给新药证书，申请人已持有《药品生产许可证》并具备生产条件的，同时发给药品批准文号；不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

改变剂型但不改变给药途径，以及增加新适应症的注册申请获得批准后不发给新药证书；靶向制剂、缓释、控释制剂等特殊剂型除外。

第三节 新药监测期

第六十六条 国家食品药品监督管理局根据保护公众健康的要

求,可以对批准生产的新药品种设立监测期。监测期自新药批准生产之日起计算,最长不得超过5年。

监测期内的新药,国家食品药品监督管理局不批准其他企业生产、改变剂型和进口。

第六十七条 药品生产企业应当考察处于监测期内的新药的生产工艺、质量、稳定性、疗效及不良反应等情况,并每年向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报告。药品生产企业未履行监测期责任的,省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当责令其改正。

第六十八条 药品生产、经营、使用及检验、监督单位发现新药存在严重质量问题、严重或者非预期的不良反应时,应当及时向省、自治区、直辖市药品监督管理部门报告。省、自治区、直辖市药品监督管理部门收到报告后应当立即组织调查,并报告国家食品药品监督管理局。

第六十九条 药品生产企业对设立监测期的新药从获准生产之日起2年内未组织生产的,国家食品药品监督管理局可以批准其他药品生产企业提出的生产该新药的申请,并重新对该新药进行监测。

第七十条 新药进入监测期之日起,国家食品药品监督管理局已经批准其他申请人进行药物临床试验的,可以按照药品注册申报与审批程序继续办理该申请,符合规定的,国家食品药品监督管理局批准该新药的生产或者进口,并对境内药品生产企业生产的该新药一并进行监测。

第七十一条 新药进入监测期之日起,不再受理其他申请人的同品种注册申请。已经受理但尚未批准进行药物临床试验的其他申请人同品种申请予以退回;新药监测期满后,申请人可以提出仿制药申请或者进口药品申请。

第七十二条 进口药品注册申请首先获得批准后,已经批准境内申请人进行临床试验的,可以按照药品注册申报与审批程序继续办理其申请,符合规定的,国家食品药品监督管理局批准其进行生产;申请人也可以撤回该项申请,重新提出仿制药申请。对已经受理但尚未批准进行药物临床试验的其他同品种申请予以退回,申请人可以提出

仿制药申请。

第五章 仿制药的申报与审批

第七十三条 仿制药申请人应当是药品生产企业，其申请的药品应当与《药品生产许可证》载明的生产范围一致。

第七十四条 仿制药应当与被仿制药具有同样的活性成分、给药途径、剂型、规格和相同的治疗作用。已有多家企业生产的品种，应当参照有关技术指导原则选择被仿制药进行对照研究。

第七十五条 申请仿制药注册，应当填写《药品注册申请表》，向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报送有关资料和生产现场检查申请。

第七十六条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门对申报资料进行形式审查，符合要求的，出具药品注册申请受理通知书；不符合要求的，出具药品注册申请不予受理通知书，并说明理由。

已申请中药品种保护的，自中药品种保护申请受理之日起至作出行政决定期间，暂停受理同品种的仿制药申请。

第七十七条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当自受理申请之日起 5 日内组织对研制情况和原始资料进行现场核查，并应当根据申请人提供的生产工艺和质量标准组织进行生产现场检查，现场抽取连续生产的 3 批样品，送药品检验所检验。

样品的生产应当符合本办法第六十三条的规定。

第七十八条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当在规定的时限内对申报资料进行审查，提出审查意见。符合规定的，将审查意见、核查报告、生产现场检查报告及申报资料送交国家食品药品监督管理局药品审评中心，同时通知申请人；不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由，同时通知药品检验所停止该药品的注册检验。

第七十九条 药品检验所应当对抽取的样品进行检验，并在规定的时间内将药品注册检验报告送交国家食品药品监督管理局药品审评

中心,同时抄送通知其检验的省、自治区、直辖市药品监督管理部门和申请人。

第八十条 国家食品药品监督管理局药品审评中心应当在规定的时间内组织药学、医学及其他技术人员对审查意见和申报资料进行审核,必要时可以要求申请人补充资料,并说明理由。

第八十一条 国家食品药品监督管理局药品审评中心依据技术审评意见、样品生产现场检查报告和样品检验结果,形成综合意见,连同相关资料报送国家食品药品监督管理局,国家食品药品监督管理局依据综合意见,做出审批决定。符合规定的,发给药品批准文号或者《药物临床试验批件》;不符合规定的,发给《审批意见通知件》,并说明理由。

第八十二条 申请人完成临床试验后,应当向国家食品药品监督管理局药品审评中心报送临床试验资料。国家食品药品监督管理局依据技术意见,发给药品批准文号或者《审批意见通知件》。

第八十三条 已确认存在安全性问题的上市药品,国家食品药品监督管理局可以决定暂停受理和审批其仿制药申请。

第六章 进口药品的申报与审批

第一节 进口药品的注册

第八十四条 申请进口的药品,应当获得境外制药厂商所在生产国家或者地区的上市许可;未在生产国家或者地区获得上市许可,但经国家食品药品监督管理局确认该药品安全、有效而且临床需要的,可以批准进口。

申请进口的药品,其生产应当符合所在国家或者地区药品生产质量管理规范及中国《药品生产质量管理规范》的要求。

第八十五条 申请进口药品注册,应当填写《药品注册申请表》,报送有关资料和样品,提供相关证明文件,向国家食品药品监督管理局提出申请。

第八十六条 国家食品药品监督管理局对申报资料进行形式审查,符合要求的,出具药品注册申请受理通知书,并通知中国药品生物制品检定所组织对3个生产批号的样品进行注册检验;不符合要求的,出具药品注册申请不予受理通知书,并说明理由。

国家食品药品监督管理局可以组织对其研制和生产情况进行现场检查,并抽取样品。

第八十七条 中国药品生物制品检定所收到资料和样品后,应当在5日内组织进行注册检验。

第八十八条 承担进口药品注册检验的药品检验所在收到资料、样品和有关标准物质后,应当在60日内完成注册检验并将药品注册检验报告报送中国药品生物制品检定所。

特殊药品和疫苗类制品的样品检验和药品标准复核应当在90日内完成。

第八十九条 中国药品生物制品检定所接到药品注册检验报告和已经复核的进口药品标准后,应当在20日内组织专家进行技术审查,必要时可以根据审查意见进行再复核。

第九十条 中国药品生物制品检定所完成进口药品注册检验后,应当将复核的药品标准、药品注册检验报告和复核意见送交国家食品药品监督管理局药品审评中心,并抄送申请人。

第九十一条 国家食品药品监督管理局药品审评中心应当在规定的时间内组织药学、医学及其他技术人员对申报资料进行审评,必要时可以要求申请人补充资料,并说明理由。

第九十二条 国家食品药品监督管理局药品审评中心依据技术审评意见和样品检验结果等,形成综合意见,连同相关资料报送国家食品药品监督管理局,国家食品药品监督管理局依据综合意见,做出审批决定。符合规定的,发给《药物临床试验批件》;不符合规定的,发给《审批意见通知件》,并说明理由。

第九十三条 临床试验获得批准后,申请人应当按照本办法第三章及有关要求进行试验。

临床试验结束后,申请人应当填写《药品注册申请表》,按照规

定报送临床试验资料及其他变更和补充的资料，并详细说明依据和理由，提供相关证明文件。

第九十四条 国家食品药品监督管理局药品审评中心应当在规定的时间内组织药学、医学及其他技术人员对报送的临床试验等资料进行全面审评，必要时可以要求申请人补充资料，并说明理由。

国家食品药品监督管理局依据综合意见，做出审批决定。符合规定的，发给《进口药品注册证》。中国香港、澳门和台湾地区的制药厂商申请注册的药品，参照进口药品注册申请的程序办理，符合要求的，发给《医药产品注册证》；不符合要求的，发给《审批意见通知书》，并说明理由。

第九十五条 申请进口药品制剂，必须提供直接接触药品的包装材料和容器合法来源的证明文件、用于生产该制剂的原料药和辅料合法来源的证明文件。原料药和辅料尚未取得国家食品药品监督管理局批准的，应当报送有关生产工艺、质量指标和检验方法等规范的研究资料。

第二节 进口药品分包装的注册

第九十六条 进口药品分包装，是指药品已在境外完成最终制剂生产过程，在境内由大包装规格改为小包装规格，或者对已完成内包装的药品进行外包装、放置说明书、粘贴标签等。

第九十七条 申请进口药品分包装，应当符合下列要求：

（一）该药品已经取得《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》；

（二）该药品应当是中国境内尚未生产的品种，或者虽有生产但是不能满足临床需要的品种；

（三）同一制药厂商的同一品种应当由一个药品生产企业分包装，分包装的期限不得超过《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的有效期；

（四）除片剂、胶囊外，分包装的其他剂型应当已在境外完成内包装；

(五) 接受分包装的药品生产企业, 应当持有《药品生产许可证》。进口裸片、胶囊申请在国内分包装的, 接受分包装的药品生产企业还应当持有与分包装的剂型相一致的《药品生产质量管理规范》认证证书;

