



中国药学会

Chinese Pharmaceutical Association

1

2011年第1期
(总第2期)

内部资料 免费交流
Internal Newsletter

全球药讯

Global Pharmaceutical Forum

- 
- ▶ 王晓良：中草药是现代新药开发的宝库
 - ▶ 张伟：全球化是一把双刃剑
 - ▶ 数据驱动的质量管理体系：如何在临床试验中处理规范性相关的风险
 - ▶ 药品弹性标准初探——对比分析中美两国药典奥美拉唑肠溶胶囊标准

目录 CONTENTS

全球药讯 Global Pharmaceutical Forum

2011年01月第1期
季刊

2010年10月创刊

主办单位：中国药学会
<http://www.cpa.org.cn>

编辑：《全球药讯》编辑委员会
(北京市朝阳区建外大街四号建外SOHO九号楼18层)

邮编：100022

电话：(010) 58699278/79/80
传真：(010) 58699295

E-mail: newsletter@cpa.org.cn

印刷：北京铁科华腾印刷有限公司
准印证号：京内资准字2010-L0082号

总第2期 2011年01月26日出版

DIA活动介绍

专栏

王晓良：
中草药是现代新药开发的宝库 4-5

张伟：
全球化是一把双刃剑 6-7

特别报道

数据驱动的质量管理体系：
如何在临床试验中处理规范性相关的风险 8-9

数据质量问题和电子健康病历 10-11

标准化操作规程（SOPs）：
如何撰写使其成为有效的工具 12-13

基于风险的原始数据核准方法：
优点与缺点 14-16

从患者的视角看立法提案：
是否满足患者的需求？ 17

研发技术

药品弹性标准初探
——对比分析中美两国药典奥美拉唑肠溶胶囊标准 18-19

热点追踪

一个重磅炸弹的中国接力 20-21

药政快讯

国家食品药品监督管理局与清华大学签订合作协议 21

2010年美国FDA批准药物简介 22

药苑文化

DIA-ACT-CST毒理学专题负责人研修班，北京 23

理解药物临床研究中的统计学思维，北京 23

别了吧，幕后枪手
——如何与专职医学写作人员进行正当和有效的协作 24-25

DIA网络促进国际学术合作 25



2011年DIA中国区会议及研习班：

临床项目管理培训班

2011年2月24-26日
北京翠宫饭店

第三届DIA中国年会

2011年5月15-18日
北京新云南皇冠假日酒店

伦理学指导与实践研习班

六月，北京

原材料供应链的管理与GMP规范

七月，江苏

高质量的临床数据采集与数据管理

十月，上海

I期临床的新药开发

十一月，上海

欲了解详情及更多会议信息，请访问www.diahomes.org



中草药是 现代新药开发的宝库

王晓良（中国药学会副理事长、国家新药开发工程技术研究中心主任、
中国医学科学院药物研究所研究员）

说到新药研发，人们很容易想到分子水平的新靶点，高通量药物筛选模型的建立，数以十万计甚至百万水平的化合物库，以及每一个新药上十亿美元的研发费用和每年全球仅批准上市的二十个左右新化学实体药物。以上数据均令人生畏。而另一方面，中药这个宝库，远没有得到真正的开发。近几十年来，在全世界范围内熟知的从中药中开发的新药仅有青蒿素等极少例子。难道从中药中开发出的新药真的这么少，这么难吗？

事实上，近二、三十年来，从中药中已开发出多种创新药物，这其中既有根据中医中药理论研发出的仿传统中药人工麝香和中药有效成分金水宝等，又有新的化学单体药物，如联苯双酯、双环醇、丁苯酞（恩必普）等，以上提到的只是几个例子，还有更多的药物正在开发和将要开发出来。但如何更快更多地从中药中开发出新药，则是摆在药学工作者面前的一个问题。

一. 加强中药现代化研究

要想更好地挖掘中药宝库，中药现代化研究是一项必不可少的工作，通过这项工作才可更好地了解、认识中药本身和开发出更好的药材、中药制剂及质量和安全性评价方法，如人工麝香即是在全面了解天然麝香成分、药理活性的基础上，用人工的方法，替代、配伍而成的，不仅在外观、形状，在药效活性上，也全面模仿天然麝香，并达到相近的质量控制标准。从1993年试生产至今，已全面取代药用天然麝香，年产数吨，产值累计达到数十亿人民币。另外，虫草作为一个名贵中药，资源有限。通过前期深入研究，证明它的发酵物中含有大量有效成分，因而研制成功中药金水宝，随后又开发出类似的发酵产品，目前已在临幊上被广泛使用。还有很多类似的例子，说明中药单味药或复方经过深入研究，可开发出安全、有效、质量可控的新药品。

二. 源于中药的创新药研究

中国的实际情况不同于欧美发达国家，从数百万样品中，通过分子靶点，高通量筛选找到新药先导化合物，姑且不说这种找新药的方式是否合理可行，就目前中国的国情也不合适。然而我们有自己得天独厚的优越条件，即前人留给我们的中药遗产，其中大量的信息对我们今天的新药研发具有重要指导意义。如自古人们就知道，中药五味子益肝肾。中国医学科学院药物研究所的研究人员，从中分离出一系列活性化合物，经筛选发现五味子丙素（Schisandrin C）具有良好的保肝作用，经过结构改造，20世纪80年代开发成联苯双酯，具有极强的保肝和降转氨酶作用，被广泛用于临床慢性肝炎的治疗和化学性肝损伤（如酒精、药物等）的防治。近年来又进一步结构改造，研发出新一代具有抑制病毒转录和反跳率低的新药双环醇（百赛诺）。这两个药品均发挥了重要的临床、社会效益和较大的经济效益。

