

# 学员须知

各位学员：

欢迎参加《药物临床试验质量管理规范日常监管知识培训班》，为更好的为您服务，提高培训效果，请您务必留意以下事项：

- 1、培训地点：海南食品药品监督管理局 12 楼会议厅。
- 2、午餐地点：南海大道龙记海鲜酒楼二楼宴会厅
- 3、午餐时间：12:00-12:30
- 4、为营造良好的学习氛围，请大家在上课期间将手机关闭或调至静音状态，避免在课室内走动或接打电话。
- 5、课程结束安排交流及答疑时间，请学员提前准备好问题并交给现场工作人员，由老师进行现场解答。
- 6、学员凭餐票用餐，中餐后可返回会议室休息。
- 7、培训课件在培训结束后上传至培训中心网站“下载专区”供大家下载学习。
- 8、《培训质量评估调查表》请协助我们填写，并在课程结束后交给工作人员，以便我们对培训质量进行评估。

感谢您的合作！

海南食品药品管理职业技能培训中心

二〇一四年九月四日

# 药物临床试验质量管理规范日常监管知识培训班 课程安排表

| 日期   | 时间          | 课程内容                      | 主讲人     |
|------|-------------|---------------------------|---------|
| 9月4日 | 8:30—9:00   | 报到                        |         |
|      | 9:00—9:30   | 开课仪式                      |         |
|      | 9:30-11:30  | 药物临床试验质量管理规范日常监管          | 李丽静     |
|      | 11:30-12:30 | 午餐                        |         |
|      | 14:00—15:30 | 临床试验项目检查主要内容及常见问题分析       | 张辉      |
|      | 15:30-17:00 | 药物临床试验基本知识及药物临床试验机构的管理与运行 | 何小爱     |
| 9月5日 | 8:30—11:30  | 分组进行模拟检查                  | 局系统人员参加 |
|      | 14:30-17:30 | 总结讨论                      |         |

# 目 录

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| 药物临床试验质量管理规范日常监管 .....          | ( 1 )  |
| 临床试验项目检查主要内容及常见问题分析 .....       | ( 19 ) |
| 药物临床试验基本知识及药物临床试验机构的管理与运行 ..... | ( 42 ) |





海南省食品药品监督管理局

## 药物临床试验质量管理规范日常监管

海南省局注册处 李丽静 2014.07.31

### 内容提要

- n 一、药物临床试验监管的发展历史
- n 二、我国GCP发展状况与存在的问题
- n 三、GCP监督管理
- n 四、GCP检查的目的与检查员的基本要求
- n 五、药物临床试验质量管理规范（GCP）日常监管指南（第一版）（伦理、机构）

## 一、药物临床试验监管的发展历史



- n 第一个时期：20世纪初至60年代，是药物从无管理状态到药物临床试验管理体系逐步形成的时期。
- n 1933年，“磺胺酞剂”事件，107人死亡
- n 1960年，“反应停”事件，致使20多个国家上万个“海豹婴儿”的诞生
- n 世界各国政府充分认识到必须通过立法来要求药品上市前须经过临床试验来评价其安全性和有效性，同时赋予药品监督管理部门审批新药和行使强制性监督检查职能的权力。



## 一、药物临床试验监管的发展历史



- n 第二个时期：20世纪70年代至90年代，是各国药品临床试验规范化和法制化管理逐步形成的时期。
- n
- n 《赫尔辛基宣言》：详细规定了涉及人体试验必须遵循的原则。这些原则构成了现今药物临床试验管理规范核心内容的基础，即必须把受试者/患者利益放在首位，对药品临床试验的全过程进行严格的质量控制，确保受试者/患者的权益受到保护。



## 一、药物临床试验监管的发展历史



n 第三个时期，20世纪90年代至今，是药品临床试验管理国际统一标准逐步形成的时期。

n 《WHO药品临床试验规范指导原则》，于1993年颁布。

n

“人用药物注册技术国际协调会议（ICH）”1991年在比利时的布鲁塞尔召开了第一次大会，以后每两年1次，共同商讨制订药品临床试验管理国际统一标准。



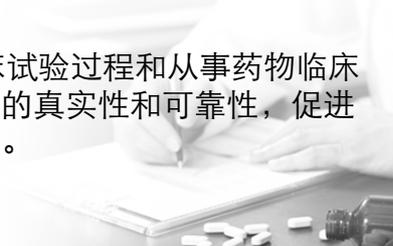
## 一、药物临床试验监管的发展历史



n **药物临床试验**：任何在人体（病人或健康志愿者）进行的药物系统性研究，以证实或揭示试验用药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，**目的是确定试验用药物的疗效与安全性**。决定药物是否上市的关键环节。

n **药物临床试验质量管理规范，简称“GCP”** (Good Clinical Practice)：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。**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。**（科学性、伦理性）

n 实施药物GCP，就是规范药物临床试验过程和从事药物临床试验人员行为，保证临床试验结果的真实性和可靠性，促进我国药物临床研究健康有序的发展。



## 二、我国GCP发展状况与存在的问题



### n 我国GCP的诞生

- n 1998年3月，卫生部颁布了我国《药品临床试验管理规范》（试行）。
- n 1999年9月国家药品监督管理局发布《药品临床试验管理规范》
- n 2003年9月国家食品药品监督管理局令 第3号《药物临床试验质量管理规范》



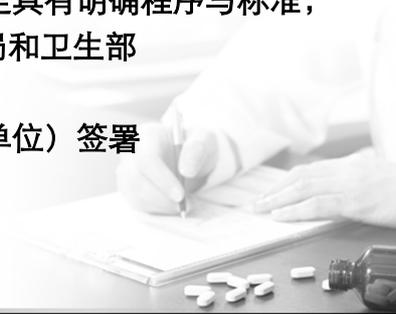
Page 7

## 二、我国GCP发展状况与存在的问题



### n 我国GCP特点

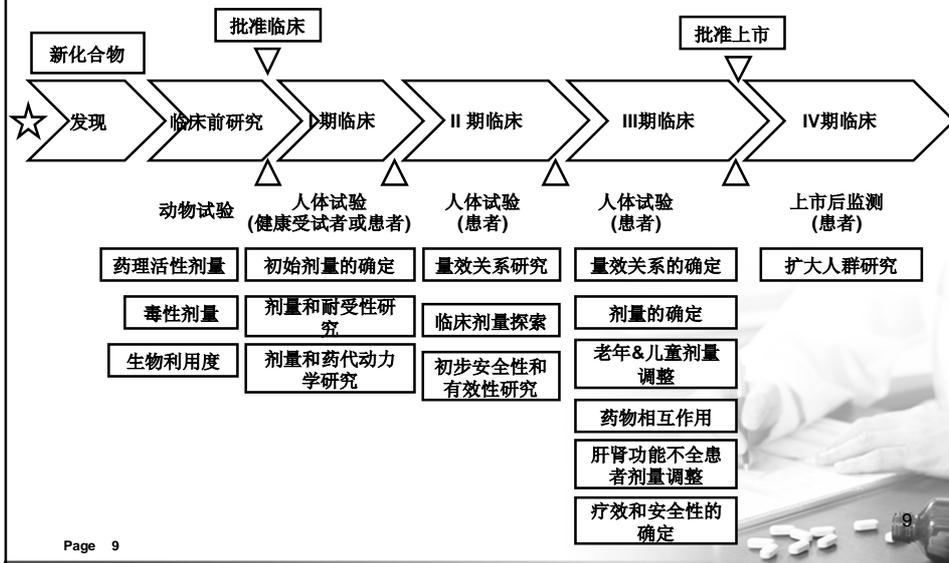
- n 审批制：国家食品药品监督管理局批准  
伦理委员会批准
- n 准入制：临床试验机构的资格认定具有明确程序与标准；  
国家食品药品监督管理局和卫生部
- n 单位制：临床试验合同与机构（单位）签署



