复旦大学附属妇產科醫院
上海市红房子妇產科醫院

国家药物临床试验机构

二零二一年 12 月刊

一　工作动态

1.　组长单位项目成功启动

本中心作为组长单位的普拉睾酮项目、宫颈病变检查仪项目成功启动，两个项目的主要研究者均为隋龙主任。其中普拉睾酮项目是我院近五年来首次牵头实施的药物临床试验项目，共有 28 家分中心参与。机构办牵头完成该项目的人类遗传资源管理采集审批申报，顺利获取人遗办批件。

2.　国产手术机器人项目顺利完成首例入组

12 月 3 日，华克勤书记任主要研究者的国产机器人手术系统项目组成功完成首例国产机器人辅助下妇科手术。华克勤教授团队在手术过程配合默契流畅，突破了传统微创手术的极限，增加了手术的精确度和稳定性，使得患者创伤更小，恢复更快。

国产手术机器人项目申办者为上海微创医疗机器人（集团）股份有限公司。为响应《上海市人民政府办公厅关于促进本市生物医药产业高质量发展的若干意见》（沪府办规〔2021〕5 号）的精神，机构办在项目立项、合同审查等各阶段，积极协调多方，尽力为本市企业申办的项目开展提升“加速度”。

3.　药物、医疗器械临床试验机构备案系统新增备案主要研究者

药物临床试验机构备案系统新增备案主要研究者 1 人，为姜桦副院长；医疗器械临床试验机构备案系统新增备案主要研究者 2 人，为黄荷凤院士、徐晨明教授，持续壮大我院能够承接临床试验主要研究者的队伍。

4.　指导 I 期临床试验研究室顺利接受备案后首次督查

11 月 18 日，上海药品审评核查中心检查组组长赵真一行 3 人莅临我院，对 I 期临床试验研究室（以下简称“I 期病房”）进行备案后首次监督检查。药物临床试验机构主任徐丛剑院长、分管院领导李笑天副院长高度重视，与检查专家会面，并由李笑天副院长致欢迎辞。会议由

检查组组长赵真主持，药物临床试验机构副主任张炜、机构办主任曾涛、药物临床试验伦理委员会办公室副主任鞠丹丹、I 期病房负责人康玉、医务科科长吴志勇以及其他临床试验相关人员出席会议。根据检查要求，曾涛、鞠丹丹、康玉分别对药物临床试验机构工作概况、伦理委员会工作概况和 I 期病房建设概况先作详细汇报。之后检查组现场查看了 I 期病房的设施设备，并就药物临床试验相关法律法规知识、制度与 SOP 的掌握情况，向负责人及研究团队成员进行现场提问。最终检查组对我院药物临床试验机构新增专业——I 期病房的建设工作给予充分肯定。同时，专家们以敏锐的视角、务实的作风指出 I 期病房存在的少数不足之处，并提出了宝贵意见与建议。

5. 配合完成上海申康医院发展中心开展的“市级医院临床研究体系标准化和创新能力建设评估促进”工作

为了全面加强市级医院临床研究创新策源能力，加快推动生物医药产业高质量发展，促进临床研究中心标准化建设，进一步提升院级临床研究中心、市级医院药物临床试验机构、伦理委员会创新能力水平，上海申康医院发展中心组织专家组对市级医院临床研究体系标准化和创新能力建设进行初步评价。11 月 25 日下午，我院临床研究中心、药物临床试验机构、伦理委员会分别按要求向专家组进行现场汇报。机构分别从机构发展现状、临床试验能力提升举措、临床试验项目开展情况、发展规划与展望等方面展开阐述，充分向专家组展示了机构的管理水平，较好地配合临床研究中心完成本次现场评估。