此外，丁苯酞也是近年来从中药中开发出的单体化学创新药物。丁苯酞是从芹菜仔中提取出来，先是证明有抗癫痫作用，后又发现具有较好的抗脑缺血和脑保护作用。药物研究所科研人员经过十余年的开发研究和数年的临床研究，证明丁基苯酞具有明显的抗脑缺血作用，总有效率达75%，终于在2002年批准试生产，又完成2000例的Ⅳ期临床研究，2005年批准正式生产，商品名恩必普。由于其为油状化合物，制剂生产困难和吸收、生物利用度不佳。我们又研制了丁苯酞的前药（PHPB），其化合物具有良好的理化特性，可制成口服和静脉给药制剂，用于治疗重度脑血栓患者，PHPB可在胃肠及血液中迅速而完全地转化为丁苯酞，且生物利用度明显提高，该药目前正在进亍Ⅰ期临床研究。

以上实例证明，中药中确实存在许多高活性的药用物质，完全可以用现代手段进行新药开发，这与传统认

识不同。传统的思想认为，中药的作用偏弱，难以与化学药物相比，实际上这种观点是源于对中药的不了解和缺少深入的研究。因为至目前为止，在12000余种中草药中，进行过全面细致的物质基础研究和多系统、多靶点生物学活性和药理学研究的品种不超过全部的5%~10%。

三. 大力加强以中草药、天然产物为来源的新药开发

以中药、天然产物为物质来源的新药开发，具有目标明确，范围集中，准确性较高，成功机率大，开发成本相对较低的优势。但在工作中能否利用好和发挥好这些优势，则并非易事。以下几点要注意并得到保证。

1. 要坚持长期、不懈的努力。从中药中开发新药，是一项系统性工作，需要大量扎实的基础性研究和新药规范化研究，绝不是一项看似简单的工作，只有不断坚持深入、系统的工作，包括结构改造和修饰，才能有所发现并有所提高。如医科院药物所五味子的研究始于20世纪70、80年代研发出联苯双酯，21世纪初才开发出双环醇（百赛诺）。

2. 要开展多学科的配合。新药研究不同于纯基础性研究，更注重相关多学科有机地结合，进行团队合

作，按照新药管理办法及新药注册要求进行大量有效的工作。

3. 加强安全性、有效性的研究。一些传统观念认为，中药较安全，但疗效也不强，这种观点并不正确。在深入研究中发现，很多中药有效部位，或单体，不仅活性较强，安全性也不容忽视，因此，在新药开发当中，对待中药有效部位或单体要像化学药物一样，进行严格的安全性和有效性研究，并采取严格的质量控制标准。

4. 药效及毒性评价手段讨论。现代新药研发非常重视靶点和作用机制，理论上是正确的，但实际上人们已认识到多数疾病属于多因素导致的疾病，同时体内存在着复杂的调节、平衡系统（即网络调节），因此，单一靶点往往不能起到很好的作用，依靠单一靶点对药物进行筛选往往造成分子、细胞水平活性很高，但整体上无效，或反之，有漏筛的可能性。因此，建议要将分子靶点研究与整体动物实验相结合，尽早在疾病动物模型上开展整体试验。

相信通过不断的努力，将会从中草药这个宝库中发现更多更好的新药。





国家食品药品监督管理局注册司司长张伟

张伟： 全球化是一把双刃剑

《医药经济报》记者 毛冬蕾

近年来，越来越多跨国药企在中国建立研发中心，参与全球药物同步开发，这对中国新药审评带来了哪些机遇和挑战？我国审评人员如何评价自身的新药审评审批能力和水平？国家食品药品监督管理局药品注册司司长张伟围绕创新药探索过程的关键阶段、全球同步开发、审评时限进行了详尽阐述，并梳理了近年来我国药品注册标准、法规和理念的变迁。

问：张司长您好。近十几年来，我国药物研究推动了国内制药产业由仿制为主向自主创新转移，取得了一定的社会效益，一批自主创新药已经上市。您认为，中国目前具备了哪些研发创新的有利因素？

张伟：促进创新药物的开发是中国的一项国策。药物研究的全球化推动了中国药物研发从仿制为主向自主创新转移。中国的新药研发有五个方面的优势：第一，政府对医药创新的重视程度日益提高。第二，在药品知识产权保护方面取得重大进步。第三，医药行业的基础设施比较完善。第四，医药行业的分工配套日趋完善。第五，具有丰富和充足的人力资源和临床资源。以由政府推动，企业为主体，科研院所为支撑，市场为导向，产品为核心，产学研相结合的医药创新体系正在中国逐步形成。

但是中国在药物研发特别是在药物创新上与制药发达国家相比还有一定的差距。其中重要的一点是研发投入的不足直接影响了新药研发能力和创新水平的提高。

问：随着各种创新激励政策的推出，中国制药企业自主创新迎来了前所未有的机遇，需要尽快缩小与发达国家制药公司的差距，使创新成为带动行业发展的推手。从药品监督管理部门来说，这些年来为鼓励创新做了哪些方面的改善措施？

张伟：在法规修订方面，2007年10月1日，SFDA颁布实施了新的《药品注册管理办法》。《药品注册管理办法》的修订主要依据以下三个原则：第一是鼓励药品的创新、引导中国仿制药的研发，来遏制低水平重复申报，重点是运用技术手段提高申报门槛；第二是重点解决尚未满足的医疗需求，已实现临床价值和优势为导向；第三是积极建立一个公正、透明、高效的审评体系，强化审评责任分工和权力的制约，合理的配置审评资源，完善审评机制和程序，最大程度地实现公开透明。

此外，基于我国创新药物研发的现状，我们出台了《新药注册特殊审批管理规定》，希望改变过去化学药物创新的研究只关注结构的创新，而忽略临床价值的现象。目前市场上一部分I类新药难以做大的一个重要原因，就是忽略了临床上的医疗价值。此外，新药在临床试验过程中也是有风险的，而这些风险不能完全依靠国家的审评来消除，而应该主要依靠企业的风险管理计划的实施。

在支持鼓励全球药物研发方面，我们也出台了一些具体的改善措施，如：将新药临床申请的技术审评时间缩短25%。我们也接受国际通用的ICH-CTD的申报格式，对于cGMP证明文件提交的要求更为灵活，并且我们简化了进口药品临床前药品检验复核的程序等等。