(六) 申请进口药品分包装, 应当在该药品《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的有效期限满 1 年前提出。

第九十八条 境外制药厂商应当与境内药品生产企业签订进口药品分包装合同, 并填写《药品补充申请表》。

第九十九条 申请进口药品分包装的, 应当由接受分包装的药品生产企业向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出申请, 提交由委托方填写的《药品补充申请表》, 报送有关资料和样品。省、自治区、直辖市药品监督管理部门对申报资料进行形式审查后, 符合要求的, 出具药品注册申请受理通知书; 不符合要求的, 出具药品注册申请不予受理通知书, 并说明理由。

省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出审核意见后, 将申报资料和审核意见报送国家食品药品监督管理局审批, 同时通知申请人。

第一百条 国家食品药品监督管理局对报送的资料进行审查, 符合规定的, 发给《药品补充申请批件》和药品批准文号; 不符合规定的, 发给《审批意见通知件》, 并说明理由。

第一百零一条 进口分包装的药品应当执行进口药品注册标准。

第一百零二条 进口分包装药品的说明书和标签必须与进口药品的说明书和标签一致, 并且应当标注分包装药品的批准文号和分包装药品生产企业的名称。

第一百零三条 境外大包装制剂的进口检验按照国家食品药品监督管理局的有关规定执行。包装后产品的检验与进口检验执行同一药品标准。

第一百零四条 提供药品的境外制药厂商应当对分包装后药品的质量负责。分包装后的药品出现质量问题的, 国家食品药品监督管理局可以撤销分包装药品的批准文号, 必要时可以依照《药品管理法》

第四十二条的规定，撤销该药品的《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》。

第七章 非处方药的申报

第一百零五条 申请仿制的药品属于按非处方药管理的，申请人应当在《药品注册申请表》的“附加申请事项”中标注非处方药项。

第一百零六条 申请仿制的药品属于同时按处方药和非处方药管理的，申请人可以选择按照处方药或者非处方药的要求提出申请。

第一百零七条 属于以下情况的，申请人可以在《药品注册申请表》的“附加申请事项”中标注非处方药项，符合非处方药有关规定的，按照非处方药审批和管理；不符合非处方药有关规定的，按照处方药审批和管理。

（一）经国家食品药品监督管理局确定的非处方药改变剂型，但不改变适应症或者功能主治、给药剂量以及给药途径的药品；

（二）使用国家食品药品监督管理局确定的非处方药活性成分组成的新的复方制剂。

第一百零八条 非处方药的注册申请，其药品说明书和包装标签应当符合非处方药的有关规定。

第一百零九条 进口的药品属于非处方药的，适用进口药品的申报和审批程序，其技术要求与境内生产的非处方药相同。

第八章 补充申请的申报与审批

第一百一十条 变更研制新药、生产药品和进口药品已获批准证明文件及其附件中载明事项的，应当提出补充申请。

申请人应当参照相关技术指导原则，评估其变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，并进行相应的技术研究工作。

第一百一十一条 申请人应当填写《药品补充申请表》，向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报送有关资料和说明。省、

自治区、直辖市药品监督管理部门对申报资料进行形式审查,符合要求的,出具药品注册申请受理通知书;不符合要求的,出具药品注册申请不予受理通知书,并说明理由。

第一百一十二条 进口药品的补充申请,申请人应当向国家食品药品监督管理局报送有关资料和说明,提交生产国家或者地区药品管理机构批准变更的文件。国家食品药品监督管理局对申报资料进行形式审查,符合要求的,出具药品注册申请受理通知书;不符合要求的,出具药品注册申请不予受理通知书,并说明理由。

第一百一十三条 修改药品注册标准、变更药品处方中已有药用要求的辅料、改变影响药品质量的生产工艺等的补充申请,由省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出审核意见后,报送国家食品药品监督管理局审批,同时通知申请人。

修改药品注册标准的补充申请,必要时由药品检验所进行标准复核。

第一百一十四条 改变国内药品生产企业名称、改变国内生产药品的有效期、国内药品生产企业内部改变药品生产场地等的补充申请,由省、自治区、直辖市药品监督管理部门受理并审批,符合规定的,发给《药品补充申请批件》,并报送国家食品药品监督管理局备案;不符合规定的,发给《审批意见通知件》,并说明理由。

第一百一十五条 按规定变更药品包装标签、根据国家食品药品监督管理局的要求修改说明书等的补充申请,报省、自治区、直辖市药品监督管理部门备案。

第一百一十六条 进口药品的补充申请,由国家食品药品监督管理局审批。其中改变进口药品制剂所用原料药的产地、变更进口药品外观但不改变药品标准、根据国家药品标准或国家食品药品监督管理局的要求修改进口药说明书、补充完善进口药说明书的安全性内容、按规定变更进口药品包装标签、改变注册代理机构的补充申请,由国家食品药品监督管理局备案。

第一百一十七条 对药品生产技术转让、变更处方和生产工艺可能影响产品质量等的补充申请,省、自治区、直辖市药品监督管理部

门应当根据其《药品注册批件》附件或者核定的生产工艺,组织进行生产现场检查,药品检验所应当对抽取的3批样品进行检验。

第一百一十八条 国家食品药品监督管理局对药品补充申请进行审查,必要时可以要求申请人补充资料,并说明理由。符合规定的,发给《药品补充申请批件》;不符合规定的,发给《审批意见通知书》,并说明理由。

第一百一十九条 补充申请获得批准后,换发药品批准证明文件的,原药品批准证明文件由国家食品药品监督管理局予以注销;增发药品批准证明文件的,原批准证明文件继续有效。

第九章 药品再注册

第一百二十条 国家食品药品监督管理局核发的药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的有效期为5年。有效期届满,需要继续生产或者进口的,申请人应当在有效期届满前6个月申请再注册。

第一百二十一条 在药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》有效期内,申请人应当对药品的安全性、有效性和质量控制情况,如监测期内的相关研究结果、不良反应的监测、生产控制和产品质量的均一性等进行系统评价。

第一百二十二条 药品再注册申请由药品批准文号的持有者向省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出,按照规定填写《药品再注册申请表》,并提供有关申报资料。

进口药品的再注册申请由申请人向国家食品药品监督管理局提出。

第一百二十三条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门对申报资料进行审查,符合要求的,出具药品再注册申请受理通知书;不符合要求的,出具药品再注册申请不予受理通知书,并说明理由。

第一百二十四条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当自受理申请之日起6个月内对药品再注册申请进行审查,符合规定的,

予以再注册；不符合规定的，报国家食品药品监督管理局。

第一百二十五条 进口药品的再注册申请由国家食品药品监督管理局受理，并在6个月内完成审查，符合规定的，予以再注册；不符合规定的，发出不予再注册的通知，并说明理由。

第一百二十六条 有下列情形之一的药品不予再注册：

（一）有效期届满前未提出再注册申请的；

（二）未达到国家食品药品监督管理局批准上市时提出的有关要求的；

（三）未按照要求完成Ⅳ期临床试验的；

（四）未按照规定进行药品不良反应监测的；

（五）经国家食品药品监督管理局再评价属于疗效不确、不良反应大或者其他原因危害人体健康的；

（六）按照《药品管理法》的规定应当撤销药品批准证明文件的；

（七）不具备《药品管理法》规定的生产条件的；

（八）未按规定履行监测期责任的；

（九）其他不符合有关规定的情形。

第一百二十七条 国家食品药品监督管理局收到省、自治区、直辖市药品监督管理部门意见后，经审查不符合药品再注册规定的，发出不予再注册的通知，并说明理由。

对不予再注册的品种，除因法定事由被撤销药品批准证明文件的，在有效期届满时，注销其药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》。

第十章 药品注册检验

第一百二十八条 药品注册检验，包括样品检验和药品标准复核。

样品检验，是指药品检验所按照申请人申报或者国家食品药品监督管理局核定的药品标准对样品进行的检验。

药品标准复核，是指药品检验所对申报的药品标准中检验方法的

可行性、科学性、设定的项目和指标能否控制药品质量等进行的实验室检验和审核工作。

第一百二十九条 药品注册检验由中国药品生物制品检定所或者省、自治区、直辖市药品检验所承担。进口药品的注册检验由中国药品生物制品检定所组织实施。

第一百三十条 下列药品的注册检验由中国药品生物制品检定所或者国家食品药品监督管理局指定的药品检验所承担：

- (一) 本办法第四十五条(一)、(二)规定的药品；
- (二) 生物制品、放射性药品；
- (三) 国家食品药品监督管理局规定的其他药品。

第一百三十一条 获准进入特殊审批程序的药品，药品检验所应当优先安排样品检验和药品标准复核。

第一百三十二条 从事药品注册检验的药品检验所，应当按照药品检验所实验室质量管理规范和国家计量认证的要求，配备与药品注册检验任务相适应的人员和设备，符合药品注册检验的质量保证体系和技术要求。

第一百三十三条 申请人应当提供药品注册检验所需要的有关资料、报送样品或者配合抽取检验用样品、提供检验用标准物质。报送或者抽取的样品量应当为检验用量的3倍；生物制品的注册检验还应当提供相应批次的制造检定记录。