6. 信息化建设

1) 运行“GCP 门诊”工作站：在信息科的协助下，目前共有 20 个在研项目完成“GCP 门诊”配置，正常于线上运转。

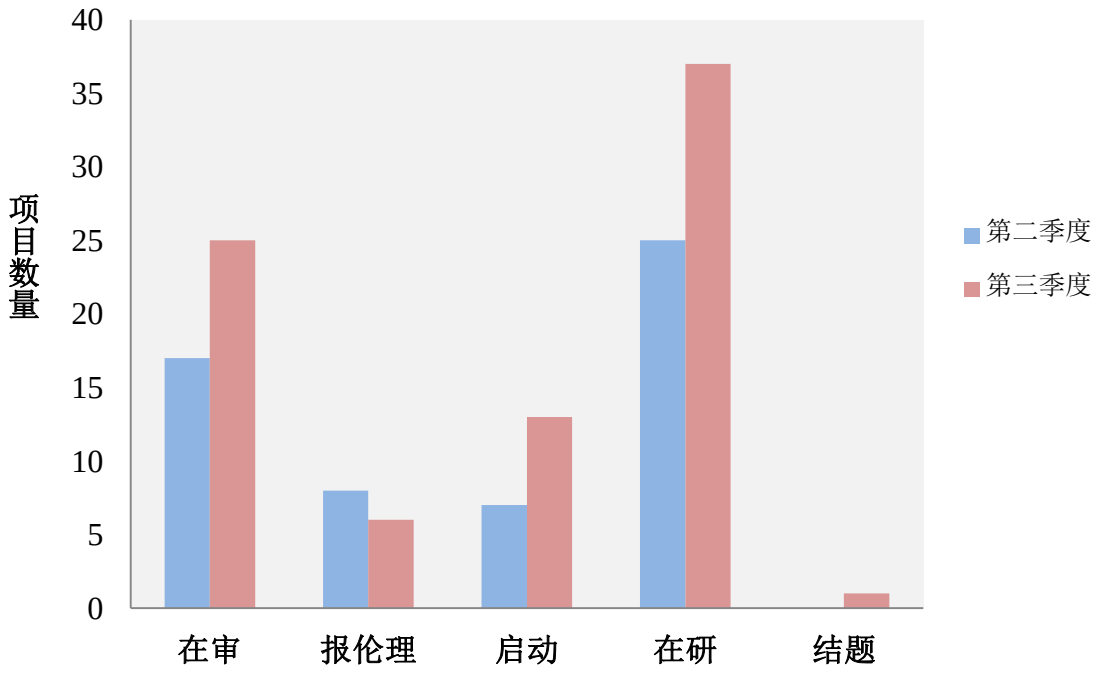
2) 计划建设 GCP 住院系统：为提高研究者操作的简便性和检查费用清算的准确性，保证试验数据的可溯源性，拟建立 GCP 住院系统，在I期病房运行流畅的基础上，逐步推广到普通病房的II、III、IV期临床试验。

3) 应用临床试验管理系统：质控模块已全面上线使用，共 36 个在研项目的质控流程正常运转。机构质控员和专业组质控员均通过该流程实现线上质控检查报告撰写及发送、问题整改复核，实现质控检查闭环。

7. 法规动态

2021 年 8 月-9 月，国家药品监督管理局发布新修订的《医疗器械注册与备案管理办法》《体外诊断试剂注册与备案管理办法》《医疗器械临床评价技术指导原则》《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》等系列医疗器械和体外诊断试剂管理法律法规，提出国家局器械审评中心对申请的高风险医疗器械临床试验申请采取默示许可制度，配套的指导原则为医疗器械和体外诊断试剂临床试验提出更为细致的指导意见。**重要内容可参见“本期聚焦”。**

二 项目管理



图：2021 年三季度对比二季度临床试验项目过程管理一览图

三 质控检查

1. 质控情况

项目简称	主要研究者	质控阶段
SHR-1210-217	华克勤	首例质控
SHR-1210-III-329	华克勤	启动前质控
图迈机器人	华克勤	启动前质控
SOLO I	鹿欣	年度质控

Niraparib	鹿欣	年度质控
MK-3475-158	陈晓军	首例质控
MK-3475-B21	陈晓军	首例质控
TQB3525	陈晓军	启动前质控
ZL-2306-006	陈晓军	启动前质控
HPV 试剂盒	隋龙	启动前、首例质控
普拉睾酮	隋龙	启动前、首例质控
艾西诺 IIc	隋龙	首例质控
依诺金	隋龙	首例质控
SHR8008	隋龙	启动前质控
阴道乳酸杆菌	隋龙	启动前质控
凝血五项试剂盒	刘晓艳	试验中质控
BGB-290	孙红	年度质控
POD1UM-101	康玉	启动前质控
M701	康玉	启动前质控
CYH33-101	徐丛剑/康玉	启动前质控

2. 质控问题及建议操作

问题分类		主要问题
知情同意	知情同意书签署	1）某项目知情同意书中研究者电话为医院座机。 **建议操作：**为保障受试者的安全，研究者应在知情同意书中书写 24h 联系方式。
试验方案依从性	研究步骤	2）某项目病历中未记录入组确认与随机情况。 **建议操作：**研究者应在病历中如实记录受试者入排标准符合情况与随机情况。
	安全性评估与报告	3）某项目病历中白细胞降低的相关性未判。 **建议操作：** 研究者应依据研究方案要求对不良事件进行相关性的判定。