问：您刚才谈到全球化药物研发，药物研发的全球化已经成为必然，将药品R&D价值链的重心向中国转移已经成为了趋势。对于全球化，特别是全球同步开发我们应该如何理解？

张伟：随着中国经济的高速发展，跨国制药企业在中国的业务取得巨大利益，因此希望进一步加快在中国的新药上市，并期望利用像中国、印度等新兴市场国家的成本、人才、疾病资源等优势加速新药开发力度，以扩大竞争市场、降低研发成本。然而由于新药开发的高风险性，使得很多公司又不得不审慎而行。如能发挥中国政治制度的优势，加快建立和实施有效的政策优势，无疑将使中国在新药开发技术和资金引进方面先行一步。

谈到全球化，它其实也是一把“双刃剑”。对于药品监管机构来说，“全球化”不但为我们带来了机遇，同时也使我们面临更严峻的挑战。对于全球药物同步研发，我们有着如下的认识和观点：

第一，全球药物研发作为全球化现象的一个重要组成部分，已经来到亚洲，特别是来到了新兴市场。

第二，全球药物研发给新兴市场的药品监管机构带来挑战。我们需要充足的资源和科学的审评能力，以确保能够高质量地完成药品审评工作，并且在适当的时间内做出科学的判断和决策。同时，我们还应当保持决策的一致性，加快与国际标准及管理规范逐步接轨。

第三，全球药物研发同样给成熟市场的药品监管机构带来挑战。随着越来越多的临床试验数据来自于新兴市场，这些监管机构也面临着和我们同样的问题，就是如何使用从其他国家或地区采集的临床数据来支持本国的上市申请。因此，我们认为未来新兴市场与成熟市场药品监管机构的沟通与合作会更加密切。

第四，全球药物研发同样也给制药企业带来了挑战。随着药品监管和审评机构技术审评能力的不断提高，也要求制药企业特别是跨国制药企业不仅仅只是把新兴市场当作临床试验的基地，同时还应注重当地药品注册人员科学能力的培养以及良好沟通能力的培养。如果忽视这种能力的培养则可能导致审评时限的延长。

问：作为新兴市场的药品监管机构特别是像中国的监管机构，我们应如何积极应对全球化的挑战，不断研究有效的管理手段，从而能够更好地维护和促进公共健康？

张伟：在这里我很想和大家分享美国FDA副局长Lumpkin博士的一个观点：他认为“国际协调”并不意味着药品监管政策的照搬和做法上的完全一致。只要有科学的依据和基础，不同国家可以根据各自的国情，在具体操作上有其独到之处。

总之，“多对话，少对抗，多合作，少指责”，这应该成为新兴市场与成熟市场两个市场药品监管机构应对全球药物研发、加强合作、实现共赢的主旋律。对于全球化同步研发，对中国药品监管机构来说是新课题，“中国准备好了”不应当是一句简单的空话，而应当落实于行动。

问：谈到审评时限，业界对于中国药监部门的审评时限都很关心。而审评质量与效率是全球各国药监部门面临的共同挑战。

张伟：的确是这样。影响审评时限因素是复杂多样的。但这里有一个错误的认识需要指出。过去大家往往把审评时限的延长看成是SFDA单方面的问题。我们可以看到，根据2007年10月1日起实施的新修订的《药品注册管理办法》的相关规定，药品审评中心所需的药品技术审评时间大约为90个工作日，SFDA所需的行政审批时间大约为30个工作日。因此，在正常情况下，一个新药临床试验获得批准的时间大约需要120个工作日。

然而很多人可能没有注意到的是，在审评过程中，我们的《药品注册管理办法》规定了一个发补程序。一旦启动发补程序，制药企业回答药品监管机构提出的问题和准备各种资料所花费的时间将不计入上述审评时限之内。如果一个制药企业忽视了对注册人员科学能力的培养，其准备的资料不科学、不充分，或者不能及时回复药品监管机构的问题，将在很大程度上延长实际的审评时间。因此，除了药品监管机构应关注自己的审评时限外，制药企业也应检查其内部程序，看审评时间的延长有多少是由制药企业自身的原因造成的。这是我们的一个观点。

作为注册审评机构，我们要积极推进药品审评审批体制改革。一方面对注册管理职责进行准确定位，加强宏观政策研究、体系运行协调和质量进度监督；另一方面根据药品申报和审评审批的实际情况，优化药品注册资源配置，依法合理划分审评审批事权，充分发挥省局作用，有效减轻SFDA药品审评中心的工作量，使其能够把主要精力放在新药审评上。

此外，要研究制定《药品注册质量管理规范》（GRP），明确注册环节各部门职责和任务，规范工作行为；建立药品注册相关各单位各部门联席会商制度，使之常态化、制度化、规范化，加强工作协调；不断优化审评审批管理程序，提高工作效率；加强对药品注册各环节、各部门的监督、检查和考评，保证工作质量。

总之，药品审评审批是一个互动的过程，需要审评者和申报人不断地沟通、交流和利用科学的数据与观点说服对方。只有双方积极配合、依法从事，才能实现最佳的效率。

问：回顾2009年，国家药品注册管理工作尽管取得了很多成绩，但问题和不足也较明显，今后药品注册管理特别是在鼓励创新上还面临哪些挑战？

张伟：经过近年来对研发机构和生产企业及其注册产品的整顿、治理与规范，我国目前研发领域的秩序已经大大改善，但是我们仍比较担心临床试验领域，其中牵涉的问题很多，我们处理还是非常慎重的。

推进药物临床试验的有利因素是能带动我国药物研发水平的提升，获得了更多的研发投入，相应的管理法规制度也随之可以得到促进和完善。然而从国家宏观管理的角度看，必须要处理好民族工业和外资企业的利益平衡，临床研究的放开，外资药必然大举进入，临床资源的占用，市场的占领，公众对原研药的可获得性，专利药与仿制药的定价差异等引发的一系列影响是药品监管部门和相关管理部门必须考虑和从容应对的。

本文转自《医药经济报》

数据驱动的质量管理体系： 如何在临床试验中处理规范性相关的风险

Sina Djali, MS (强生全球临床开发质量监管部)、Stef Janssens, MS (强生BVBA信息技术部)、

Stefan Van Yper, MsBE (强生药学研究和开发部 功能基因组学组)、

Jan Van Parijs, PhD, MBA (强生 BVBA 全球临床开发质量监管部)