第一百三十四条 药品检验所进行新药标准复核时，除进行样品检验外，还应当根据药物的研究数据、国内外同类产品的药品标准和国家有关要求，对药物的药品标准、检验项目等提出复核意见。

第一百三十五条 要求申请人重新制订药品标准的，申请人不得委托提出原复核意见的药品检验所进行该项药品标准的研究工作；该药品检验所不得接受此项委托。

第十一章 药品注册标准和说明书

第一节 药品注册标准

第一百三十六条 国家药品标准是指国家食品药品监督管理局颁布的《中华人民共和国药典》、药品注册标准和其他药品标准，其内容包括质量指标、检验方法以及生产工艺等技术要求。

药品注册标准是指国家食品药品监督管理局批准给申请人特定药品的标准，生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准。

药品注册标准不得低于中国药典的规定。

第一百三十七条 药品注册标准的项目及其检验方法的设定，应当符合中国药典的基本要求、国家食品药品监督管理局发布的技术指导原则及国家药品标准编写原则。

第一百三十八条 申请人应当选取有代表性的样品进行标准的研究工作。

第二节 药品标准物质

第一百三十九条 药品标准物质，是指供药品标准中物理和化学测试及生物方法试验用，具有确定特性量值，用于校准设备、评价测量方法或者给供试药品赋值的物质，包括标准品、对照品、对照药材、参考品。

第一百四十条 中国药品生物制品检定所负责标定国家药品标准物质。

中国药品生物制品检定所可以组织有关的省、自治区、直辖市药品检验所、药品研究机构或者药品生产企业协作标定国家药品标准物质。

第一百四十一条 中国药品生物制品检定所负责对标定的标准物质从原材料选择、制备方法、标定方法、标定结果、定值准确性、量值溯源、稳定性及分装与包装条件等资料进行全面技术审核，并作出

可否作为国家药品标准物质的结论。

第三节 药品名称、说明书和标签

第一百四十二条 申请注册药品的名称、说明书和标签应当符合国家食品药品监督管理局的规定。

第一百四十三条 药品说明书和标签由申请人提出，国家食品药品监督管理局药品审评中心根据申报资料对其中除企业信息外的内容进行审核，在批准药品生产时由国家食品药品监督管理局予以核准。

申请人应当对药品说明书和标签的科学性、规范性与准确性负责。

第一百四十四条 申请人应当跟踪药品上市后的安全性和有效性情况，及时提出修改药品说明书的补充申请。

第一百四十五条 申请人应当按照国家食品药品监督管理局规定的格式和要求、根据核准的内容印制说明书和标签。

第十二章 时限

第一百四十六条 药品监督管理部门应当遵守《药品管理法》、《行政许可法》及《药品管理法实施条例》规定的药品注册时限要求。本办法所称药品注册时限，是药品注册的受理、审查、审批等工作的最长时间，根据法律法规的规定中止审批或者申请人补充资料等所用时间不计算在内。

药品注册检验、审评工作时间应当按照本办法的规定执行。有特殊情况需要延长时间的，应当说明理由，报国家食品药品监督管理局批准并告知申请人。

第一百四十七条 药品监督管理部门收到申请后进行形式审查，并根据下列情况分别作出处理：

（一）申请事项依法不需要取得行政许可的，应当即时告知申请人不予受理；

（二）申请事项依法不属于本部门职权范围的，应当即时作出

予受理的决定,并告知申请人向有关行政机关申请;

(三)申报资料存在可以当场更正的错误的,应当允许申请人当场更正;

(四)申报资料不齐全或者不符合法定形式的,应当当场或者在 5 日内一次告知申请人需要补正的全部内容,逾期不告知的,自收到申报资料之日起即为受理;

(五)申请事项属于本部门职权范围,申报资料齐全、符合法定形式,或者申请人按照要求提交全部补正资料的,应当受理药品注册申请。

药品监督管理部门受理或者不予受理药品注册申请,应当出具加盖药品注册专用印章和注明日期的书面凭证。

第一百四十八条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当在受理申请后 30 日内完成对研制情况及原始资料的核查、对申报资料的审查、抽取样品、通知药品检验所进行注册检验、将审查意见和核查报告连同申请人的申报资料一并报送国家食品药品监督管理局等工作,同时将审查意见通知申请人。

第一百四十九条 药品注册检验的时间按照以下规定执行:

(一)样品检验:30 日;同时进行样品检验和标准复核:60 日;

(二)特殊药品和疫苗类制品的样品检验:60 日;同时进行样品检验和标准复核:90 日。

按照本办法第三十六条的规定由药品检验所进行临床试验用样品检验的,应当按照前款样品检验的时间完成。

第一百五十条 技术审评工作时间按照下列规定执行:

(一)新药临床试验:90 日;获准进入特殊审批程序的品种:80 日;

(二)新药生产:150 日;获准进入特殊审批程序的品种:120 日;

(三)对已上市药品改变剂型和仿制药的申请:160 日;

(四)需要进行技术审评的补充申请:40 日。

进口药品注册申请的技术审评时间参照前款执行。

第一百五十一条 在技术审评过程中需要申请人补充资料的，应当一次性发出补充资料通知，申请人对补充资料通知内容提出异议的，可以当面听取申请人的陈述意见。申请人应当在 4 个月内按照通知要求一次性完成补充资料，进入特殊审批程序的，按照特殊审批程序的要求办理。

收到补充资料后，技术审评时间应当不超过原规定时间的 1/3；进入特殊审批程序的，不得超过原规定时间的 1/4。

药品注册过程中申请人自行提出撤回申请的，其审批程序自行终止。

第一百五十二条 国家食品药品监督管理局应当在 20 日内作出审批决定；20 日内不能作出决定的，经主管局领导批准，可以延长 10 日，并应当将延长时限的理由告知申请人。

第一百五十三条 国家食品药品监督管理局应当自作出药品注册审批决定之日起 10 日内颁发、送达有关行政许可证件。

第十三章 复审

第一百五十四条 有下列情形之一的，国家食品药品监督管理局不予批准：

（一）不同申请人提交的研究资料、数据相同或者雷同，且无正当理由的；

（二）在注册过程中发现申报资料不真实，申请人不能证明其申报资料真实的；

（三）研究项目设计和实施不能支持对其申请药品的安全性、有效性、质量可控性进行评价的；

（四）申报资料显示其申请药品安全性、有效性、质量可控性等存在较大缺陷的；

（五）未能在规定的时限内补充资料的；

（六）原料药来源不符合规定的；

（七）生产现场检查或者样品检验结果不符合规定的；

(八) 法律法规规定的不应当批准的其他情形。

第一百五十五条 药品监督管理部门依法作出不予受理或者不予批准的书面决定,应当说明理由,并告知申请人享有依法提请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

第一百五十六条 申请人对国家食品药品监督管理局作出的不予批准决定有异议的,可以在收到不予批准的通知之日起 60 日内填写《药品注册复审申请表》,向国家食品药品监督管理局提出复审申请并说明复审理由。

复审的内容仅限于原申请事项及原申报资料。

第一百五十七条 国家食品药品监督管理局接到复审申请后,应当在 50 日内作出复审决定,并通知申请人。维持原决定的,国家食品药品监督管理局不再受理再次的复审申请。

第一百五十八条 复审需要进行技术审查的,国家食品药品监督管理局应当组织有关专业技术人员按照原申请时限进行。

第十四章 法律责任

第一百五十九条 有《行政许可法》第六十九条规定情形的,国家食品药品监督管理局根据利害关系人的请求或者依据职权,可以撤销有关的药品批准证明文件。

第一百六十条 药品监督管理部门及其工作人员违反本法的规定,有下列情形之一的,由其上级行政机关或者监察机关责令改正;情节严重的,对直接负责的主管人员和其他直接责任人员依法给予行政处分:

(一) 对符合法定条件的药品注册申请不予受理的;

(二) 不在受理场所公示依法应当公示的材料的;

(三) 在受理、审评、审批过程中,未向申请人、利害关系人履行法定告知义务的;

(四) 申请人提交的申报资料不齐全、不符合法定形式,不一次告知申请人必须补正的全部内容的;

(五) 未依法说明不受理或者不批准药品注册申请理由的;

(六) 依法应当举行听证而不举行听证的。

第一百六十一条 药品监督管理部门及其工作人员在药品注册过程中索取或者收受他人财物或者谋取其他利益, 构成犯罪的, 依法追究刑事责任; 尚不构成犯罪的, 依法给予行政处分。

第一百六十二条 药品监督管理部门在药品注册过程中有下列情形之一的, 由其上级行政机关或者监察机关责令改正, 对直接负责的主管人员和其他直接责任人员依法给予行政处分; 构成犯罪的, 依法追究刑事责任:

(一) 对不符合法定条件的申请作出准予注册决定或者超越法定职权作出准予注册决定的;

(二) 对符合法定条件的申请作出不予注册决定或者不在法定期限内作出准予注册决定的;