试验用药品管理	发放/使用	4）某项目方案规定使用注射用水作为溶剂，实际使用 NaCl 注射液。 **建议操作：**为保证受试者的安全性和试验结果的可靠性，研究人员应严格使用方案规定的溶剂配置药物。 5）某双盲临床试验项目处方中直接书写为“试验药物”。 **建议操作：**为减小破盲风险，研究者应写为“试验药物/安慰剂”。 6）某次访视受试者日记卡中试验药物服药数量未填。 **建议操作：**研究者应查看受试者日记卡，与受试者确认服药数量，在研究病历中如实记录实际服用药物的剂量，并给受试者做好服药和日记卡填写的教育。

四　本期聚焦

医疗器械、体外诊断试剂临床试验相关法律法规更新摘要

一、《医疗器械注册与备案管理办法》：

临床试验审批默示许可 第三十八条 第三类医疗器械进行临床试验对人体具有较高风险的，应当经国家药品监督管理局批准。对临床试验申请应当自受理申请之日 60 日内作出是否同意的决定，并通过国家局器械审评中心网站通知申请人。逾期未通知的，视为同意。

拓展性临床试验 第四十六条 对正在开展临床试验的用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的医疗器械，经医学观察可能使患者获益，经伦理审查、知情同意后，可以在开展医疗器械临床试验的机构内免费用于其他病情相同的患者，其安全性数据可以用于医疗器械注册申请。

二、《体外诊断试剂注册与备案管理办法》

拓展性临床试验 第四十五条　对正在开展临床试验的用于诊断严重危及生命且尚无有效诊断手段的疾病的体外诊断试剂，经医学观察可能使患者获益，经伦理审查、知情同意后，可以在开展体外诊断试剂的临床试验的机构内免费用于其他病情相同的患者，其安全性数据可以用于体外诊断试剂注册申请。

三、《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》

1. 样本收集注意事项

体外诊断试剂临床试验中应按照临床试验方案规定的入组/排除标准、受试者招募方式、样本采集方式等规定进行受试者入组并采集样本。

特定情况下，某些受试者样本可以来自既往的、其他研究的样本集或无特定用途的样本集。此种情形下则需特别注意避免引入偏倚，例如：①试验过程中，经过编盲后，试验操作者和结果判读者应不能区分来自既往样本集的样本；②既往样本集样本其储存、处理等应符合要求；③既往样本集样本的纳入可能导致具有罕见状况的受试者在临床试验受试人群中的比例显著高于在自然状态下目标人群总体中的比例，这个潜在偏倚应在统计分析中加以考虑。

如果既往样本纳入较多，需格外注意充分论证可能的选择偏倚等问题，例如：①受试人群是否能够代表目标人群的各种特征（而不仅仅是最典型的特征）；②样本是否来自足够大的样本集从而在一定程度上实现抽样的随机性要求；样本集中的样本是否存在非随机的样本剔除；③样本是否具有充分的受试者临床信息；④定量检测的临床试验中，样本是否能够覆盖整个线性范围；⑤样本是否为产品适用的样本类型，且保存条件和时间满足被测物稳定性要求等。