- 王琰 审校 -

临床试验的实施是在本国法规或国际指导原则的管理下进行的，相关的法规包括了试验的科学价值，数据的准确性和完整性，研究性产品的处理，以及研究受试者的伦理治疗。为了决定一个研究性产品是否可以授予上市许可，其申请需通过严格的药政审评。审评的核心是申请（新药的疗效和安全性）的科学性和数据的采集方法及质量。为评定提交数据的正确性和质量，大多数监管机构也会视察研究机构和申办者的生产场所。如果一个申请是由于流程和质量方面的问题，而不是由于缺乏科学性和医学价值而被拒绝批准，它将损害公司研发部门的声誉，进而导致其后续申请中的数据受到更频繁的视察，其数据会进一步受到更加严格的审查。其中，质量、时间和成本是相互依存的三个参数。一个或两个参数的变化会影响到其他的因素。

用一套系统的方法，根据预先设定的标准和规定处理保存在不同的操作和临床数据库中的数据，是开发一个兼容过去和现在的规范性信息的丰富贮备库的第一步。这一步包括开发标准，从而进一步获得每个参数的关键绩效指标（KPI）。让申办者达到优化时限或成本，同时让3个参数中任意一个相对平均值的显著偏差（由潜在的变化或信号引起的）与背景噪音区分。为实施这种模式，公司需建立一套全面的方法以测定基线（历史性的），以及当前正在进行中的数值，以获得变化趋势。笔者介绍了数据驱动质量管理体系（QMS）的开发和实施，通过有效的利用所获得的操作中的和临床上的数据以促进规范性的管理。对于时限和经济指标，也根据它们对规范性和质量的影响加以讨论。

Tibotec公司 在药物临床质量查中对研发风险的管理

Tibotec 制药公司着力于发现和开发抗逆转录病毒和抗感染的药物。其临床质量监查（CQM）部门已开发了一套全面的方法，通过在三个不同阶段使用 QMS 框架，来早期识别风险。

第一阶段：识别早期判断操作违规和风险的 相关参数：使用临床数据判断风险

为了识别能提供有意义的规范信息的临床数据点，CQM人员审阅了24个FDA当时批准的所有抗逆转录病毒药物的SBA中临床和统计部分的审评报告。这次审查的重点是针对可能引起药政管理部门现场视察或导致最终分析的数据不符合要求的质量问题。根据这些调查

和对行业专家的采访，确定了6个用于指示在上市审查申请过程中潜在监管风险的参数，包括受试人群数量、招募时间、终止数量、不良事件数量、方案偏离和违背数及死亡数。这些数据大部分是实时提供的，因此在过程中，这些信息可在不破坏数据的完整性或者泄露数据集的前提下，从临床数据库中获得。为了规范临床数据，使其成为一个常见的基本单位，每个参数的发生率以试验中心为单位进行计算，结果如有指征，要通过引入受试对象来进一步使其规范。

为了提取不同来源的规范性信息，如监查访视报告，我们还制定了一套统一的类别和子类别。这些类别定义了信息的框架和结构，可以让我们不论其来源或提供者从中提取必要信息和规范数据的趋势。

第二阶段：概念的验证

为了检验所选的药政监管风险指标参数的有效性，我们对两个有代表性的研究数据进行了研究。QMS 方法和传统QA方法对选定的试验中心的受试者入选情况进行了全面的对比。对这些中心六个临床参数的申请和审查显示这些中心特点显著不同。通过进一步调整质量评分至其绝对值，出现了更清晰的画面。使用这种方法，受试人数相对低的中心的一些总评分最高。发现不良事件发生数和方案偏差评分显著高的中心，排在了受试人数相对低的中心之前。这些排名上的变动基于一个或一组潜在影响因素引起均值的改变。在一个或两个 KPI 上评分相似的中心也被认为是值得关注的中心。值得注意的是，QMS 自身评价的高分并不一定表示规范性差，而是通过集中信号同时扣除背景噪音，为试验管理人员就在何处给予更多的关注的问题，提供指导意见。

除了研究特异性的质量评分，对每个试验中心还可以计算出的累计评分。而为了得到这些评分，需要统一其业务活动，以确保在整个研究和项目开发过程中，特定中心的标识不会改变。这些指标可以根据公司所关注的治疗领域进行调整。

结合临床试验的整体信息和监查访视中收集的特定信息，可以获得对一个研究中心工作表现的全面了解。这些类别和子类别被用于对质量管理累积得分最高的研究中心进行的400个监查访视和5个稽查报告的回顾性审查和编码，同时试验监督等问题也同样被识别和编码。我们对结果进行进一步的更详细的子类别分类并根据临床 KPI 对每个研究中心的走势进行描划。利用这种

策略，很容易在一项研究中判定违规的主要影响因素。此外，抽样中受试者入选率最低的中心，在监查访视报告中发现监查问题数量位居第二。该中心的主要问题是试验的监督、实施和方案的依从性及必要文件的建立。按照惯例只着眼于高受试群体中心，该中心并不一定会被质量保证部门监察。然而通过临床和操作 KPI 指标，不仅有可能鉴定该中心有监管部门所关注的隐患，而且还可以识别监查员和试验管理人员可能关注问题。

第三阶段：扩大指标和技术解决方案

作为一种有效方法，成功地实施数据驱动的 QMS 要求在容易访问的环境下方便地取得信息。通常，相关的临床试验管理数据保存在三个独立的数据库中：项目和试验管理、试验数据、财务数据。在不断更新升级下，数据的录入须在组织内部不同层面进行质量控制。在项目的第三阶段，同 IT 部门合作，开发出一个整合的数据库用来报告相关数据点，来达到整合单一的数据库，通过时限、SOP 和 CQM 分类收集可用的信息，通过网络以单点接入的方式提供、发布和更新信息以及控制数据的访问权的目的。第一个步骤不引起原始数据集的任何变化，这种报告环境的改变也不需要使用者付出任何额外的工作来维持基本数据库。