Page 8

## 二、我国GCP发展状况与存在的问题

### n 药物临床研发及注册过程



## 二、我国GCP发展状况与存在的问题

### GCP相关法律法规

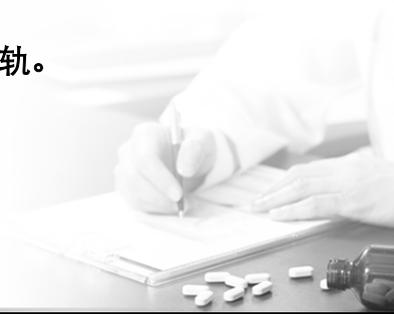
- n 《中华人民共和国药品管理法》
  - n 《中华人民共和国药品管理法实施条例》
  - n 《药物临床试验质量管理规范》（GCP）
  - n 《药物临床试验机构资格认定办法（试行）》（GCP资格认定）
  - n 《药品注册管理办法》
  - n 《药品注册现场核查管理规定》
  - n 《关于开展药物临床试验机构资格认定复核检查工作的通知》
  - n 《药物临床试验伦理审查工作指导原则》
  - n 《药物I期临床试验管理指导原则（试行）》
  - n 《药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行）》
  - n 《疫苗临床试验技术指导原则》
  - n 《一次性疫苗临床试验机构资格认定管理规定》
  - n CFDA相关规定等
- Page 10

## 二、我国GCP发展状况与存在的问题



### GCP管理现状

- n 监督实施GCP具有法律、法规明确要求；
- n 医疗机构资格认定具有明确程序与标准；
- n 从业人员及各级药品监管部门人员的GCP意识明显增强；
- n 国际多中心临床试验逐年增多；
- n GCP监督管理要求逐步与国际接轨。



Page 11

## 二、我国GCP发展状况与存在的问题



### CFDA公告的机构和专业情况（截止2014-6）

- n 机构数：中 / 民医：66；西医371；总计：437；
- n 专业数：中 / 民医：673；西医2663；总计：3336；
  
- n 海南机构已批5家，共计39个专业。



Page 12

## 二、我国GCP发展状况与存在的问题

海南省GCP机构及专业一览表（截止2014.6.26）

| 医疗机构名称    | 认定专业  | 证书编号 | 公告号   |
|-----------|---|------|-------|
| 海南省人民医院   | 耳鼻喉、急诊医学（中毒、感染）、口腔、肾病、血液、肿瘤、神经内科、普通外科、泌尿、妇科 | 470  | 总局第3号 |
|           | 肝病、呼吸、心血管、内分泌、消化                            | 0157 | 第11号  |
| 海口市人民医院   | 呼吸、麻醉、消化、肿瘤                                 | 515  | 第5号   |
|           | 普通外科、神经内科、神经外科、心血管、泌尿                       | 0244 | 第20号  |
| 海南省中医院    | 中医脑血管、中医泌尿、中医骨伤                             | 0107 | 第6号   |
| 海南医学院附属医院 | 肿瘤  | 529  | 第5号   |
|           | 内分泌、消化                                      | 0280 | 第23号  |
|           | 呼吸、心血管、神经内科、妇产、泌尿                           | 0093 | 第5号   |
| 三亚市人民医院   | 心血管、呼吸、神经外科、肿瘤                              | 461  | 总局第3号 |

目前处于待批阶段的医疗机构有3家，即海南省第三人民医院、海南省农垦那大医药（均已通过总局GCP现场检查），海南农垦医院已提交申请。

Page 13

## 二、我国GCP发展状况与存在的问题

### 存在的问题

- n 从技术角度：统计分析、试验设计和数据管理亟待提高等
- n 从管理角度：发展不平衡、GCP系统性理解不足、申办者和研究者的风险控制和责任意识有待提高、伦理审查能力急需提高、科技投入、医院管理和临床试验管理水准参差不齐
- n 从监管角度：临床试验过程缺乏有效的监督手段、从重资格认定转向日常监管、队伍和能力建设不足，检查机制不健全、检查观念不科学、检查员队伍不专职等问题、风险管理体系尚在建立、临床试验的透明化机制需要进一步明确

Page 14

### 三、GCP监督管理

- n 事前
  - n 机构资格认定
  - n 临床试验的审评审批
  - n 临床试验启动前的登记备案
- n 事中
  - n SAE等安全数据监测
  - n 临床试验的过程监管
  - n 临床试验中有关信息的报送
- n 事后
  - n 临床试验注册现场核查
  - n 审评过程中的有因核查
  - n 涉嫌违规的核查
- n 日常监管
- n 基于风险的检查

Page 15

### 三、GCP监督管理

申办者的职责要求 GCP第六章 监查与稽查

研究者的职责要求 GCP第五章

伦理委员会的职责要求 审查

数据检查委员会 评估

监管部门的职责要求 视察

Page 16

### 三、GCP监督管理

#### 质量保证体系三要素

- n **质量控制QC**：在临床试验过程中采取的措施，以保证遵循试验方案和**SOP**，结果可复制。如研究者的监督，申办者的监督，以及监管部门的过程监管。质控工作的习惯性：应融入临床试验的各个阶段
- n **质量保证QA**：确认质量控制体系运转正常有效的一种系统性的检查，通常由申办者进行独立的稽查，或由监管部门对质量控制系统进行检查，可在试验中或试验后进行。质保工作的独立性：应由非直接涉及临床试验的专业人员执行，行政管理上的相对独立性。
- n **质量改进**：根据**QA**稽查的结果，进行系统性的改进，以提高符合质量要求的能力。

Page 17

Page 18

### 三、GCP监督管理

- n **监查 (Monitor)**：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。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。
- n **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。
- n **检查\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、记录和其它方面进行官方审阅，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。

Page 19

### 三、GCP监督管理

#### 稽查与视察的共性及区别

##### 稽查

1. 研究期间和研究之后均可进行
2. 在试验进行中提出改善建议
3. 是申办者的责任
4. 并非所有试验数据都已获得
5. 以保证试验的实施和数据达到高标准

##### 视察

1. 通常在研究结束后进行
2. 对未来的研究提出改善建议
3. 药品监督管理部门的责任
4. 通常所有数据列表已完成或已提交申请
5. 判断数据是否真是可靠的

Page 20

### 三、GCP监督管理

#### 监查

申办者临床研究部门的职责  
是临床研究部门的一部分  
对每个研究中心进行定期监查  
报告监查报告发给部门内部

#### 稽查

申办者质量保证部门的职责  
独立于临床研究部门  
对重要临床研究的中心进行抽样稽查  
稽查报告发给公司的高级管理部门

Page 21

### 四、GCP检查的目的与检查员的基本要求

#### 检查的目的

- n 确保临床试验遵循药物GCP、检查研究的合规性
- n 确定临床试验资料、数据真实、完整、可信
- n 确认临床试验过程最大限度地减少受试者风险，保护其合法权益
- n 参加临床试验的研究者、申办者、CRO、监查员等应在整个临床试验中切实承担各自的职责，并充分了解现行的临床试验管理法规及临床检查的政策、程序及范围

**GCP依从性问题，而不是技术性 or 专业性问题。验证“数据”的可信性，而不是科学性**

Page 22

## 四、GCP检查的目的与检查员的基本要求

### 检查员的基本要求

- 1.遵守职业道德（Ethical Conduct）是检查员最基本的素质要求
- 2.完善地呈报检查结果（Fair Presentation）是检查员的责任和义务
- 3.应有的专业技术关注（Due Professional Care）是检查员必须具备的能力。
- 4.独立性（Independence）、公正性、客观性是现场检查的关键，而独立性是公正性和客观性的基础。
- 5.证据（Evidence）。现场检查结论的可信性、再现性或可追溯性是建立在客观证据的基础之上的。