(三) 违反本办法第九条的规定未履行保密义务的。

第一百六十三条 药品检验所在承担药品审批所需要的检验工作时, 出具虚假检验报告的, 依照《药品管理法》第八十七条的规定处罚。

第一百六十四条 药品监督管理部门擅自收费或者不按照法定项目和标准收费的, 由其上级行政机关或者监察机关责令退还非法收取的费用; 对直接负责的主管人员和其他直接责任人员依法给予行政处分。

第一百六十五条 在药品注册中未按照规定实施《药物非临床研究质量管理规范》或者《药物临床试验质量管理规范》的, 依照《药品管理法》第七十九条的规定处罚。

第一百六十六条 申请人在申报临床试验时, 报送虚假药品注册申报资料和样品的, 药品监督管理部门不予受理或者对该申报药品的临床试验不予批准, 对申请人给予警告, 1 年内不受理该申请人提出的该药物临床试验申请; 已批准进行临床试验的, 撤销批准该药物临床试验的批件, 并处 1 万元以上 3 万元以下罚款, 3 年内不受理该申请人提出的该药物临床试验申请。

药品监督管理部门对报送虚假资料和样品的申请人建立不良行为记录,并予以公布。

第一百六十七条 申请药品生产或者进口时,申请人报送虚假药品注册申报资料和样品的,国家食品药品监督管理局对该申请不予受理或者不予批准,对申请人给予警告,1年内不受理其申请;已批准生产或者进口的,撤销药品批准证明文件,5年内不受理其申请,并处1万元以上3万元以下罚款。

第一百六十八条 根据本办法第二十七条的规定,需要进行药物重复试验,申请人拒绝的,国家食品药品监督管理局对其予以警告并责令改正,申请人拒不改正的,不予批准其申请。

第一百六十九条 具有下列情形之一的,由国家食品药品监督管理局注销药品批准文号,并予以公布:

(一) 批准证明文件的有效期限届满,申请人自行提出注销药品批准文号的;

(二) 按照本办法第一百二十六条的规定不予再注册的;

(三) 《药品生产许可证》被依法吊销或者缴销的;

(四) 按照《药品管理法》第四十二条和《药品管理法实施条例》第四十一条的规定,对不良反应大或者其他原因危害人体健康的药品,撤销批准证明文件的;

(五) 依法作出撤销药品批准证明文件的行政处罚决定的;

(六) 其他依法应当撤销或者撤回药品批准证明文件的情形。

第十五章 附则

第一百七十条 中药和天然药物、化学药品、生物制品、补充申请、再注册的申报资料和要求分别见本办法附件1、附件2、附件3、附件4、附件5,监测期的规定见附件6。

第一百七十一条 药品批准文号的格式为:国药准字H(Z、S、J)+4位年号+4位顺序号,其中H代表化学药品,Z代表中药,S代表生物制品,J代表进口药品分包装。

《进口药品注册证》证号的格式为：H（Z、S）+4 位年号+4 位顺序号；《医药产品注册证》证号的格式为：H（Z、S）C+4 位年号+4 位顺序号，其中 H 代表化学药品，Z 代表中药，S 代表生物制品。对于境内分包装用大包装规格的注册证，其证号在原注册证号前加字母 B。

新药证书号的格式为：国药证字 H（Z、S）+4 位年号+4 位顺序号，其中 H 代表化学药品，Z 代表中药，S 代表生物制品。

第一百七十二条 本办法规定由省、自治区、直辖市药品监督管理部门承担的受理、补充申请的审批、再注册的审批，均属国家食品药品监督管理局委托事项。国家食品药品监督管理局还可以委托省、自治区、直辖市药品监督管理部门承担药品注册事项的其他技术审评或者审批工作。

第一百七十三条 国家食品药品监督管理局对批准上市的药品实行编码管理。药品编码管理的规定另行制定。

第一百七十四条 麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品的注册申请，除按照本办法的规定办理外，还应当符合国家的其他有关规定。

第一百七十五条 实施批准文号管理的中药材、中药饮片以及进口中药材的注册管理规定，由国家食品药品监督管理局另行制定。

第一百七十六条 药品技术转让和委托生产的办法另行制定。

第一百七十七条 本办法自 2007 年 10 月 1 日起施行。国家食品药品监督管理局于 2005 年 2 月 28 日公布的《药品注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第 17 号）同时废止。

附录 VI

药物临床试验机构资格认定办法（试行）

（国家食品药品监督管理局和卫生部 2004 年 2 月 19 日发布）

第一章 总 则

第一条 为加强药物临床试验的监督管理，根据《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》，制定本办法。

第二条 药物临床试验机构资格认定（以下简称“资格认定”）是指资格认定管理部门依照法定要求对申请承担药物临床试验的医疗机构所具备的药物临床试验条件，药物临床试验机构的组织管理、研究人员、设备设施、管理制度、标准操作规程等进行系统评价，作出其是否具有承担药物临床试验资格决定的过程。

第三条 国家食品药品监督管理局与卫生部共同制定和修订《药物临床试验机构资格认定办法》。

第四条 国家食品药品监督管理局主管全国资格认定管理工作。卫生部在其职责范围内负责资格认定管理的有关工作。

第五条 省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）和卫生厅（局）负责本行政区域内资格认定的初审和形式审查及日常监督管理工作。

第二章 资格认定的申请

第六条 申请资格认定的医疗机构应具备以下条件：

- (一) 已取得医疗机构执业许可；
- (二) 申请资格认定的专业应与医疗机构执业许可诊疗科目一致；
- (三) 具有与药物临床试验相适应的设备设施；
- (四) 具有与承担药物临床试验相适应的诊疗技术能力；
- (五) 具有与承担药物临床试验相适应的床位数和受试者人数；
- (六) 具有承担药物临床试验的组织管理机构 and 人员；
- (七) 具有能够承担药物临床试验的研究人员并经过药物临床试验技术与法规的培训；
- (八) 具有药物临床试验管理制度和标准操作规程；
- (九) 具有防范和处理药物临床试验中突发事件的管理机制和措施。

第七条 申请资格认定的医疗机构应根据所具备的药物临床试验的技术要求及设施条件和专业特长，申请相应的药物临床试验专业资格认定。

第八条 申请资格认定的医疗机构，应填写《药物临床试验机构资格认定申请表》（附件 1），并向所在地省级卫生厅（局）报送资格认定申请的书面资料及电子软盘。

第三章 资格认定的受理

第九条 资格认定的申报材料须经所在地省级卫生厅（局）进行初审。

省级卫生厅（局）应对医疗机构执业许可、医疗机构概况、专业科室和卫生技术人员及其他相关技术能力与设施情况、医疗中受试者受到损害事件的防范和处理预案等进行审查，并提出意见。对初审符合条件的医疗机构，应将其资格认定申报材料移交同级食品药品监督管理局（药品监督管理局）。初审工作时限为 15 个工作日。

第十条 省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）对同级卫生厅（局）移交的资格认定的申报材料进行形式审查。

省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）应对医疗机构概况、药物临床试验组织管理机构设置与负责人情况、申请资格认定的专业科室及人员情况、申请资格认定的专业科室年平均门诊诊疗人次和入出院人次、药物临床试验管理制度和标准操作规程的制定情况、研究人员参加药物临床试验技术和相关法规的培训情况、实施药物临床试验的情况（近3年内已完成和正在进行的药物临床试验）、机构主要仪器设备情况等进行形式审查。对审查符合要求的资格认定申报资料，报国家食品药品监督管理局。形式审查工作时限为15个工作日。

第十一条 国家食品药品监督管理局对申报资料进行受理审查，作出是否受理的决定，并书面通知申请机构及其所在地省级食品药品监督管理局（药品监督管理局）和卫生厅（局）。工作时限为5个工作日。

对申报资料受理审查符合要求的，组织对申请机构进行现场检查。

第四章 资格认定的现场检查

第十二条 国家食品药品监督管理局会同卫生部组成检查组实施现场检查。工作时限为30个工作日。

第十三条 检查组由3-5名监督管理人员和专家组成。

第十四条 实施现场检查前，国家食品药品监督管理局应书面通知被检查机构和所在地省级食品药品监督管理局（药品监督管理局）和卫生厅（局），告知现场检查时间、检查内容和日程安排。

第十五条 省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）和卫生厅（局）可各选派1名监督管理人员参加本行政区域内资格认定的现场检查。

第十六条 在现场检查过程中，被检查机构应配合检查组工作，保证所提供的资料真实，并指派1名人员协助检查组工作。

第十七条 现场检查开始时应由检查组确定检查程序和范围，落

实检查的进度安排,宣布检查纪律和注意事项。

第十八条 检查人员应严格按照现场检查程序和《药物临床试验机构资格认定标准》(附件1至3)进行现场检查。对检查中发现的问题如实记录,必要时应予以取证。

第十九条 现场检查结束时,检查组应进行评定汇总,作出现场检查综合评定意见。评定汇总期间,被检查机构人员应回避。

第二十条 现场检查综合评定意见须有检查组全体成员和被检查机构负责人签名,并附每位检查人员的检查记录和相关资料。

第二十一条 检查组应向被检查机构宣读现场检查综合评定意见,被检查机构可安排有关人员参加,并可就检查中发现的问题及评定意见提出不同意见、作出解释和说明。

第二十二条 检查组完成现场检查后,应将被检查机构提供检查的所有资料退还被检查机构,必要时,可保留一份复印件存档。

第二十三条 现场检查时间一般为2至4天,根据现场检查工作的需要可适当延长检查时间。

第二十四条 被检查机构对现场检查人员、检查方式、检查程序、现场检查综合评定意见等存有异议时,可直接向检查组提出或在10日内向国家食品药品监督管理局申诉。

第五章 资格认定的审核与公告

第二十五条 现场检查结束后,检查组将检查结果录入药物临床试验资格认定数据库,对现场检查情况进行综合分析评定,提出资格认定的检查意见,报国家食品药品监督管理局。工作时限为20个工作日。