实施一个以最少的人工审查来获得并分类规范数据的方法。值得注意的是虽然监查访视报告可以从可读电子格式给出，但报告的内容是基于单一数据库开发的。所有的主要供应商同意每周将他们的数据传输至内部数据库。在这个阶段，对监查访视结果使用了简单一对一映射从而完成对临床管理组织中类别和子类别进行分类。我们也探讨了对数据表达和分析的不同选择，如统计控制图表。发现由 IBM 的子公司 COGNOS 提供的软件适合于自动生成报告，并通过互联网服务器发布。

除了规范性数据，操作数据和时限也包括在报告中。这些数据的趋势是根据不同的类别而不同，在网络环境下，通过广泛交联到其它层面的多链接表格制作图示。使用这个系统，可以确定任何层面上最经常发生的问题，并且追踪至特定的观察中，确定了主要影响因素的其它层面。这些信息还可以根据一些其它组合如从国家、化合物、公司的层面上进行校对和处理。通过对两个趋势的集中测量，发现异常值；通过比较中位数，可以在当数据不充足而不能假设其为正态分布时检测出偏差。

在两个试点的研究中我们对监查报告进行人工编码，这个繁琐编码过程有它的局限性并且无法长期应用于更多的研究项目中。同时，采用人工编码和数据分析，类别或子类别与基本观察之间没有联系。由于监查活动的主观性，在分类过程中有一个内在的变异性。这种可变因素导致了问题的错误分类以及结果倾向的偏移。此外，某些监查访问报告模板包含自由文本部分。简单的将来自不同临床小组的监查报告中的分类链接到全球数据库的统一分类中并不能解决分类的变异性和平法分类的问题。

然而，使用自动的文本挖掘方法，加上与根据预先定义的词条出现在文本中的强制分类，随后检查这些文本的分类可以解决这些局限性。检索将文本转为数字或单独向量，检查统计机器学习算术法（支持向量机，SVM）被用于文本检索的分类。该步骤需要开发一个训练集，开发随后用于较大量集的不同监查访问中新的观测结果的分类。市售的文本挖掘方案 OmniViz (Biowisdom, Harston, 英国) 已被用于检索。这种自动的文字挖掘的方法比简单定位法具有优势。

试验中的实时限指标问题，在过去的3年，CQM 部门与全球范围内临床开发团队的不同部门合作，制定标准操作流程 (SOPs) 和工作指导 (WIs) 以及过程时限指标。从内部开发的计划工具 TiboPlan 中可以得到的数据用于开发操作和时限指标。这些指标包括如从方案制定到第一个病人首次随访，最后一个病人末次随访到数据库锁定，以及数据库锁定到临床研究报告的标准时限。而试验中的财务指标需要通过试验花费通过每个病人每个阶段的费用以及每个研发活动的费用两方面进行分析，以确定在试验预算中监查活动是单一的影响最大的因素（约50%）。至于试验的检查频率，可以通过有固定预算的数据驱动的 QMS，使之成为量以及质量的函数。

结论

获得一个新药的上市授权需要依靠充分透明的提交充足准确的安全性和有效性数据。一份申请的质量可通过数据的质量和数据采集使用方法来进行评判。为符合 GCP 规定，确保试验中数据采集的质量，医药公司会耗资数十亿美元直接监查和采取其他规范相关的活动。某些情况下这一活动可以占到临床开发预算的50%。

利用数据驱动的 QMS，可能解决所有这些问题。关注于将固定的监查访问频率转变为结合了当前临床数据的质量和该中心以往的现场视察，稽查以及监查历史的组合来制定灵活的监查频率。试验操作中的三个要素（质量，时限和成本）开发准确的指标和 KPI，与信息管理策略如文本挖掘等的相结合，是实施该方法的必要元素。流程和系统相结合以便于早期信号检测和后续干预行动是数据驱动的 QMS 的真正力量所在。相对于整个临床组织的利益，技术方面的投资是最少的。所选的用于指示违规的参数，可通过整个药品的开发阶段获得。结合容易获得的广泛趋向性信息（操作 KPI）与财务 KPI 总结，该体系为申办者提供了安全保障，使其能够以合理的成本-效益获得对临床操作的质量的总揽。来自监管机构的信息在该过程中也起着核心的作用。

(马超 译)

本文摘译于：
药物信息协会 DIA《Drug Information Journal》，
2010 年 7 月

数据质量问题和电子健康病历

James E Tcheng, MD (杜克转化医学研究所和杜克大学医疗体系)、Kaye Fendt, MSPH (杜克大学杜克临床研究所)、Meredith Nahm, PhD (杜克医疗信息中心)

- 黄彬审校 -

数据质量对于研究结论的重要性已被广泛接受和理解。在1999年美国国家科学院医学研究所(IOM)重申了数据质量对于临床研究，尤其是对于监管决策制定的重要性。但数据质量的高低并不是绝对的，而就特定用途而言，它是一个合适性与程度的问题。甚至IOM也定义高质量的数据为“足以支持结论和解释的、等同于无误数据来源的数据”。最近的几次会议和临床数据管理协会制定的《临床数据管理规范》现行版本均支持这一定义，强调最终的目标不是“零缺陷”，而是“误差和差异的可接受程度”，误差和差异的可接受程度应该提前界定，并且应使用基于风险的评估方法。

由于成本压力由医疗保健和药物研发机构承担，人们正在寻求效率更高、效果更好的方法，来确保安全性、有效性。同时，越来越需要寻找精简优化临床研究和减轻研究人员负担的途径。在本文中，我们不再力图将每个数据点都清理到所能达到的最高质量。在今天这个资源有限的环境下，必须要求我们评价数据质量以需要为先决条件，只有在需要时才花费资源。

无缝的医疗环境的完整概念是指通过对由电子健康病历(EHR)系统采集的数据的再应用，以达到包括改进程序、评定质量与结果和临床研究的目的。但在进行下一步时，必须遵守由IOM、FDA或其它组织制定的合理原则，特别是制定对于临床研究来说是可接受的数据质量水平，以及必须提供我们对数据质量置信程度的衡量方法，这是极其重要的。这两条原则对于药物开发和监管决策的制定，以及随后上市药物有效性和安全性的置信水平来说，都是最基本的原则。