Page 23

## 五、药物临床试验质量管理规范（GCP）日常监管指南（第一版）

### 一、监管目的

对本行政区域内医疗机构开展药物临床试验执行GCP情况进行日常监督检查，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。

Page 24

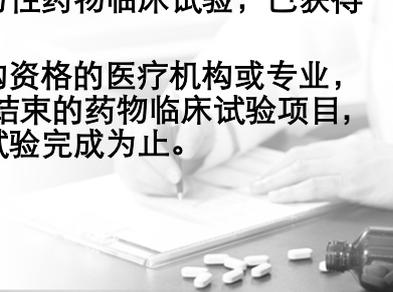


## 二、监管对象

（一）已通过国家食品药品监督管理局（以下简称“国家总局”）药物临床试验机构资格认定且在有效期内的医疗机构（以下简称“GCP机构”）。

（二）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，已获得国家总局一次性资格认定的。

（三）对不具有药物临床试验机构资格的医疗机构或专业，但已经承担2005年3月1日前尚未结束的药物临床试验项目，仍可继续进行，直至该药物临床试验完成为止。



## 三、监管依据（略，GCP相关法律法规）

本指南依据现行相关法律、法规、规章和规范性文件编写。当上述文件发生变化时，应适时修订本指南。





#### 四、监管任务与频次

（一）每年对本行政区域内各监管对象进行至少一次的现场监督检查，并抽查一个在研临床试验项目、一个已完成项目（本年度未曾开展的可不查，但需在年度工作总结中注明），对监督检查中发现的问题及处理情况进行记录并监督整改。

（二）于每年11月底将年度日常监管工作总结及《GCP日常监督现场检查记录表》（见附表1）、《机构年度承担药物临床试验项目情况》（见附表2）报送至省食品药品监督管理局药品化妆品与医疗器械注册管理处（以下简称“省局注册处”）

。



#### 五、现场监管检查要求：

（一）现场监督检查人员至少2名，对所承担的检查负责，现场检查人员应符合以下要求：

1. 尊重机构权利，遇到争议问题要认真听取其陈述，允许其申辩；
2. 对机构的秘密应予保密，如非取证需要，不得复制机构文件；
3. 遵纪守法，廉洁自律、公正正派，实事求是；
4. 熟悉并掌握GCP相关法律、法规、规章和相关规定并准确运用于检查工作；





## （二）检查计划及准备

实施监督检查前，应当制订检查方案，检查方案包括检查目的、检查范围、检查方式(如事先通知或事先不通知)、检查重点、检查时间、检查分工、检查进度等。备好现场监督检查取证工具（如照像机等）。



## （三）实施检查及注意事项

1.进入机构现场后，应先向机构出示检查凭证，告知机构检查目的，介绍检查组成员、检查依据、检查内容、检查程序及检查纪律，确定机构的检查陪同人员。与机构相关人员交流，了解近期药物临床试验开展情况。

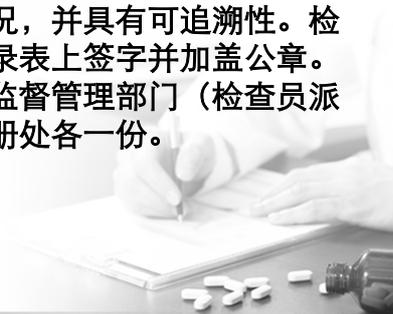
2.在机构相关人员陪同下，可通过听取汇报、现场提问、检查文件、现场检查的方式以药物GCP的要求为主要检查内容，通过对药物临床试验实施过程中各关键环节的溯源性检查，对机构各专业在临床试验过程中执行药物GCP的实际情况进行综合评估，并考察临床试验数据真实性、完整性。





3.检查过程中，发现的问题应随时记录，并与机构相关人员进行确认。必要时，可对有关情况进行证据留存(如资料复印件、影视图像等)。

4.与机构沟通、核实检查中发现问题，通报检查情况。经确认，填写《GCP日常监督现场检查记录表》。记录表应全面、真实、客观地反映现场检查情况，并具有可追溯性。检查员与接受检查机构负责人均在记录表上签字并加盖公章。记录表一式三份，市县级食品药品监督管理局（检查员派出单位）、接受检查机构、省局注册处各一份。



5.检查结束后，检查人员可要求机构人员回避，汇总检查情况，核对检查中发现问题，讨论检查意见。遇到特殊情况时，应及时向派出单位领导汇报。

6.对发现的不合格项目，能立即整改的，应当监督机构当场整改并在检查记录中标注已现场整改。不能立即整改的，检查人员应在检查结果中描述，并跟踪复查。逾期不整改或整改后仍不符合要求的，应当报告省局注册处。





7.对发现涉嫌存在违法行为的，应保全证据，及时向派出单位领导报告或直接移交稽查部门依法查处。现场检查所取证物尽可能是原件，如有困难可提供照片或注明“与原件（物）相同”并盖有被检查机构公章的复印件。

8.被检查机构负责人拒绝签字或由于被检查机构原因无法实施检查的，应由至少2名检查人员在检查记录中注明情况并签字确认。

9.检查的原始资料，由实施检查的部门指定专人负责整理、建档和保管。



## 附表1 GCP日常监督现场检查记录表





附表2

(机构) 年 (去年12月至今年11月) 承担药物临床试验项目情况

| 序号 | 项目编号 | 项目名称 | 药物注册类别 | 临床试验分期 | 临床试验批件号 | 申办单位 | 临床试验起止时间 | 是否为该项目的负责单位 | 承担临床试验专业 | 主要研究者 | 项目资料归档情况 |
|----|------|------|--------|--------|---------|------|----------|-------------|----------|-------|----------|
|    |      |      |        |        |         |      |          |             |          |       |          |



**若有疏漏，敬请包涵！  
衷心感谢大家的倾听！**



# 临床试验项目检查主要内容及 常见问题分析

**2014-7-31**

## 内 容

- § 临床试验机构资格及项目临床研究的合法性
- § 临床试验项目检查的主要内容
  - ┌ 研究者
  - ┌ 伦理原则和知情同意
  - ┌ 临床试验项目方案制定
  - ┌ 临床试验项目执行情况
  - ┌ 项目检查常见问题举例
  - ┌ 项目检查时重点关注哪些？

## 临床试验机构资格及项目临床研究的合法性

### Ø 医疗机构和专业是否具备承担药物临床试验的资料

n **CFDA公告的机构和专业情况（截止2014-6）**

u 机构数：中 / 民医： **66**； 西医**371**； 总计：**437**；

u 专业数：中 / 民医： **673**； 西医**2663**； 总计：**3336**；

The screenshot shows a web browser window with the URL <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0001/>. The page is titled "药品" (Drugs) and has a navigation bar with "首页", "信息公开", "公众服务", "许可服务", "专题专栏", and "数据查询". Below the navigation bar, there is a search form for "药品" (Drugs) with a dropdown menu for "药物临床试验机构名单" (Drug Clinical Trial Institution List) and a "查询" (Search) button. To the right of the search form, there are input fields for "证书编号" (Certificate Number), "医疗机构名称" (Institution Name), "地址" (Address), "省市" (Province/City), "认证日期" (Certification Date), "有效期截止日" (Expiration Date), and "认定专业" (Designated Specialty), with a "查询" (Search) button. Below the search form, there is a table displaying the details of a specific institution:

| 药物临床试验机构名单 |                  |
|------------|------------------|
| 证书编号       | XF20120016       |
| 医疗机构名称     | 海南省人民医院          |
| 地址         | 海南省海口市秀英区秀华路19号  |
| 省市         | 海南               |
| 认证日期       | 2012.02.27       |
| 有效期截止日     | 2015.02.27       |
| 认定专业       | 呼吸、消化、心血管、内分泌、肝病 |