第二十六条 国家食品药品监督管理局会同卫生部对资格认定的检查意见进行审核,并将审核结果书面通知被检查机构及其所在地省级食品药品监督管理局(药品监督管理局)和卫生厅(局)。工作时限为25个工作日。

第二十七条 国家食品药品监督管理局对通过资格认定的医疗机

构，予以公告并颁发证书。工作时限为 10 个工作日。

第二十八条 未通过资格认定的医疗机构，如其再次申请资格认定，间隔时间不得少于 1 年。

第二十九条 对资格认定检查确定需要整改的医疗机构，国家食品药品监督管理局发出限期整改通知书。在规定期限内完成整改的医疗机构，可向国家食品药品监督管理局提交整改报告，整改符合要求的，由国家食品药品监督管理局会同卫生部组织检查组再次进行现场检查。限期整改的时限为 6 个月。

第六章 监督管理

第三十条 获得资格认定的医疗机构须于每年 3 月 31 日前向国家食品药品监督管理局和卫生部报送上年度承担药物临床试验的情况。

第三十一条 国家食品药品监督管理局和卫生部应根据各自职责对通过资格认定的医疗机构进行随机检查、有因检查以及专项检查，并对监督检查中发现的问题及处理情况相互通报。

第三十二条 省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）和卫生厅（局）应根据各自的职责对本行政区域内获得资格认定的医疗机构进行日常监督检查。对监督检查中发现的问题以及处理情况应分别报送国家食品药品监督管理局和卫生部。

第三十三条 国家食品药品监督管理局和省级食品药品监督管理局（药品监督管理局）在监督检查中发现药物临床试验机构未按规定实施《药物临床试验质量管理规范》，应依据《中华人民共和国药品管理法》及其实施条例等对其进行处理。对严重违反《药物临床试验质量管理规范》的，通告卫生部并取消其药物临床试验机构资格，同时予以公告。自公告之日起，3 年内不受理其资格认定的申请。

第三十四条 国家食品药品监督管理局会同卫生部对已取得药物临床试验机构资格的医疗机构每 3 年进行一次资格认定复核检查。对复核检查不合格的医疗机构，取消其药物临床试验机构的资格并予以

公告。

第三十五条 对取消药物临床试验机构资格的医疗机构或专业，自公告之日起，停止该医疗机构或专业所承担的所有临床试验。

第七章 资格认定检查人员管理

第三十六条 国家食品药品监督管理局会同卫生部负责对资格认定检查人员的遴选、资格确认、培训与管理。

第三十七条 资格认定检查人员从省级以上食品药品监督管理局（药品监督管理局）承担药物临床试验监督管理工作的人员和从事药物临床试验相关工作的专家中遴选。遴选专家的标准参照《国家药品审评专家管理办法》执行。

第三十八条 资格认定检查人员应严格遵守国家法规和现场检查纪律，不得从事与资格认定相关的有偿咨询活动，遵守保密制度。

第三十九条 资格认定检查人员必须不断加强自身修养和知识更新，并按照要求参加国家食品药品监督管理局组织的相关培训，了解和掌握国内外药物临床研究的进展，不断提高其专业知识和政策水平。

第八章 附则

第四十条 对不具有药物临床试验机构资格的医疗机构或专业，在遇到突发性疾病、特殊病种等确需承担药物临床试验的，或疾病预防控制机构需要参加预防性药物临床试验的，均须向国家食品药品监督管理局提出一次性资格认定的申请。

第四十一条 中国人民解放军总后勤部卫生部负责军队所属医疗机构资格认定的初审及日常监督管理工作，对初审符合要求的资格认定申报材料报国家食品药品监督管理局。

第四十二条 申请资格认定的医疗机构，应按国家有关规定缴纳资格认定费用。

第四十三条 本办法由国家食品药品监督管理局负责解释。

第四十四条 本办法自 2004 年 3 月 1 日起施行。

附件 1. 药物临床试验机构资格认定标准

序号	项目	检查结果		备注
		分值	评价	
药物临床试验组织管理机构（100 分）				
A01	组织管理机构负责人	30 分		
A0101	医学专业本科以上学历	2		
A0102	医学专业高级职称	2		
A0103	经过临床试验技术和 GCP 培训	15		
A0104	组织过药物临床试验（新申请机构可免）	3		
A0105	参加过药物临床试验（新申请机构可免）	3		
A0106	在核心期刊上发表过药物研究的论文	5		
A02	药物临床试验机构办公室	30 分		
A0201	设立药物临床试验机构办公室主任	2		
A0202	参加过药物临床试验	8		
A0203	经过临床试验技术和 GCP 培训	10		
A0204	设立药物临床试验机构办公室秘书	1		
A0205	具有医药学专业基本知识	2		
A0206	经过临床试验技术和 GCP 培训	5		
A0207	熟练使用计算机	2		
A03	药物临床试验机构办公室设施	40 分		
A0301	专用办公室	15		
A0302	资料档案室	15		
A0303	文件柜（带锁）	2		

续表

序号	项目	检查结果		备注
		分值	评价	
A0304	传真机	2		
A0305	直拨电话	2		
A0306	联网计算机	2		
A0307	复印设备	2		
药物临床试验管理制度 (50 分)				
A04	药物临床试验管理制度	50 分		
A0401	临床试验运行管理制度	5		
A0402	药物管理制度	5		
A0403	设备管理制度	5		
A0404	人员培训制度	5		
A0405	文件管理制度	5		
A0406	合同管理制度	5		
A0407	财务管理制度	5		
A0408	其他相关的管理制度	15		
试验设计技术要求规范 (50 分)				
A05	试验设计技术要求规范	50 分		
A0501	药物临床试验方案设计规范	10		
A0502	病例报告表设计规范	10		
A0503	知情同意书设计规范	10		
A0504	药物临床试验总结报告规范	10		
A0505	其他相关试验设计技术要求规范	10		
标准操作规程 (SOP) (50 分)				
A06	标准操作规程 (SOP)	50 分		
A0601	制定 SOP 的 SOP 及其可操作性	4		
A0602	药物临床试验方案设计 SOP 及其可操作性	4		
A0603	受试者知情同意 SOP 及其可操作性	4		
A0604	原始资料记录 SOP 及其可操作性	4		
A0605	试验数据记录 SOP 及其可操作性	4		
A0606	病历报告表填写 SOP 及其可操作性	4		

续表

序号	项目	检查结果		备注
		分值	评价	
A0607	不良事件及严重不良事件处理的 SOP 及其可操作性	4		
A0608	严重不良事件报告 SOP 及其可操作性	4		
A0609	实验室检测及质量控制 SOP 及其可操作性	4		
A0610	对各药物临床试验专业的质量控制 SOP 及可操作性	4		
A0611	其他相关 SOP 及其可操作性	10		
药物临床试验工作情况（新申请机构可免）				
A07	已完成药物临床试验情况（近三年）	负责	参加	
A0701	负责或参加 I 期药物临床试验项目数			
A0702	负责或参加 II 期药物临床试验项目数			
A0703	负责或参加 III 期药物临床试验项目数			
A0704	负责或参加 IV 期药物临床试验项目数			
A08	正在进行的药物临床试验情况（近三年）	负责	参加	
A0801	负责或参加 I 期药物临床试验项目数			
A0802	负责或参加 II 期药物临床试验项目数			
A0803	负责或参加 III 期药物临床试验项目数			
A0804	负责或参加 IV 期药物临床试验项目数			

附件 2. 期临床试验研究室资格认定标准

序号	项目	检查结果		备注
		分值	评价	
I 期临床试验研究室人员资格（90 分）				
B01	研究室负责人	35 分		
B0101	医学（药学）专业本科以上学历	2		
B0102	医学（药学）专业高级职称	3		
B0103	经过临床试验技术培训和 GCP 培训	15		