质量良好的EHR数据是否将用在临床研究中？

在临床研究中使用EHR数据的一个基本问题，即“质量良好的EHR数据是否将被用在临床研究中”，仍未解决。

尽管EHR减少了由纸质表格的抽象数据带来的一些不足，健康病历的数据仍旧存在一些问题。

重现问题

健康病历中的数据永远不可能完整重现患者的整体状态。在病历里存储的信息可以被认为是一个患者真实状态的分散模型(重现)。完整的模型将会复制那一时刻的个体状态。但不得已时，我们只收集到比要求这种复制的数量级要少的信息。因此，EHR数据的二次使用受到了内容的完整性与最初采集背景二者的制约，在数据经常规采集与数据元依赖性小的

领域将会更加有用。

我们使用自然语言来描述患者的真实状态，是重现的另一个局限性。在自然语言中，同义词、一词多义等经常妨碍数据的再利用。编码系统与规范术语的应用是对语言进行标准化的一种尝试，但允许在不同间隔尺寸水平进行编码的编写软件同样使数据的再利用复杂化。不互斥的具有分类的编码系统迫使数据缩减，或者完全妨碍了数据的再利用。

信息的递减与丢失

所有的信息都可能遭到递减与丢失。在繁忙的临床工作中，提供信息的人并不会将所有的细节都记录存档。相反，信息的内容才是首要问题，只有那些相关的信息才会被记录存档。而且，患者的状态随时间变化。医疗服务的不连续和缺少信息的交流加剧了信息的递减与丢失，体现在单个信息提供者在一段疗程里收集的、从单个设备上收集的可用于再次利用的信息量与流通的减少。

信息通过临床的加工处理而进一步递减。比如人工录入、翻译、总结及编码这些誊写转化过程的进行，是常规数据管理与医疗事务的一部分。每次数据被“碰到”，准确性都有可能进一步被降低。而且，有些像编码、总结和翻译这样的转化是故意的缩减数据的步骤。

在设备层面上记录存档的不连续性进一步降低了数据的精确性，也影响其相互通用性。一个设备记录是结合了对当地管理条例和国家要求的诠释、在医疗保健和医疗辅助方案中参与的条件以及医疗提供和存档所必须信息的综合体。因此，在病历中可用的数据不会总是被临床研究所需的数据所重叠。设备之间的差异不仅使多中心的临床研究设备必须特定化的，同时增加了所需的技术水平和费用，而最终降低了研究的可行性。



医疗设备间存档形式的不统一，导致了不同程度信息的丢失与递减。EHR不同的系统和安装在不同医疗设备上相同系统采集数据的形式不同。信息的丢失与递减同样也发生在数据被选择并分组的信息检索这一阶段。数据的辨识对于检索来说很重要，表面上看似是简单的工作，却打破了抽象病历里人与人间的连贯性，并且可能很好地避免自动提取。然而，在很多设备中，一个患者的出生日期会有很多来源。数据元没有一个单一的、公开的来源系统（源系统），任何一个来源都有可能是不完整的，增加了规则性的辨识过程的难度。在检测结果这样更复杂的案例中，基于其它依据文本推测来的信息，比如测试类型或者报告类型的搜索，也许会由不同的搜索标准而得到不同的结果。

我们从实证研究中知道了什么

由于医疗中重点放在了质量与结果的评估上，已经有大量的工作，从质量标准衡量方法的角度评估了EHR数据的质量。在一篇2010年的文章中，Chan和他的同事回顾综述了35篇在2004年1月到2009年6月之间出版的实证研究。作者指出研究本身就类型各异，对各种不同的方法进行评估来评价数据质量的特征。考虑到研究的多样性与个别研究设计的不合理，得到确定的结论是很难的。虽然如此，作者仍然得到了数据的可靠程度（特别是在问题和药物治疗目录）至少值得怀疑的结论，包括由于忽略与违规两者所造成的误差。尽管没有报道标准方法，在行业临床研究中，误差率相对于数据准确性的期望仍是一个显著的反差。在先前几个EHR数据准确性的综述中，发现误差率有相似的范围。

一种批判的观点认为临床试验数据的准确性评价大部分由病例报告表与临床资料的对比组成，实际上这是假定了在病历记录过程中，病历本身及被引入的内容都是没有误差的。然而，之前已经证明了上述两者普遍有5%—20%的误差率。有趣的是，在2004年和2010年的临床数据管理协会秋季会议上，在大约200人参加的分会议中，参加者被要求“如果你的组织从数据库到资料来源文件的数据质量均审核的话，请举起手来”；在每个分会，只有两个或更少的人举起了他们的手。造成临床研究数据误差的两个最大的原因几乎没有被考察与报导过。而且，这两个误差来源仍在临床研究的EHR数据中被使用。

“潮”的方法

与数据准确性的实证评估等同重要的是在临床研究中采用EHR数据进行个案报告。有些人报道过通过关注初始数据的采集来解决问题。CDISC单一来源计划在杜克大学的医疗中心实施，它研究了一组技术人员与信息人员，因为他们在一项临床试验中临床科研机构一起工作，以共同研究整合在患者医疗过程中采集得到的数据集。在单一来源研究中，研究者发现临床科研机构先是从个案报告表上采集数据，即CRF是数据来源，而口述的临床记录在几天或几星期后才能拿到。尽管这种行为在不同的机构并不相同，但也不是罕见的发现。其他作者报道了单一来源的发展，即收集一次使用多次的临床研究系统。起初，这些系统都是为EHR数据收集作补充，并为临床医生提供单一入口点。单一来源系统还没有定义最优工作流程和结构；甚至“最优”的概念都主要是根据当地的环境来定义的。