At the bottom of the table, there is a "返回" (Return) button.



|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  | <p>根据《中华人民共和国药品管理法》，经审查，本品符合药品注体生物等效性试验，参比制剂请选择原研产品。此次提交的方案经协商，结合本品特点及国外同类品种的临床研究结果，进一步修订应考虑到本品药代参数变异的程度，方案中安全性随访的内容应进人体生物等效性试验用的样品应在本品实际生产线或符合GMP要求进行人体生物等效性试验。请保留BE试验用样品、参比品、受试者数据及图谱至获得生产批件后两年。</p> <p>请提供BE试验用样品的批生产记录、批分析报告和主要生产设备的详细说明 BE试验用样品的生产设备、工艺及批量与拟定的生产线会影响产品的质量，提供相应的研究验证资料。</p> <p>临床期间请完善以下研究，完成人体生物等效性试验后申报：</p> <p>1、质量研究与标准：</p> <p>(1) 请结合等效性研究结果综合考虑粒度限度的合理性。</p> <p>(2) 有关物质</p> <p>本品的杂质分析研究均为原料药引入的杂质，不全面，应重点分析解产物，并进行相关的研究，根据研究结果制定标准中应控制的项目</p> <p>2、稳定性：</p> |

临床试验机构资格及项目临床研究的合法性

是否有同意该项目实施临床试验的伦理委员会批件

| 中南大学湘雅三医院医学伦理委员会审批件 |   |        |  |                              |       |
|---------------------|---|--------|--|------------------------------|-------|
| 编号: 13075           |   |        |  |                              |       |
| 试验项目名称              | 吉非替尼片的人体生物等效性研究   |        |  |                              |       |
| 临床批件号               | 2013L02153  | 注册分类   | 化学药品第6类                                | 临床试验分期                       | 生物等效性 |
| 申办者                 | 齐鲁制药(海南)有限公司  |        |  |                              |       |
| 研究机构                | 中南大学湘雅三医院   |        | 主要研究者                                  | 阳国平                          |       |
| 会议时间                | 2013年11月7日  | 会议地点   | 伦理委员会会议室                               |                              |       |
| 委员人数                | 12人   | 到会委员人数 | 10人                                    | 回避委员                         | 阳国平   |
| 邀请专家                | 无   | 材料形式审查 | <input checked="" type="checkbox"/> 合格 | <input type="checkbox"/> 不合格 |       |
| 审查文件                | 1、临床批件<br>2、研究者手册(版本号: 1.0版, 版本日期: 20130818)<br>3、临床研究方案(版本号: 1.0版, 版本日期: 20131023)<br>4、知情同意书(版本号: 1.0版, 版本日期: 20131023)<br>5、原始病历(版本号: 1.0版, 版本日期: 20131023)<br>6、病例报告表(版本号: 1.0版, 版本日期: 20131023)<br>7、药品检验报告<br>8、申办方资质证明及关于GMP证书的说明    |        |  |                              |       |
| 决议结果                | <input checked="" type="checkbox"/> 同意 <input type="checkbox"/> 作必要修改后同意 <input type="checkbox"/> 作必要修改后重审 <input type="checkbox"/> 不同意 <input type="checkbox"/> 终止或暂停试验  |        |  |                              |       |
| 修改意见                | 无   |        |  |                              |       |
| 伦理委员会               | 经审核, 同意进行临床试验。<br>该研究进行过程中将接收伦理委员会的定期跟踪审查? <input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否<br>定期跟踪审查频率: <input type="checkbox"/> 6个月 <input checked="" type="checkbox"/> 12个月<br>请在临床试验过程中严格执行医学伦理原则, 确保安全, 尊重受试者权益, 并及时向本 |        |  |                              |       |

## 伦理委员会的意见

- (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。

## 临床试验项目检查的主要内容

- § 项目研究者
- § 伦理原则和知情同意
- § 临床试验项目实施
  - Ø 临床试验方案
  - Ø 临床试验执行
  - Ø 临床试验常见问题

## 项目研究者

- § 研究人员组成合理，分工明确
- § 研究人员均具备相应的专业特长、资格和能力
- § 专业负责人和研究人员经过**GCP**、相关法规、试验技术及相关**SOP**培训，熟悉**GCP**、药物临床试验相关法规、试验技术及相关**SOP**
  - 法规的依从性
  - 对SOP的依从性
- § 研究者熟悉并严格执行临床试验方案
- § 研究者从事该项研究的时间与原始记录和申报资料记载一致。
  - 对试验方案的依从性

## 项目知情同意及受试者权益保护（1）

- § 知情同意书的内容及表述符合**GCP**要求，对受试者安全有必要保护措施
- § 知情同意书及其修改，均按照**SOP**执行，留有记录，并获得伦理委员会批准
- § 知情同意书有受试者或其法定代理人和研究者签名和日期
- § 知情同意书修改后及时告知受试者，并取得受试者同意

## 项目知情同意及受试者权益保护（2）

- § 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
- § 受试者或法定代理人在入选研究之前签署知情同意书（由伦理委员会批准的当时最新版本，签署项目、份数和过程是否齐全与规范）
- § 试验中发生严重不良事件，应及时向伦理委员会报告
- § 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；
- § **100%**核查知情同意书

## 如何知情？

- (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。

## 如何同意？

- (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。

## 项目的临床试验方案

- § 临床试验方案内容符合**GCP**规定；（共有**23**项）
- § 申办者、研究者签字盖章的试验方案；
- § 有多方签署的临床试验协议；
- § 项目启动的培训记录
- ü 临床试验准备文件内容完整
- ü 参与临床试验的研究人员参加项目启动培训
- ü 研究人员熟悉临床试验方案内容
- ü 研究者和申办者对试验中各自职责分工明确

## 临床试验方案应包括以下内容（1）

- （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；

## 临床试验方案应包括以下内容（2）

- （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；

## 临床试验方案应包括以下内容（3）

- （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。

## 项目的临床试验方案执行情况（1）

### § 临床试验过程遵循药物临床方案：

Ø 受试者入选/排除标准与方案一致

Ø 实验室检查项目与方案一致

Ø 给药剂量、间隔及疗程与方案一致

Ø 观察访视点与试验方案一致

Ø 合并用药记录，关注有无违反方案以及影响疗效评判或安全性评价的合并用药

## 项目的临床试验执行情况（2）

§ 临床试验过程执行机构和专业制定的管理制度、设计规范和**SOP**：

§ 建立并执行适合本项目特点的各项**SOP**

## 药物临床试验管理制度

- § 临床试验运行管理制度
- § 药物管理制度
- § 设备管理制度
- § 人员培训制度
- § 文件管理制度
- § 合同管理制度
- § 财务管理制度
- § 其他相关的管理制度

## 试验设计技术要求规范

- § 药物临床试验方案设计规范
- § 病例报告表设计规范
- § 知情同意书设计规范
- § 药物临床试验总结报告规范
- § 其他相关试验设计技术要求规范

## 标准操作规程(SOP)

- § 制定SOP的SOP及其可操作性
- § 药物临床试验方案设计SOP及其可操作性
- § 受试者知情同意SOP及其可操作性
- § 原始资料记录SOP及其可操作性
- § 试验数据记录SOP及其可操作性
- § 病历报告表记录SOP及其可操作性
- § 不良事件及严重不良事件处理的SOP及其可操作性
- § 严重不良事件报告SOP及其可操作性
- § 实验室检测及质量控制SOP及其可操作性
- § 对各药物临床试验专业的质量控制SOP及其可操作性
- § 其他相关SOP及其可操作性