续表

序号	项目	检查结果		备注
		分值	评价	
B0104	组织过药物临床试验（新申请 I 期研究室可免）	10		
B0105	参加过药物临床试验	5		
B02	研究室研究人员	35 分		
B0201	研究人员及护师 1~3 名	10		
B0202	经过临床试验技术和 GCP 培训	15		
B0203	参加过药代动力学研究	10		
B03	现场测试（20 分）	20 分		
B0301	GCP 知识测试（随机抽查）	10		
B0302	SOP 相关内容测试（随机抽查）	5		
B0303	实验室标准品测试合格	5		
I 期临床试验研究室条件与设施（80 分）				
B04	病房条件及办公设施	40 分		
B0401	I 期临床试验床位数 8 张以上	10		
B0402	具有 I 期临床试验受试者活动和休息场所	10		
B0403	病房常规设备	10		
B0404	急救药物	5		
B0405	必要的抢救设备（心电图机、呼吸机等）	10		
B0406	设有办公室	5		
B0407	设有专用受试者接待室	2		
B05	常用设备设施	40 分		
B0501	精密电子天平	2		
B0502	高速低温离心机	2		
B0503	高效液相色谱仪及配套检测仪器	4		
B0504	分析仪专用计算机及数据分析处理软件	5		
B0505	制备样品的专用工作台及通风设备	2		
B0506	规格齐全的微量加样器	1		
B0507	低温冰箱	2		
B0508	试验用药品及试验用品专用储藏设施	10		

续表

序号	项目	检查结果		备注
		分值	评价	
I 期药物分析研究室管理制度与标准操作规程 (SOP) (80 分)				
B06	I 期药物分析研究室管理制度	40 分		
B0601	I 期药物分析研究室各项管理制度	10		
B0602	I 期药物分析研究室质量保证体系	5		
B0603	I 期药物分析结果分析质量控制体系	5		
B0604	I 期药物分析研究室工作操作流程	5		
B07	I 期药物分析研究室标准操作规程 (SOP)	40 分		
B0701	I 期药物分析研究室 SOP 及其可操作性 (各项检查及仪器操作)	15		
B0702	I 期药物分析研究室培训 SOP 及其可操作性	5		
B0703	I 期药物分析研究室研究记录保密的 SOP 及其可操作性	5		
B0704	I 期药物分析研究室数据、结果、图谱等保存的 SOP 及其可操作性 (包括试验记录测试图谱打印件、药代参数分析结果打印件)	15		
B0705	I 期药物分析研究室其它相关 SOP 及其可操作性	15		
I 期临床试验研究室工作情况 (新申请 I 期研究室可免) (250 分)				
B08	已完成药物临床试验情况 (近三年)	负责	参加	
B0801	负责或参加药物临床试验项目数			
B09	正在进行的药物临床试验情况 (近三年)	负责	参加	
B0901	负责或参加药物临床试验项目数			
B010	药物临床试验方案	30 分		
B1001	药物临床试验方案由研究者和申办者签字	5		
B1002	药物临床试验方案内容符合 GCP (题目、目的、统计要求、质控等)	15		
B1003	药物临床试验方案获得伦理委员会批准 (修改后 IEC 批准)	10		
B11	知情同意书	30 分		

续表

序号	项目	检查结果		备注
		分值	评价	
B1101	知情同意书用受试者或法定代理人能理解的文字	6		
B1102	有受试者或法定代理人、研究者签署姓名和日期	6		
B1103	无行为能力和儿童受试者以及在紧急情况下获得知情同意书符合 GCP 规定	6		
B1104	知情同意书的修改获得伦理委员会批准	6		
B1105	修改后的知情同意书再次获得受试者同意	6		
B12	质量保证实施	30 分		
B1201	建立 I 期临床试验研究室质量保证体系	2		
B1202	建立 I 期临床试验结果分析质控体系	2		
B1203	临床试验过程遵循药物临床试验方案	10		
B1204	临床试验过程执行各种标准操作规程	10		
B1205	接受监查员的监查并记录在案	3		
B1206	接受稽查员的稽查并记录在案	3		
B13	试验记录	70 分		
B1301	试验记录及时、准确、规范、完整、真实	10		
B1302	原始资料保存完整	10		
B1303	病历报告表保存完整	10		
B1304	病例报告表中的数据与原始资料一致	10		
B1305	病历报告表附有实验室原始数据报告记录复印件	5		
B1306	药物临床试验资料保存至临床试验终止后五年	5		
B1307	总结报告与药物临床试验方案要求一致	5		
B1308	总结报告内容符合 GCP 规定	5		
B1309	监查记录保存完整	5		
B1310	稽查记录保存完整	5		
B14	数据统计与统计分析	30 分		
B1401	数据管理的各种步骤记录在案	8		

续表

序号	项目	检查结果		备注
		分值	评价	
B1402	具有适当的程序保证数据库的保密性	8		
B1403	受试者分配与试验设计确定的方案一致	8		
B1404	紧急情况破盲说明理由	6		
B15	试验用药品的管理	30 分		
B1501	试验用药物不得销售	10		
B1502	试验用药品的各种记录完整	5		
B1503	试验用药品的剂量和用法与试验方案一致	3		
B1504	剩余的试验用药品退回申办者	3		
B1505	专人管理试验用药品	3		
B1506	试验用药品仅用于该临床试验的受试者	3		
B1507	试验用药品不得向受试者收取费用	3		
B1508	试验用药品不得转交和转卖	3		
B16	不良事件	30 分		
B1601	对受试者安全采取必要的保护措施	5		
B1602	保证不良事件发生者及时得到适当的治疗	10		
B1603	所有不良事件记录在案	8		
B1604	严重不良事件按规定报告	7		

附件 3. 药物临床试验专业资格认定标准

序号	项目	检查结果		备注
		分值	评价	
药物临床试验专业研究人员资格（90 分）				
C01	专业负责人	30 分		
C0101	医学专业本科以上学历	2		
C0102	医学专业高级职称	3		
C0103	经过临床试验技术和 GCP 培训	15		
C0104	组织过新药临床试验（新申请专业可免）	5		

续表

序号	项目	检查结果		备注
		分值	评价	
C0105	参加过新药临床试验（新申请专业可免）	3		
C0106	在核心期刊上发表过药物研究的论文	2		
C02	专业研究人员	30 分		
C0201	中级职称以上研究人员至少 3 人	10		
C0202	护理人员至少 3 人	5		
C0203	经过临床试验技术和 GCP 培训	15		
C03	现场测试	30 分		
C0301	GCP 知识测试（随机抽查）	15		
C0302	SOP 相关内容测试（随机抽查）	15		
药物临床试验专业研究条件与设施（60 分）				
C04	试验专业条件与设施	60 分		
C0401	具有承担本专业临床试验要求的床位数	5		
C0402	专科病房月均入院人数能满足临床试验的要求	8		
C0403	专科门诊月均就诊人数能满足临床试验的要求	8		
C0404	本专业药物临床试验病种能够满足临床试验的要求	5		
C0405	具有本专业必要设备（心电图机、呼吸机、吸引器等）	8		
C0406	具有必要的抢救重症监护病房（如 CCU、RCU）	8		
C0407	急救药物	5		
C0408	设有专用受试者接待室	3		
C0409	试验用药品及试验用品专用储藏设施	10		
本专业药物临床试验管理制度和标准操作规程（SOP）（100 分）				
C05	本专业药物临床试验管理制度	20 分		
C0501	本专业药物临床试验各项管理制度	10		
C0502	本专业药物临床试验质量保证体系	10		
C06	本专业药物临床试验标准操作规程（SOP）	50 分		
C0601	本专业药物临床试验方案设计 SOP 及可操作性	20		
C0602	本专业药物临床试验急救预案 SOP 及可操作性	20		

续表

序号	项目	检查结果		备注
		分值	评价	
C0603	本专业仪器管理和使用 SOP 及可操作性	20		
C0604	其他相关 SOP 及可操作性	20		
药物临床试验工作情况（新申请专业可免）（250 分）				
C07	已完成药物临床试验情况（近三年）	负责	参加	
C0701	负责或参加Ⅰ期临床试验项目数			
C0702	负责或参加Ⅱ期临床试验项目数			
C0703	负责或参加Ⅲ期临床试验项目数			
C0704	负责或参加Ⅳ期临床试验项目数			
C08	正在进行的药物临床试验情况（近三年）	负责	参加	
C0801	负责或参加Ⅰ期临床试验项目数			
C0802	负责或参加Ⅱ期临床试验项目数			
C0803	负责或参加Ⅲ期临床试验项目数			
C0804	负责或参加Ⅳ期临床试验项目数			
C09	药物临床试验方案	30 分		
C0901	药物临床试验方案由研究者和申办者签字	5		
C0902	药物临床试验方案内容符合 GCP（题目、目的、统计要求、质控等）	15		
C0903	药物临床试验方案获得伦理委员会批准（修改后 IEC 批准）	10		
C10	知情同意书	30 分		
C1001	知情同意书用受试者或法定代理人能理解的文字	6		
C1002	有受试者或法定代理人、研究者签署姓名和日期	6		
C1003	无行为能力和儿童受试者以及在紧急情况下获得知情同意书符合 GCP 规定	6		
C1004	知情同意书的修改获得伦理委员会批准	6		
C1005	修改后的知情同意书再次获得受试者同意	6		
C11	质量保证实施	30 分		