“土”的方法

其他人致力于临床数据的整合。尽管这些数据中许多都关注回顾性研究或群组研究，但它们仍旧用于支持前瞻性研究。Weiner等人报道了四家机构采用的这些方法，Ferranti等人报道了数据贮存在使用二手数据来提高患者安全性时起到的作用。Murphy等人报道了一个开源平台I2B2的发展，这个平台促进了以支持二次分析为目标的临床数据的整合。上述的“土”方法平衡了电子提取与数据提供。然而有的人不用电子的方法提供医疗数据，相反依旧致力于提高促进病历的记录过程。例如，我们机构的一个系统就是利用数据仓库来进行群组研究，并使用群组名单和CCOW标准来简化病历记录这一任务。

“潮”的方法要求重新设计主系统或程序，“土”的方法则是强调挑选的过程，并不强调的电子提取医疗数据的收集。“潮”的方法的优势在于有辨识的机会并且解决了采集时数据差异性的问题，而“土”的方法必然是落后的，因此不适于逐步提高数据质量。

今后的研究

许多未解决的问题仍旧围绕在使用EHR数据支持临床研究方面。

首先，我们不知道是什么因素影响了EHR数据的质量或者甚至什么因素使数据变化。类似地，我们不明白什么信息质量范围对数据的二次使用至关重要，或者用途不同时，数据质量是怎样变化的。其次，只有很少的研究报道了EHR数据质量的衡量方法或者是提高或控制EHR数据的影响因素。最后一点，依旧同等重要的是，我们需要方法来指导操作人员以评估对其研究而言什么是充足的EHR数据。

概括与结论

- EHR数据不能满足每个研究所需要的全部数据。存在一个使用范围，也许稍稍与研究阶段相关（与现行的医疗实践相似）。因此，研究者将需要评估研究中所要求哪个数据元已涵盖在所实施研究中。医疗中常规采集的数据占很大比例的研究，是利用EHR数据最好的例子。

- 数据的准确性依赖于数据的类型与数据是怎样被衡量、存档与处理的。Nahm等人提出了一个在临幊上处理信息的模式，这可能会有助于数据元被更准确地挑选出来。研究人员需要评价来自EHR的数据元是否准确、有效且可靠；如果是的话，研究将会从这些EHR数据的使用中获益不少。

- 相同数据元的准确性会随设备与时间的改变而改变；因此，研究者需要能衡量整个研究过程数据质量的方法（至今还没有）。随着EHR数据的直接使用，我们丧失了用于判断数据准确性的“源头”。这需要我们开发与验证数据准确性的替代指标。

(谭湘姗 译)

本文摘译于：

药物信息协会DIA《Global Forum》，2010年12月

标准化操作规程 (SOPs)： 如何撰写使其成为有效的工具

Janet Gough, MA (弗罗里达 塔拉哈西)
Michael Hamrell, PhD (加利福尼亚 约巴林达MORIAH)
- 梁蓓蓓、黄彬审校 -

在一次文件管理的培训会议中，有位参与者对标准化操作规程 (SOPs) 对公司有约束力，以及公司制定规程就必须要遵守的观念持有异议。由于这种观点对 SOPs 的作用有根本误解，因此这样的观念只能给公司带来损害。规程比规章条例更能密切地约束着公司。只要有充分理由解释和证明这种行为，公司的行为可以偏离规章制度。然而，他们必须要遵守他们自己的规程，美国食品药品管理局(FDA)以及其他监管机构会监督他们服从这些规程。

规章条例的确告诉公司必须做什么，但并没有说明如何做。这也是公司制订规程文件的意义，不论是标准操作规程、工作指导、方法、操作手册、计划，或是其他形式的规程文件。这些文件是所有与生产相关活动的基础，例如供应链管理、数据采集和分析、规划、报告、汇总、确认和验证。总之，它们指导公司如何运作。正因为如此，文件必须清晰、完整、易于理解。但是事实常常并非如此。

常见的引文和警告信中一致地提到的有关SOPs的三大问题。公司没有制定SOPs，没能更新维护SOPs；没有遵从SOPs。在FDA网站上的警告信中可以找到引文的例子。代表性的内容如下：

- 未能建立和维护实施修正和预防措施的规程。
- 未能建立和维护在接收、生产、销售、安装的整个过程中区分产品以避免混淆的规程。
- 未能建立适当的书面规程处理书面和口头投诉。
- 公司没有确保生产和工艺控制的书面规程。
- 没有对需要纠正的方法和规程进行适当地改变以避免出现质量问题。
- 未能遵从适用于质量管理部的书面规程和未能建立适当的书面规程。

可以肯定的是，警告信读起来很有趣。但是，如果说这些警告信传达了清晰的信息给行业，那就是：制定质控规程、确保规程的现行有效，并遵守规程。这些行为意味着必须要定期地制定和更新规程，并通过培训使人们明白一个系统或过程是如何运作的，并在该过程中执行相应地职责。

行业中尽是这样的技术人员——由于其天性使然而

选择学科的这些人似乎很少需要写作技巧。然而讽刺的是，如今他们发现不仅要面对不得不写作的局面，有时是大量的写作。由于规程指导所有与产品相关的活动，在这个企业中很少有人不参加规程的制定和审阅。然而有一个好消息是规程的撰写需要技巧而非天赋，而技巧可通过学习获得并且应用。规程既不是需要解决方法的难以理解的事或是完全模糊不清的诗歌，至少它们不应该是那样的。它们应当是以事实为依据、简单易懂的文件，并且对于任何一个阅读规程的人都应是十分容易理解的，无论阅读者是执行规程的人、审计员或是监察员。撰写有效的SOPs不必繁琐，保持语言简单直接是书写可靠规程的关键。

撰写的初步工作

任何参与制定、审校和修订规程的人必须首先熟悉公司内部的文件系统，也必须接受关于如何运作规程的相关培训。公司拥有的是使用电子签名的完全电子化的系统，还是兼备电子文件和纸质文件的混合体的系统？任何一种类型的系统都是能检索的，使得人们访问它时能够获知系统的内容。