## SOP的实施

- § 试验相关人员接受SOP培训
- § 试验相关人员严格执行SOP
- § SOP的保存应便于随时查阅参考
- § SOP的修订、修改、生效、分发、销毁均应记录、存档
- § SOP应及时修订

### 项目的临床试验执行情况（3） ——试验记录

#### 原始病历记录

- § 原始病历记录的基本要求：反映临床全过程（入选、观察和不良事件等）的详细、实际记录
- § 住院病历记录的考虑

### 项目的临床试验执行情况（3） ——试验记录

#### 病例报告表（CRF）

- § 保留的CRF齐全、完整、规范；电子CRF要打印并有研究者签名和日期确认；
- § CRF填写及时、完整、规范、准确，与原始数据一致（核对、溯源）；CRF修改规范
- § 所有合并用药均应记录，有无违禁合并用药
- § AE、SAE及时处理、记录在案并跟踪随访
- § 有监查和稽查记录并对所提问题有改正的记录
- § 任何原因的退出与失访是否在CRF中详细说明
- § 任何异常且有临床意义的实验室数据及时复查的记录

项目的临床试验执行情况（3）  
——试验记录

- § 所有临床试验信息和数据均可溯源
- § **CRF**与检验科化验检查是否对应一致
- § **CRF**与临床医学检查是否对应一致
- § **CRF**与临床实验室检查是否对应一致
- § **CRF**与影像学检查是否对应一致

项目的临床试验执行情况（3）  
——试验记录

- § **CRF**、申报资料（总结报告）、统计分析报告与数据库数据完全一致
- § 核对**CRF**与申报资料的临床过程是否一致
- § **CRF**与申报资料上的数据的是否一致
- § 统计报告与数据数据是否一致

## 项目的临床试验执行情况（4） ——AE和SAE的记录与报告

- § 对受试者的安全采取必要的保护措施（或有保障受试者安全和权益的必要措施）
- § AE、SAE处理的SOP内容完整，并具备可操作性
- § AE、SAE的处理符合试验方案或相关SOP的要求
- § 发生AE或SAE后及时处理，记录在案，必要时跟踪随访的记录；
- § 受试者发生的SAE，在CRF中是否记录，并填写SAE报告表，在规定时间内向相关部门报告；
- § 受试者因SAE退出的应有详细记录

## 项目的临床试验执行情况（5） ——临床试验过程的质量保证体系

- § 专业管理制度完善并具备可操作性
- § **SOP**能够涵盖临床试验所涉及的重要环节，内容完整并具备可操作性
- § **SOP**修订及时，以往历史版本保存完整，并具有修改**SOP**的**SOP**
- § 有本专业内部临床试验的质量自我评估和质量保证相关的**SOP**
- § 试验中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均进行质量控制
- § 有申办者对临床试验进行监查的相关记录

## 项目的临床试验执行情况（6）

### ——临床试验过程的质量控制

- § 临床试验前应召开本项目临床试验方案设计讨论会并有会议记录；
- § 试验开始时进行项目临床试验方案培训并记录；
- § 召开项目中期分析讨论会并有会议记录；
- § 有机构和/或专业对项目的抽查及整改记录；
- § 对本项目的监查、稽查记录保存完整；
- § 对项目的质疑表应答记录；
- § 有项目的数据审核会议记录；
- § 有项目的临床试验小结表及总结报告审核记录；

## 项目的临床试验执行情况（7）

### ——归档资料管理

- § 有专人负责，并按档案管理相关**SOP**的要求进行管理
- § 有档案管理分类目录
- § 有档案查阅和出入的详细记录
- § 抽检项目能及时提供完整资料
- § 有专用的档案储存设施
- § 档案储存设施有防虫、防火、防潮、防盗等安全措施
- § 归档资料的归档时间符合**SOP**的要求，档案资料保存时间符合**GCP**和相关法规要求

## 项目的临床试验执行情况（8）

### ——试验药物管理

- § 试验药物在符合**GMP**条件下生产的相关证明文件
- § 合格的检验报告（企业或委托药检所），试验用药品药检报告批号与临床试验使用批号一致，试验用药品批号应明确标注，且在有效期内
- § 试验用药物有专人负责，严格按照试验药物管理相关的**SOP**进行管理
- § 试验用药物的接收、发放、用药、回收、退回或销毁等记录完整，接受、使用、剩余的和退回或销毁的药物数量相互吻合
- § 试验用药物的包装与标签符合试验方案和**GCP**要求
- § 试验用药物的剂量与用法与试验方案一致

## 项目的临床试验执行情况（8）

### ——试验药物管理

#### 试验用药品系统管理和记录

- § 试验药物接收的原始记录
- § 试验药物符合储存条件并有储存记录
- § 试验药物分发的原始记录
- § 试验药物按照随机化进行分发
- § 试验药物回收的原始记录
- § 试验和退回或销毁记录
- § 试验用品接收、使用和收集的记录

## 项目的临床试验执行情况（9）

### ——数据管理与统计分析

- § 临床试验的数据管理方法与统计分析计划在试验方案有明确说明
- § 临床试验过程中严格执行了随机化分组方案
- § 中的数据修正痕迹清楚，所有涉及数据管理的各种步骤均须记录在案
- § 应急信封保存完整，如紧急破盲，应执行相应的**SOP**，并记录理由

## 项目的临床试验执行情况（10）

### ——总结报告

- § 临床试验总结报告内容与临床试验方案要求一致，格式规范，内容完整，符合**GCP**的要求
- § 临床试验总结报告、统计分析报告与数据库数据或分中心小结表一致

## 项目检查常见问题举例（1） ——研究队伍

- § 履历未及时更新
- § 对研究方案及法规和试验技术不熟悉
- § 缺少与该试验项目相关的培训记录
- § 研究者无充分时间在方案规定期限内完成试验

## 项目检查常见问题举例（2） ——相关文件

- § 方案缺少主要研究者签名或签名日期在项目启动后
- § 伦理委员会对研究递交资料审查结果为“作必要修正后同意”，缺少最终“同意”的批示；
- § 研究过程中发生方案或知情同意书的改变，仅有伦理委员会的接收备案文件，无批件。

### 项目检查常见问题举例（3） ——知情同意书

- § 受试者仅签署姓名，没有注明签署日期；
- § 受试者没有得到一份知情同意书
- § 知情同意书上缺少与研究者联系信息
- § 受试者的法定代表人签署知情同意书时，仅签了受试者的姓名，未签本人姓名，未署明与受试者的关系

### 项目检查常见问题举例（4） ——实施过程

- § 实验室检查未做或缺项；
- § 未在规定的访视窗口期完成访视
- § 研究过程中使用方案禁忌使用的合并用药或进行方案禁止的临床操作或检查
- § 给药间隔不符合方案规定或缺乏完整的试验药物给药记录

项目检查常见问题举例（5）  
—— AE及SAE的处理与报告

- § AE记录不详尽（程度、与研究药物的关系、处理及转归）
- § AE或SAE与研究药物关系的判断不妥当
- § SAE未在规定时限内报告给相关部门
- § SAE报告过程没有相应的文件支持（传真报告、签收回执或邮件发送信息等）

项目检查常见问题举例（6）  
——原始资料及CRF填写

- § 原始记录或CRF填写反复修改，未注明修改的原因；研究者未签署姓名及日期
- § CRF记录与原始记录不一致
- § 原始数据缺失（给药记录、采血记录、样本处理记录等）或不能溯源
- § 不能长久保留的原始数据没有复印保留（如热敏纸）

## 项目检查常见问题举例（7） ——试验药物的管理

- § 温、湿度记录的频率与方案要求不一致（每天记录或每周记录）
- § 试验药物保存、发放及回收的数量不吻合，且没有任何说明
- § 试验药物若由医院销毁，没有相应的文件支持或销毁记录