续表

序号	项目	检查结果		备注
		分值	评价	
C1101	建立药物临床试验质量保证体系	4		
C1102	临床试验过程遵循药物临床试验方案	10		
C1103	临床试验过程执行各种标准操作规程	10		
C1104	接受监查员的监查并记录在案	3		
C1105	接受稽查员的稽查并记录在案	3		
C12	试验记录	70 分		
C1201	试验记录及时、准确、规范、完整、真实	10		
C1202	原始资料保存完整	10		
C1203	病例报告表保存完整	10		
C1204	病例报告表中的数据与原始资料一致	5		
C1205	病历报告表上附实验室原始数据报告记录复印件	5		
C1206	药物临床试验资料保存至临床试验终止后五年	5		
C1207	总结报告与试验方案要求一致	5		
C1208	总结报告内容符合 GCP 规定	5		
C1209	监查记录保存完整	5		
C1210	稽查记录保存完整	5		
C13	数据统计与统计分析	30 分		
C1301	数据管理的各种步骤记录在案	8		
C1302	具有适当的程序保证数据库的保密性	8		
C1303	受试者分配与试验设计确定的方案一致	8		
C1304	紧急情况破盲述明理由	6		
C14	试验用药品的管理	30 分		
C1401	试验用药物不得销售	10		
C1402	试验用药品的各种记录完整	5		
C1403	试验用药品的剂量和用法与试验方案一致	3		
C1404	剩余的试验用药品退回申办者	3		
C1405	专人管理试验用药品	3		
C1406	试验用药品仅用于该临床试验的受试者	3		

续表

序号	项目	检查结果		备注
		分值	评价	
C1407	试验用药品不得向受试者收取费用	3		
C1408	试验用药品不得转交和转卖	3		
C15	不良事件	20 分		
C1501	对受试者安全采取必要的保护措施	5		
C1502	保证不良事件发生者及时得到适当的治疗	5		
C1503	所有不良事件记录在案	5		
C1504	严重不良事件按规定报告	5		
C16	多中心试验	10 分		
C1601	临床试验遵循多中心统一的药物临床试验方案	5		
C1602	临床试验开始及进行中期组织或参加研究者会议	5		

专业术语英中文对照表

A

active control, AC	阳性对照, 活性对照
adverse drug reaction, ADR	不良反应
adverse event, AE	不良事件
approval	批准
archiving	归档
assistant investigator	助理研究者
audit	稽查
audit report	稽查报告
auditor	稽查员
audit trail	稽查痕迹

B

baseline period	基线期
benefit/risk ratio	受益-风险比
bias	偏性、偏倚
blank control	空白对照
blinding/masking	盲法、设盲
block randomization	区组设计

C

case history	病历
case report form/case record form, CRF	病例报告表、病例记录表
categorized variable	分类指标、分类变量
clinical pharmacokinetics study	人体药代动力学研究
clinical study	临床研究
clinical tolerance test	人体耐受性试验

clinical trial	临床试验
clinical trial application, CTA	临床试验申请
clinical trial exemption, CTX	临床试验免责
clinical trial protocol, CTP	临床试验方案
clinical trial/study final report	临床试验总结报告, 临床试验报告
co-investigator	合作研究者
combinatorial chemistry	组合化学
comparison	对照
compliance	依从性
composite variable	复合变量
computer-aid-design, CAD	计算机辅助设计
computer-assisted trial design, CATD	计算机辅助试验设计
confidence interval	可信区间
confirmatory trials	确证性试验
contract research organization, CRO	合同研究组织
contract/agreement	协议/合同
control	对照品、对照
coordinating committee	协调委员会
coordinating investigator	协调研究者
covariate	协变量
cross-over design	交叉对照设计
cure	痊愈

D

data correction form, DCF	数据更正表
data query form, DQF	数据质疑表
documentation	记录/文件
dose-reaction relationship	剂量-反应关系
double blinding	双盲
double dummy technique	双盲双模拟技术
double entry	双次录入、双输法
draw out	脱落

E

electronic data capture, EDC	电子数据采集系统
electronic data processing, EDP	电子数据处理系统
electronic record	电子记录
electronic signature	电子签名
endpoint criteria/measurement	终点指标
equivalence testing	等效性检验
essential documentation	必需文件
evidence-based medicine	循证医学
excellent	显效
exclusion criteria	排除标准
expected adverse event	预期不良事件
exploratory trial	探索性试验

F

facility inspection	机构检查
failure	无效、失败
filtration period	筛选期
final report	总结报告
final point	终点
forced titration	强制滴定

G

gene-chip	基因芯片
generic drug	通用名药
global assessment variable	全局评价指标
Good Clinical Practice, GCP	药物临床试验质量管理规范
Good Manufacture Practice, GMP	药品生产质量管理规范
Good Non-clinical Laboratory Practice, GLP	药物非临床研究质量管理规范

H

health economic evaluation, HEV	卫生经济学评价
---------------------------------	---------

hypothesis testing

假设检验

I

improvement

好转

inclusion criteria

入选标准

indication

适应症

independent ethics committee, IEC

独立伦理委员会

information gathering

信息收集

informed consent form, ICF

知情同意书

informed consent, IC

知情同意

initial meeting

启动会议

inspection

视察/检查

institution

机构

institutional review board, IBR

机构审查委员会

intention to treat analysis

意向治疗分析、意向性分析

interactive voice response system, IVRS

交互式语音应答系统

interactive web response system, IWRS

交互式网络应答系统

International Conference on Harmonization, ICH

国际协调会议

investigational new drug, IND

新药临床研究

investigational product

试验药物

investigator

研究者

investigator's brochure, IB

研究者手册

L

last observation carry over

近一次观察结果值结转

M

marketing approval/authorization

上市许可证

matched pair

匹配配对

missing values

缺失值

monitor

监督员

monitoring

监查

monitoring report

监查报告

multi-center trial

多中心试验

N

new chemical entity, NCE

新化学实体

new molecular entity, NME

新分子实体

new drug application, NDA

新药申请

non-clinical study

非临床研究

non-inferiority testing

非劣效性检验

O

observatory variable

观察指标、观察变量

optional titration

随意滴定

original medical record

原始医疗记录

outcome

结果

outcome assessment

结果指标评价

outcome measurement

结果指标

outlier

离群值

P

parallel group design

平行分组设计

patient file

病人档案

patient history

病历

per protocol set, PPS

符合方案集

pharmacoeconomics evaluation

药物经济学评价

pharmacokinetics

药代动力学

pharmacodynamics

药效学

placebo

安慰剂

placebo control

安慰剂对照

positive control

阳性对照

pre-clinical study

临床前研究

primary outcome

主要结果指标

primary variable

主要指标、主要变量

principle investigator, PI

主要研究者

product license, PL
protocol
protocol amendment

产品许可证
试验方案
方案补正

Q

quality assurance unit, QAU
quality assurance, QA
quality control, QC

质量保证部门
质量保证
质量控制

R

random control trial, RCT
randomization
regulatory authorities, RA
remote data entry
replication
run in period

随机对照试验
随机
监督管理部门
远程电子输入
可重复
准备期, 导入期

S

sample size
seeding study
secondary outcome
secondary variable
serious adverse event, SAE
serious adverse reaction, SAR
seriousness
severity
simple randomization
single blinding
site assessment, SA
site auditor
source data
source data verification, SDV
source document, SD

样本量, 样本大小
播种研究, 促销研究
次要结果指标
次要指标、次要变量
严重不良事件
严重不良反应
严重性
严重程度
简单随机
单盲
现场评估
试验机构稽查
原始数据
原始数据验证
原始文件、源文件

specification	质量标准
sponsor	申办者
sponsor-investigator	申办研究者
standard operating procedure, SOP	标准操作规程
statistical analysis plan, SAP	统计分析计划
statistical hypothesis	统计假设
stratification randomization	分层区组设计
study audit	研究稽查
subgroup	亚组
sub-investigator	助理研究者
subject	受试者
subject diary	受试者日记
subject enrollment	受试者入组
subject enrollment log	受试者入组表
subject identification code, SIC	受试者识别码、受试者鉴别码
subject recruitment	受试者招募
subject screening log	受试者筛选表
superiority testing	优效性检验
surrogate measurement	替代指标
surrogate variable	替代指标
system audit	系统稽查

T

tolerance test	耐受性试验
treatment period	治疗期
trial error	试验误差
trial master file	试验总档案
trial objective	试验目的
trial site	试验场所
triple blinding	三盲