2. 体外诊断试剂临床对数据与记录的要求

2.1 在临床试验中，主要研究者应当确保将任何观察与发现均正确完整地予以记录。临床试验的源数据至少应当包括：

2.1.1 所使用的试剂和仪器的信息，包括名称、规格/型号、批号/序列号、数量、接收日期、储存条件、使用情况及剩余试剂的处理等。

2.1.2 受试者筛选入选记录、受试者基本信息（如性别、年龄、入组时间等）、临床诊疗信息、样本检验记录以及不良事件等。

2.1.3 临床试验用样本来源、编号、保存、使用、留存、销毁等各环节的完整记录。

2.1.4 记录者的签名及日期。

2.2 临床试验源数据不得随意更改；确需作更改时应当说明理由，签名并注明日期。

2.3 样本管理及溯源：临床试验样本应由开展试验的临床试验机构提供，应具有唯一的可溯源编号，每一份样本应可溯源至唯一受试者（如有特殊情况应在方案和报告中说明）。

2.4 临床试验数据应具有可追溯性，临床试验报告、病例报告表、临床试验数据表等文件中的数据均应一致且可以追溯至源文件。

五 受试者招募

项目负责人：李笑天/顾蔚蓉

项目名称：补血益母颗粒治疗产后病随机、双盲、阳性药对照、多中心上市后再评价

试验药物名称： 补血益母颗粒

适应病种：产后贫血、产后恶露不绝、产后腹痛、产后子宫复旧、产后盆底修复

项目联系人：刘海燕

项目负责人：隋龙

项目名称：局部用盐酸氨酮戊酸散光动力学治疗（ALA-PDT）用于高危型人乳头瘤病毒（ HPV）感染的中度宫颈上皮内瘤变（ CIN2） 合并 p16 蛋白阳性患者的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的 IIc 期临床研究

试验药物名称：局部用盐酸氨酮戊酸散

适应病种：中度宫颈上皮内瘤变（CIN2）

项目联系人：李燕云

项目负责人：隋龙

项目名称：普拉睾酮阴道栓（INTRAROSA®）治疗绝经后外阴阴道萎缩（VVA）的疗效和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行设计、III期研究

试验药物名称：普拉睾酮阴道栓

适应病种：绝经后外阴阴道萎缩

项目联系人：丛青

项目负责人：尧良清

项目名称：注射用 BD0801（赛伐珠单抗） 联合化疗对比安慰剂联合化疗在含铂化疗方案治疗失败的复发性上皮卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者中的随机双盲 III 期研究

试验药物名称：赛伐珠单抗

适应病种：复发性上皮卵巢癌

项目联系人：袁蕾

项目负责人： 隋龙

项目名称：评价 SHR8008 胶囊治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病(RVVC)的有效性与

安全性的随机、双盲双模拟、氟康唑平行对照、多中心 III 期临床研究

试验药物名称：SHR8008 胶囊

适应病种：复发性外阴阴道假丝酵母菌病

项目联系人： 李燕云

项目负责人： 陈晓军

项目名称：TQ-B3525 片治疗 PIK3CA 和/或 PIK3R1/2 基因改变的复发性/转移性晚期妇科肿瘤的 II 期临床试验

试验药物名称： TQ-B3525 片

适应病种：子宫内膜癌

项目联系人：邵文裕

项目负责人：华克勤

项目名称：卡瑞利珠单抗联合苹果酸法米替尼对比含铂类化疗治疗复发转移性宫颈癌的随机、开放、对照、多中心的III期临床研究

试验药物名称：卡瑞利珠单抗

适应病种：复发转移性宫颈癌

项目联系人：丁岩

项目负责人： 康玉

项目名称： 探索腹腔灌注注射用重组抗 EpCAM 和 CD3 人鼠嵌合双特异性抗体（M701）联合全身治疗与腹腔灌注化疗联合全身治疗在晚期上皮性实体瘤伴恶性腹水患者中的疗效和安全性的随机、对照、多中心的 II 期临床研究

试验药物名称： M701

适应病种： 妇科晚期实体瘤

项目联系人： 康玉

项目负责人： 徐丛剑/康玉

项目名称： 多中心、开放、单臂的剂量爬坡和扩展的 I 期临床研究：评价 CYH33 在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征和初步疗效

试验药物名称： CYH33

适应病种： 妇科晚期实体瘤

项目联系人： 康玉

项目负责人： 康玉

项目名称： 一项在晚期实体瘤患者中评价 INCMGA00012 的安全性、耐受性和药代动力学的 I 期研究

试验药物名称： INCMGA00012

适应病种： 妇科晚期实体瘤

项目联系人： 康玉

项目负责人：隋龙

项目名称： 评价阴道乳杆菌活菌胶囊与甲硝唑联合治疗细菌性阴道病（BV）预防复发的效果、疗效及安全性的前瞻性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究

试验药物名称： 阴道乳杆菌活菌胶囊

适应病种： 细菌性阴道病

项目联系人： 周奇

项目负责人：华克勤

项目名称： 利用图迈®内窥镜手术系统完成胸、腹和盆腔机器人辅助手术的安全性与有效性临床试验

试验器械名称： 图迈®内窥镜手术系统

适应病种： 子宫切除手术、子宫附件切除手术

项目联系人： 张旭垠

项目负责人： 隋龙

项目名称： 宫颈病变检查仪用于宫颈癌筛查异常的分流检测的有效性和安全性的自身配对、多中心临床试验

试验器械名称：宫颈病变检查仪

适应病种： 宫颈癌筛查异常，具有阴道镜检查指征

项目联系人： 肖凤仪