## 项目检查时重点关注哪些？

真实性？

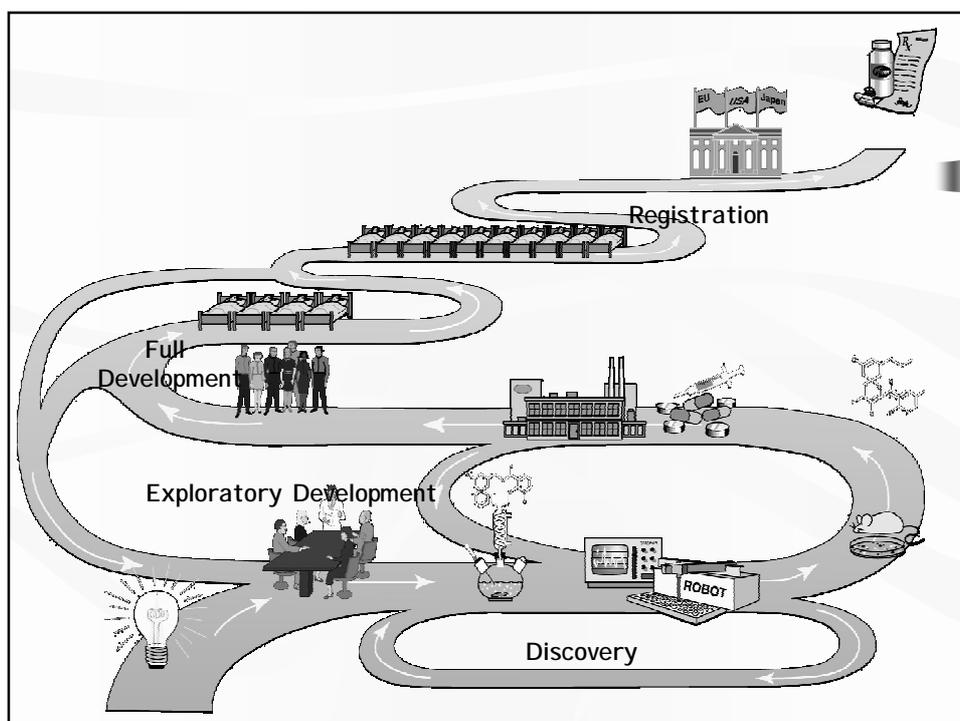
科学性？

规范性？

# 药物临床试验基本知识及药物临床试验机构的管理与运行

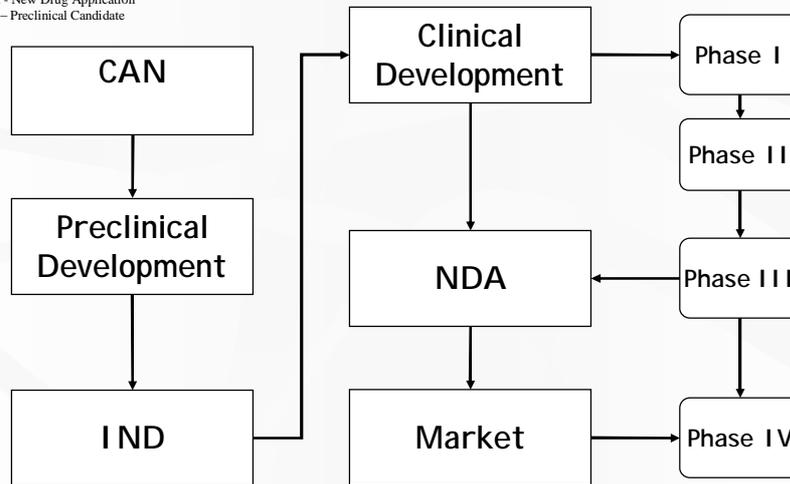
何小爱

海口市人民医院国家药物临床试验机构办公室



## Road-Map From CAN to Marketed Drug

IND - Investigational New Drug  
IMPD - Investigational Medicinal Product  
Dossier  
NDA - New Drug Application  
PCC - Preclinical Candidate



## 药品注册—药物临床试验分期

- **I 期**：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**：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。

- 探索试验药物是否安全有效；

- 初步确定试验药物的目标适应症；

- 找出试验药物的有效剂量范围和最佳治疗方案。

**III期**：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。

- 治疗作用和安全性的确证阶段；

- 进一步确定药物对目标适应症；

- 最终为药物注册申请获得批准提供充分的依据。

- **IV期**：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。

## **药品注册—化学药品的注册分类**

1. 未在国内外上市销售的药品
2. 改变给药途径且尚未在国内外上市销售的制剂
3. 已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的药品
4. 改变已上市销售盐类药物的酸根、碱基（或者金属元素），但不改变其药理作用的原料药及其制剂
5. 改变国内已上市销售药品的剂型，但不改变给药途径的制剂
6. 已有国家药品标准的原料药或者制剂

## 药品注册一病例数

- Ø 注册分类1和2的，应当进行临床试验
- 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至30例，Ⅱ期为100例，Ⅲ期为300例，Ⅳ期为2000例
- 避孕药：Ⅱ期为100对6个月经周期随机对照  
Ⅲ期为1000例12个月经周期开放试验

## 注册分类一病例数

- Ø 属注册分类3和4的，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

## 新药 II、III 期临床试验特点

### II 期临床试验

- Ø 以剂量递增探索药物对目标适应症的量效关系；
- Ø 治疗方案可能不确定；
- Ø 研究对象是选择标准范围相对较窄的患者群。

### III 期临床试验

- Ø 适应症相对固定，治疗方案相对确定；
- Ø 需要更广泛的足够的病例，扩大病种或适应症时，每种例数不少于60例；
- Ø 对于预计长期服用的药物，长期暴露试验在III期进行。

## 国家食品药品监督管理局 药物临床试验批件

原始编号: 32080093

受理号: CXHL0800304苏

批件号: 2009L02969

|         |  |      |          |
|---------|--|------|----------|
| 药物名称    | 盐酸伊伐布雷定片   |      |          |
| 英文名/拉丁名 | Ivabradine Hydrochloride Tablets   |      |          |
| 剂型      | 片剂   | 申请事项 | 新药注册     |
| 规格      | 5mg (按C27H36N2O5计)   | 注册分类 | 化学药品3.1类 |
| 申请人     | 江苏恒瑞医药股份有限公司   |      |          |
| 审批结论    | <p>根据《中华人民共和国药品管理法》，经审查，本品符合新药审批的有关规定，同意本品进行临床试验。</p> <p>临床期间完善以下工作：<br/>1、有关物质：请参阅原料药的意见对检测波长进行进一步比较研究，并根据相关指导原则的要求制定合理的单个杂质及总杂质限度。另外，临床期间请继续积累多批样品的数据，若发现存在超过规定限度的杂质，应按指导原则的要求进行相应研究和控制。2、请将异构体检查增订入标准中。</p> |      |          |
| 主送      | 江苏恒瑞医药股份有限公司   |      |          |
| 抄送      | 江苏省食品药品监督管理局, 江苏省药品检验所, 国家食品药品监督管理局药品审评中心, 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家食品药品监督管理局信息中心   |      |          |
| 备注      | 本项临床试验应当在批准之日起3年内实施。逾期未实施的，本批件自行废止。  |      |          |