U

unblinding	破盲
------------	----

unexpected adverse event, UAE

非预期不良事件

V

variability

变异

visual analogy scale

直观类比打分法

vulnerable subject

弱势受试者

W

wash-out period

清洗期

well-being

福利

withdrawal

脱落、撤市

参考文献

1. 田少雷编著. 药物临床试验与 GCP. 北京: 北京大学医学出版社, 2003.
2. 中华人民共和国人大常委会. 中华人民共和国药品管理法. 2001. 3.
3. 中华人民共和国国务院. 中华人民共和国药品管理法实施条例. 2002. 8.
4. 国家药品监督管理局. 药品非临床研究质量管理规范. 1999. 6.
5. 国家药品监督管理局. 药品临床试验管理规范. 1999. 9.
6. 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范. 2003. 8.
7. 国家药品监督管理局. 新药审批管理办法. 1999. 4.
8. 国家药品监督管理局. 药品临床研究的若干规定. 2000. 7.
9. 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法 (试行). 2002. 10.
10. 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法. 2007. 10.
11. 国家食品药品监督管理局、卫生部. 药物临床试验机构资格认定办法 (试行). 2004. 2.
12. 卫生部, 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法. 2004. 3.
13. Chi-Jen Lee 著. 王兰明, 于凯, 田少雷, 等译. 新药研究开发与评价——从实验室研究、申报生产到进入市场. 北京: 中国药促会《医药科研开发信息》专集. 1999.
14. 赵戟, 陈慧书. 临床医生 GCP 指南. 北京: 人民卫生出版社, 1997.
15. 桑国卫. 中国药品临床试验现状. 中国药事, 1999, 13 (6): 381-382.
16. 田少雷, 李武臣. 我国临床试验全面实施 GCP 势在必行. 中国医药导刊, 1999, 1 (1): 10-14.
17. 田少雷, 官岩华. 我国 GCP 的实施及药品临床研究基地的发展. 中国临床药理杂志, 2000, 16 (4): 313-316.
18. 田少雷. 临床试验中受试者的保护——伦理委员会. 中国医药导刊, 2000, 2 (2): 56.
19. 田少雷. 临床试验中受试者的保护——知情同意. 中国医药导刊, 2000, 2 (3): 55-56.
20. 曹彩, 田少雷. 关于加快我国中药研究实施 GCP 的步伐的浅见. 中国临床药

- 理杂志, 2000, 16 (2): 158-160.
21. 田少雷, 曹彩. 药品临床试验研究者的资格和职责. 中国医药导刊, 2000, 2 (4): 56.
 22. 田少雷, 刘晓梅. 药品临床试验申办者的职责. 中国医药导刊, 2000, 2 (6): 52.
 23. 丘容, 田少雷, 王金花. 监查员在临床试验中的作用和职责. 中国医药导刊, 2001, 3 (2): 155-156.
 24. 田少雷. 我国药品临床研究的规范性管理. 循证医学——医学发展的新纪元. 天津: 天津科学技术出版社, 2001: 207-222.
 25. 田少雷. GCP 对药物临床试验方案的要求. 中国医药导刊, 2002, 4 (2): 155-156.
 26. 田少雷. GLP 对药物非临床研究的质量保证. 中国新药杂志, 2001, 10 (12): 952-954.
 27. 田少雷. 药物临床试验的质量保证. 华夏医药, 2002, 6 (2): 1-5.
 28. 田少雷. GCP 对药物临床试验的质量保证. 中国新药杂志, 2002, 11 (11): 1-5.
 29. 田少雷. 对影响药物临床试验的因素及对策的探讨. 中国临床药理杂志, 2004, 20 (2): 156-158.
 30. 田少雷, 曹彩. 我国药物临床试验资格认定的意义及程序. 中国临床药理杂志, 2005, 21 (5): 396-398.
 31. 曹彩, 田少雷. 国家药物临床试验资格认定中检查员的职责与管理. 中国临床药理学杂志, 2005, 21 (5): 394-395.
 32. 毕惠嫦, 田少雷, 黄民. 探讨药物临床试验标准操作规程的制订和管理. 中国临床药理学杂志, 2004, 20 (6): 462-464.
 33. 田少雷. 中国药物临床试验机构的资格认定. 华夏医药, 2004, 8 (4): 51-52.
 34. 田少雷. 我国新版 GCP 较旧版的变化. 中国医药导刊, 2003, 5 (5): 373-374.
 35. 田少雷. 谈药物临床试验的意义及必须遵循的基本原则. 华夏医药, 2003, 7 (5): 11-14.
 36. 李家泰. 临床药理学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
 37. 刘昌孝, 孙瑞元. 药物评价试验设计与统计学基础. 北京: 军事科学出版社, 1999.

38. 洪明晃. 临床科学研究——设计 测量 评价. 2 版. 广州: 中山大学出版社, 2002.
39. 郑筱萸. 药品临床试验管理规范培训教材. 北京: 中国医药科技出版社, 2000.
40. 赖世隆. 中药临床试验. 广州: 广东人民出版社, 2001.
41. 袁伯俊. 新药评价基础与实践. 北京: 人民军医出版社, 1998.
42. 秦伯益. 新药评价概论. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
43. 赵香兰, 黄民. 临床药理学. 广州: 中山大学出版社, 2003.
44. 赵戢, 王宋宋. 新药临床试验百问. 北京: 中国医药科技出版社, 2003.
45. 黄民, 田少雷. 药物临床试验标准操作规程实用指南. 广州: 广东科技出版社, 2003.
46. 魏敏吉, 赵明. 创新药物的药代动力学研究与评价. 北京: 北京大学医学出版社, 2008.
47. 王瑞莲. 新药临床研究实用手册—设计、执行和分析. 北京: 化学工业出版社, 2003.
48. 党诚学, 田刚. 临床试验与设计. 西安: 西安交通大学出版社, 2005.
49. 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 欧盟药品 GMP 指南. 北京: 中国医药科技出版社, 2008.
50. 国家食品药品监督管理局. 化学药物与生物制品临床试验生物统计学技术指导原则, 2005.
51. 国家食品药品监督管理局. 化学药物临床试验报告的结构与内容技术指导原则, 2005.
52. 约翰. I. 加林, 弗雷德里克. P. 奥格尼本. 临床研究原理与实践. 2 版. 张玉峰, 等译. 北京: 科学出版社, 2008.
53. 杨建军. 电子档案的原始性和真实性. 数字与缩微影像, 2006, (4): 11-15.
54. 桑国卫. 信息技术在新药临床试验中的应用. 中国新药杂志, 2002, 11 (1): 4-11.
55. 杨明, 焦灵利, 晁阳等. 新药临床试验中数据管理的电子化系统应用及探讨. 中国实用医学杂志, 2005, 5 (21): 2280-2283.
56. WHO. Guideline for Good Clinical Practice, 1995.
57. ICH. E2a. Clinical Safety Data Management. Definition and Standards For Expedited Reporting, 1994.
58. ICH. E3. Structure and Content of Clinical Study Reports, 1995.

59. ICH. E6. Harmonized Tripartite for Guideline for Good Clinical Practice. 1997.
60. ICH. E8. General Considerations for Clinical Trials. 1997.
61. ICH. E9. Statistical Principles for Clinical Trials. 1998.
62. ICH. E10. Choice of Control Group for Clinical Trials. 1999.
63. FDA. Guideline for the Format and Content of the Clinical and Statistical Sections of an Application. 1988.
64. EC EMEA. Day 70 Critical Assessment Report. 2002.
65. USA. Code Federal Regulations (21 CFR), Con Vance Inc. , 1998.
66. David R Hutchinson. How Drugs Are Developed—A Practical Guide To Clinical Research. 2nd ed. USA: Brookwood Medical Publication, 1997.
67. David Hutchinson. Which Document, Why?—A guide to essential clinical trial document for investigators. USA: Brookwood Medical Publications, 1997.
68. David Hutchinson. Help! The GCP Auditor Is Coming!—An investigator's Guide to Ensure GCP Compliance. USA: Brookwood Medical Publications, 1997.
69. Camilla Olson and Shawne Neeper. Why Clinical Trials Fail. USA: Brookwood Medical Publications, 1997.
70. David Hutchinson. 12 Golden GCP Rules for Investigators. Canary Publications, 1999.
71. Laura Brown. Script Report—Good Clinical Practice . 5th ed. PJB Publications Ltd. , 1997.
72. Scheiner LB. Learning Versus Conforming in Clinical Drug Development. Clin. Pharm. Ther. ,1997,61:275-291.
73. Levine J. The Nuremberg Code. The Ethics and Regulation of Clinical Research. New Haven: Yale University Press, 1988.
74. Moore DS. Introduction To the Practice of Statistics. 5th ed. New York: Freeman, 2005.
75. Lachin JM. Introduction to Sample Size Determination and Power Analysis for Clinical Trials. Controlled Clin Trials, 1981, 2:93-113.
76. Marilyn Mulay. A step-by-step guide to clinical trials. UK: Johns and Bartlett Publishers, Inc. ,2001.
77. Phillip I Good . A Manager's Guide to the Design and Conduct of Clinical Trials. USA: John Wiley & Sons, Inc. ,2002.
78. Geline M. Clive. Handbook of SOPs for the Good Clinical Practice. 2nd ed.

USA: CRC Press LLC, 2004.

79. The University of Hong Kong. Study Site Standard Operating Procedure. Hong Kong: Poly Yu Production Ltd. , 2000.
80. Meinert CL. Clinical Trials. Design, Conduct and Analysis. New York: Oxford University Press, 1986.
81. Friedman LM, Furberg CD, et al. Fundamentals of Clinical Trials. 3rd ed. Littleton: PSG Publishing, 1996.
82. FDA. Guideline for Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animals), 1991.
83. FDA. Guidance For Industry cGMP Phase I Investigational New Drugs, 2003.
84. FDA. Federal Register. 21CFR Part 11, 1997.
85. FDA. Guidance for Industry. Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures-Scope and Application, 2003. 8.
86. FDA. Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations, 2007. 5.