## 临床试验基本知识—试验设计

试验方案的制定程序：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

- 伦理原则
- 科学原则
- ∅ 实行随机分组
- ∅ 合理设置对照
- ∅ 重视盲法设计

控制偏倚的手段：随机化，盲法

## 合理设置对照

### 对照的目的与意义

目的：比较新药与对照治疗结果的差别有无统计学意义。

意义：判断受试者治疗前后的变化是试验药物，而不是其它因素如病情的自然发展或受试者机体内环境的变化所引起。但两组病人其它条件必须均衡。

## 临床试验基本知识—试验设计

### 对照的类型：

- Ø空白对照
- Ø安慰剂对照
- Ø阳性药物
- Ø剂量对照

## 临床试验基本知识—试验设计

### 安慰剂对照：

- Ø目的：克服研究者、受试者、参与评价疗效和安全性的工作人员等由于心理因素所形成的偏倚
- Ø要求：双盲

## 临床试验基本知识—试验设计

安慰剂对照的优点：

- ∅能可靠地证明受试药物的疗效
- ∅可检测受试药的“绝对”有效性和安全性
- ∅具有较高的效率，只需要较小的样本量
- ∅能最大限度地减少受试者和研究者的主观期望和偏倚

## 临床试验基本知识—试验设计

安慰剂对照的缺点：

- ∅伦理学方面
- ∅可能中途退出试验，影响试验质量

## 临床试验基本知识—试验设计

- 安慰剂对照的适应范围：
  - ∅ 没有已被证明有效的干预措施
  - ∅ 安慰剂对照：针对相对较轻的病情，延迟治疗或不治疗仅导致短暂不适，没有严重不良后果；不用于急性、重症或有较严重器质性病变的患者。
  - ∅ 加强伦理性，可以对每个受试者都给予一种标准药物治疗
  - ∅ I 期耐受性试验

## 临床试验基本知识—试验设计

- 阳性药对照比较的类型
  - ∅ 优效性检验
  - ∅ 等效性检验
  - ∅ 非劣效性检验

## 临床试验基本知识—试验设计

阳性药物对照的优点：

- ∅符合伦理性，能减少由于缺乏药物作用而退出的受试者
- ∅当试验结果表明受试药优于阳性对照药，那么，基于对阳性对照药疗效和安全性方面的认识，则更能肯定受试药的疗效和安全性

## 临床试验基本知识—试验设计

• 阳性药物对照的缺点：

- ∅需要较大的样本量，才能检出两药之间的差别
- ∅不能检测受试药的“绝对”有效性和安全性

## 临床试验基本知识—试验设计

- 阳性药物的选择（同类可比，公认有效）
  - Ø 国家正式批准上市
  - Ø 应用广泛、安全性及疗效确切
  - Ø 首先选择作用机制相同的产品
  - Ø 其次选择作用机制类似的品种
  - Ø 最后选择治疗相同适应症的品种

## 重视盲法设计

### 盲法意义

最大限度地减少由于受试者或研究人员了解治疗分配后引起的在管理、治疗或对病人的评价以及解释结果时出现的偏倚。

# 重视盲法设计

## 盲法类型

Ø 单盲法试验

**Single Blind Trial Technique**

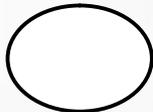
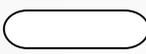
Ø 双盲法试验

**Double Blind Trial Technique**

Ø 双盲、双模拟技巧

**Double-blind, Double-dummy Trial Technique**

## 双盲双模拟技术

| 甲组病人  | 乙组病人   |
|---|--|
|  |  |
| 活性药片  | 安慰剂片   |
|  |  |
| 安慰剂胶囊   | 活性胶囊   |

28

## 双盲试验的破盲规程

请问在什么情况下需要破盲？

- ★患者发生严重不良反应
  - ★患者出现严重的并发症
  - ★症状恶化，必须采取紧急措施者
- 破盲的程序？

## 临床试验基本知识—数据管理

- 数据录入
- 盲态审核 (Blind Review)：在最后一份病例报告表输入数据库后，第一次揭盲之前对数据保持盲态的预分析审核，以便对统计分析计划作最后的决定
- 数据锁定
- 两次揭盲

2009年3月13日  
通过资格认定

药物临床试验机构资格认定证书

CERTIFICATE FOR MEDICAL INSTITUTION CONDUCTING  
CLINICAL TRIALS FOR HUMAN USED DRUG

证书编号: XF20120146  
Certificate No:

医疗机构: 海口市人民医院  
Institution: Haikou People's Hospital

地址: 海口市人民大道 43 号  
Address: 43, Renmin Avenue, Haikou, Hainan

认定专业: 普通外科、神经内科、神经外科、心血管、泌尿  
Certified Therapy Area:

经审查, 符合药物临床试验机构资格认定的要求, 特发此证。  
After review the above-mentioned medical institution is qualified to  
conduct clinical trials.

有效期至 2015 年 12 月 20 日  
This certificate remains valid until

Date for Issuing



国家食品药品监督管理局制  
PRINTED BY STATE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

专业人员与设施



制度

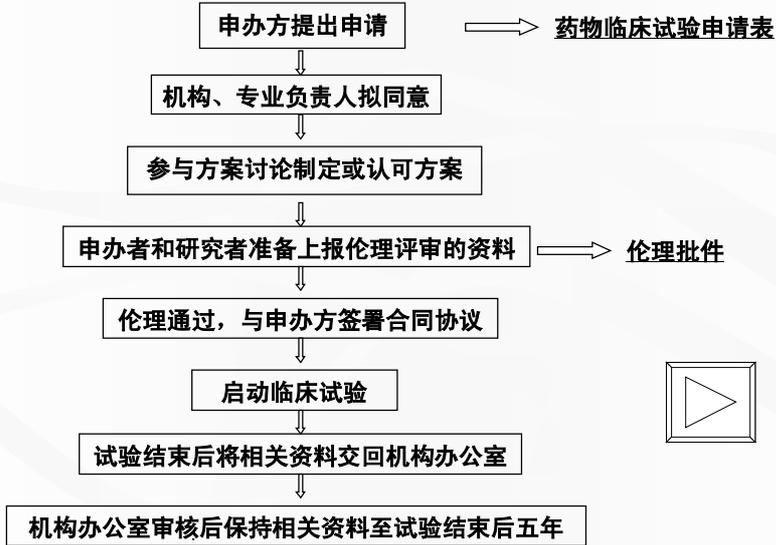


管理



SOPs

## 药物临床试验流程



海口市人民医院国家药物临床试验机构 版本号: 2009年04月

### 药物临床试验申请表

以下信息请申办者填写并附临床批件、研究者手册等相关资料传真至 0898-66189753 或 E-mail: xiaosiziyu@126.com

|            |                                     |               |
|------------|-------------------------------------|---------------|
| 药物名称       | 注射用重组人组兰格林                          |               |
| 药物类别       | I类                                  |               |
| 试验分期       | III期                                |               |
| 研究专业       | 心血管                                 |               |
| 拟完成病例数     | 20                                  |               |
| 拟定的组长单位    | 阜外心血管病医院                            |               |
| 申办单位       | 上海泽生科技开发有限公司                        |               |
| CRO        | -                                   |               |
| 联系人        | 李新燕                                 |               |
| 联系方式(包括邮箱) | 021-50802627-109 xinyanl@zensun.com |               |
| 联系人签名      | 李新燕                                 | 日期: 2011-5-25 |

感谢您对我机构的信任!

机构意见(本意见为拟参与意见, 最终参与以签署试验合同为准)

|         |  |                 |               |
|---------|--|-----------------|---------------|
| 专业负责人意见 | 拟同意 <input checked="" type="checkbox"/> 不同意 <input type="checkbox"/> | 签名: [Signature] | 日期: 2011.6.17 |
| 机构意见    | 拟同意 <input checked="" type="checkbox"/> 不同意 <input type="checkbox"/> | 签名: [Signature] | 日期: 2011.6.17 |

是否承担  未承担  承担  如承担请填写下面

|        |           |    |               |
|--------|-----------|----|---------------|
| 合同签署时间 | 2011.6.24 | 编号 | HKMHDT2011002 |
|--------|-----------|----|---------------|

海口市人民医院生物医学伦理委员会

### 海口市人民医院生物医学伦理委员会批文

编号：2011（伦审）-03

|                  |   |  |                            |  |
|------------------|---|--|----------------------------|--|
| 试验项目名称           | 多中心、随机、双盲、标准治疗基础上的安慰剂平行对照评价注射用重组人组兰替林对慢性收缩性心力衰竭患者 NT-proBNP 影响的 III 期临床试验   |  |                            |  |
| SFDA 批件          | 2010L00444  | 注册分类   | 治疗用生物制品                    |  |
| 申办者              | 上海泽生科技开发有限公司  |  |                            |  |
| 研究中心             | 心内科专业组（分中心）   | 主要研究者  | 陆士娟                        |  |
| 请求审查类型           | <input checked="" type="checkbox"/> 新申请项目 <input type="checkbox"/> 修订后项目 <input type="checkbox"/> 延续审查项目  |  |                            |  |
| 会议时间             | 2011 年 6 月 17 日   | 会议地点   | 2 号楼 8 楼会议室                |  |
| 审<br>阅<br>材<br>料 | SFDA 批件   | <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 | CRF 表                      | <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 |
|                  | 研究者手册   | <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 | 研究者简历                      | <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 |
|                  | 试验方案  | <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 | 申办者资质                      | <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 |
|                  | 知情同意书   | <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 | 试验药物检验报告                   | <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 |
|                  | 其它材料  | <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 | 试验药物生产单位 GMP 证书            | <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 |
| 材料形式审查结果         | <input checked="" type="checkbox"/> 合格 <input type="checkbox"/> 不合格   |  |                            |  |
| 委员人数             | 9 人   | 到会委员人数   | 7 人                        |  |
|                  |   | 回避委员人数   | 1 人                        |  |
| 投票               | 同意进行临床研究  | 作必要修改后同意   | 不同意进行临床研究                  | 终止或暂停试验  |
| 结果               | <input checked="" type="checkbox"/> 6 票   | <input type="checkbox"/> 票                                       | <input type="checkbox"/> 票 | <input type="checkbox"/> 票                                       |
| 会议               | 同意  | 作必要修改后同意   | 不同意                        | 终止或暂停试验  |
| 结果               | <input checked="" type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>   |
| 伦理委员会意见          | <p>经伦理委员会审查后认为：该试验方案设计合理，对受试者获取知情同意书的方法是适当的，对试验中可能出现的风险及程度的介绍是合适的，同意开展本项临床试验。</p> <p style="text-align: right;">主任委员（签名）：<br/>海口市人民医院生物医学伦理委员会（盖章）<br/>2011 年 6 月 17 日</p> |  |                            |  |

地址：海口市人民大道 43 号，邮编：570208  
附件：1. 主要研究者简历 2. 伦理委员会签到表

## 药物临床试验实施过程中常见问题

### 签署知情同意书的注意事项

- 知情同意的过程符合要求
- 应在受试者接受任何与临床研究相关的特殊程序和治疗前签署知情同意书
- 特殊人群知情同意书的签署（无行为能力的受试者、儿童、紧急情况）
- 涉及试验药物重要信息的改变，知情同意书应在获得伦理委员会批准后，再次获得受试者的同意

## 知情同意书签署的常见问题

- 受试者签署知情同意书时仅签署姓名，没有注明签署日期
- 受试者没有得到一份知情同意书
- 知情同意书上缺少研究者联系信息
- 受试者的法定代表人签署知情同意书时，仅签署了受试者的姓名，未签本人姓名并注明与受试者的关系

## 知情同意书签署的常见问题

- 知情同意的受试者和执行知情同意的医生日期不符
- 知情同意的日期晚于与研究有关的操作和检查
- 没有给病人一份知情同意书的复印件
- 签署了错误版本的知情同意书
- 在病人为完全民事行为能力人时，由家属代签知情同意书
- 医生代签日期
- 找其他人代签知情同意书

## 试验实施过程常见问题

- 受试者纳入偏离方案（不符合入排标准）
- 实验室检查未做或缺项
- 未在规定的访视窗口期完成访视
- 使用了方案中不允许的伴随药物

## 原始资料及CRF填写的常见问题

- 原始数据记录或CRF填写反复修改，未注明修改的原因，研究者未签署姓名及日期
- CRF记录与原始记录不一致
- 原始数据缺失
- 实验室检查不能溯源
- 不能长久保留的原始数据没有复印件保留（如热敏纸）
- 过于完美的原始资料：没有AE和SAE，数据前后没变化（如每天的血压、心率都相同）

我自愿签署这项协议并且自愿参加这项临床研究。

病人签名: 刘永成 日期: 09 年 7 月 28 日

联系电话: 1330760...

我已对上述参加研究的自愿者解释了该项研究的有关细节,并且为他/她提供一份签署过的知情同意书。

医师签名: 陈永 日期: 2009 年 7 月 28 日

医师联系电话: 1387607...

家属代签名

6. 经过充分考虑后,我自愿参加“艾力沙坦酯片治疗中低危原发性高血压患者临床疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究”。若我有任何关于研究和受试者权益的信息问题及发生研究相关侵害时,可以与以下研究人员联系:

研究医生: 陈永 电话: 13876071111

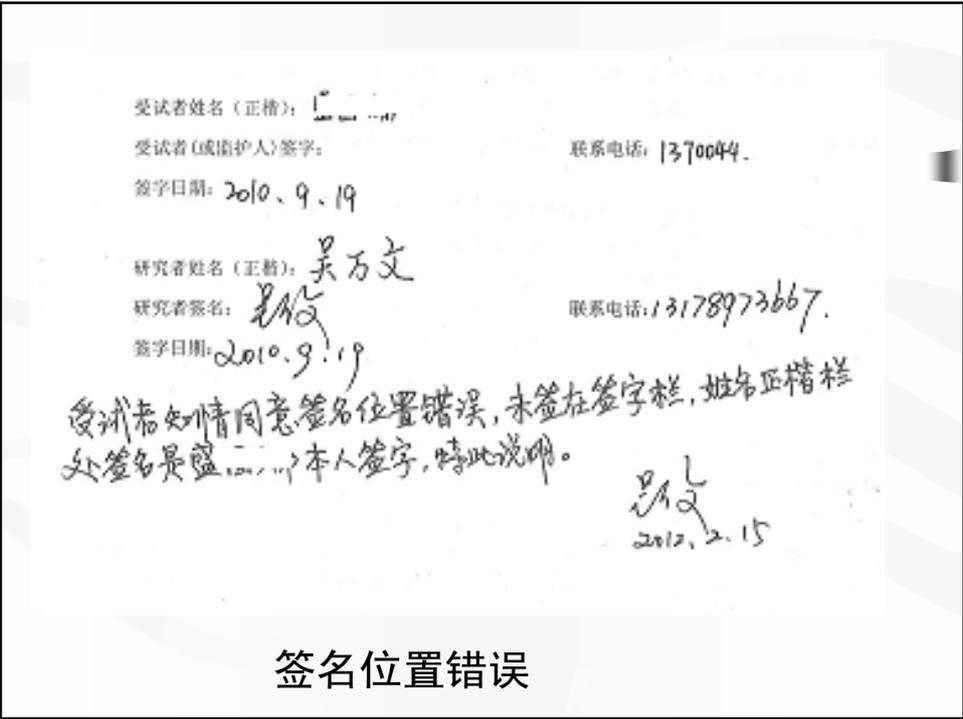
受试者签名: 刘永成 日期: 2009 年 8 月 30 日 2009.9.4

见证人: 陈永 医生代签日期

我已对上述参加研究的自愿者解释了该项研究的有关细节,并且为他/她提供一份签署过的知情同意书的复印件。

研究者签名: 陈永 日期: 2009 年 8 月 30 日

医生代签日期



签名位置错误