这很重要，因为撰写或修改规程的第一步是确定一份文件的必要性。一旦一个概念已经获得批准，下一步就是检索系统来看是否有文件需要修订以适应新的信息。这是不可或缺的一步，因为它有助于避免重复、矛盾和冗余。很多时候，系统中有这样的文件：它属于公司的某一领域，但包含了在新规程中也将会有信息。在这种情况下，仅修改现有的SOP和扩大其范围以包含另一领域即可。搜索相关的文件系统可以帮助识别更新的或修订过的文件对其他相关文件的影响，检查它们是否也需要修改。

下一步是将有关新文件的信息输入到系统中。这些信息应包括SOP的要点编号、修订编号、暂定标题、作者以及公布号和发布日期。尽早添加这些信息能让其他可能搜索系统的作者知道正在运作的文件。

对于新的文件，应确保有适当的模板，顺便说一下，模板是一种如同规程的受控文件。如需修改，作者需要以前批准的文件版本的受控电子文件。更新工作站电脑或笔记本电脑上的SOP是一种冒险的做法，因为在进入系统审校和批准之后，无论多么小的改变，都无法知道最终电子文件是否发生了变化。

撰写规程

评估目标人群

有太多的SOPs是写给审批者，而非实际应用它们的人。谁需要熟悉并使用系统？谁需要执行标准操作规程？这些问题的答案指出了谁是目标对象。一旦确定目标对象，接下来要问的问题就是：“对象人群需要知道什么？”从本质上讲，文件需要包括什么样的信息？已涉及系统或规程的人员应当是决定其内容的必要部分，因为他们提供了最佳观点关于规程应包含什么样的内容以确保其对遵从它的人是有用的。

选择合适的语态

接下来是对规程本身的评估。它是否是一个能影响大多数人的概述性规程呢？或者它是由一个或两个人执行的限定起点和终点的规程？例如，明确哪些设备需要校准的计量标准就是概述性的文件；但是如何校正一个天平的规程就是有限定的起点和终点的规程。这是一个方法文件。描述临床供应链的规程是一个概述性文件，因为它涉及赞助商、现场工作人员和一系列相关活动。但是，描述如何把标签加载到条形编码器的规程是一个方法文件。

概述性文件是描述性的，作者最好以第三人称来表述。第三人称是他、她或它。因此，“质量保证总监”，“设备”和“盐水浴”都是第三人称。“主要研究者（PI）举行定期更新的会议”是一个用第三人称来表述句子的例子，如“验证过程”包括十步。

方法文件最好以混合第三人称和第二人称来表述，或是以祈使语态。祈使语态直接对话执行规程的人。顺便说一句，祈使语态是唯一不需要书面的主语的完整句子结构，主语可理解为“你”。使用第三人称在目的、范围、责任部分的表达效果很好。对于实际的规程步骤，祈使语态清晰且易于理解的。“测定溶液”是祈使语态的一个例子，如“在开始之前称量皮重”。

审查和最后确定

人们常常说，关于写作的两件最坏的事情发生在开始时和结束时。一旦作者开始起草文件的任务，开始已经确定，但是最后的部分仍旧要发生，它可以是充满挫折的，也可以是不必要的浪费时间。为了更好地开始过程，在被审评前，作者应当尽所能的将文件完成得

好。在正式评审之前的初步同行评审是有帮助的，因为别人的审查常常能发现作者发现不了的问题。

公司很容易在审查过程中出错。执行审查过程是因为规程是这样要求的，但更重要的是，审查过程对于确保规程能一次到位十分有必要。效果差的审查往往会导致规程的完成。此外，效果差的审查常常导致错误的人在审查文件，并阻止了那些应该看到文件的人审查文件。考虑下面这种情形，质量保证经理震惊地发现，新批准的生产规程需要在过程中某一特定点进行质控人员检查。质控人员迅速地确定，检查越早则效果越好，但是规程已经制定。在这个例子中，在审查过程中没有包括质控人员，导致了规程具有缺陷。有签署名单的公司可以避免此类的问题，因为这个名单列出了哪些人员审查规程和哪些人员批准规程。在电子系统中，配置评审者和审批者的人员指定。

优秀的评审者给文件增值；他们加强和调整文件内容。差的审评者给文件施加自己的喜好，不肯承认在英文描述一些事情的好方法不止一种。评审者通过挪动逗号和语言改述的审校不能给文件增值；评审者在初次评审过程中终止评审，仅仅是在随后的审查中将文件分开也不能给文件增值。最后，评审者会说这样的话来抨击：“混乱。重写！”，这种行为不仅对审查过程无益，而弊端仍存在。好的评审者则会给出有用的建议，并在撰写过程中扮演积极辅导的角色。

确保他们对自己专业领域内的规程进行评审也是很聪明的做法。例如，如果规程是为管理放射性物质，安全官员，实验室管理者，运输和接收人员，质控人员可能被指定为评审者。但是，质控经理和安全官员需要审查规程确保其遵从行业法规和标准，而实际执行规程的人员则审查规程的正确性和可行性。实验室管理者则审查确保规程能与个体实验室的运作想适应。

第一次审查周期之后，作者可以评估建议，如果恰当则接纳，或如果有争议则讨论。在文件中不是每个建议都要被接受的。许多公司把规程文件放到第二轮审查周期中，其他的则会简单的举行一场认同会议以定案。这样的过程把评审者聚在一起，来提出建议并且达成解决办法，以便于最终结果是一个被认可的规程。

结论

对于要执行操作规程的人来说，操作规程规程应当清楚和易懂，以确保每一次执行同样的规程都能得到一致的结果。同样的，对于审查人员和监督人员来说，规程也必须清楚，总之，操作规程代表着一个组织机构的基础设施。当规程的撰写是主动语态的、动词引导的、简洁的，就是最佳的规程。

(张艺颖 译)

本文摘译于：
药物信息协会DIA《Drug Information Journal》，2010年7月

基于风险的原始数据核准方法： 优点与缺点

Vadim Tantsyura, MS, MA, DrPH (c) (Infinity制药公司 数据管理部)、

mogene Grimes, PhD (Infinity制药公司 统计与数据管理部)、

Jules Mitchel, PhD, MBA (Target Health公司) 等

- 梁蓓蓓、黄彬审校 -

在过去的十年里，特别是在大型临床试验中，原始数据核准 (SDV) 的高成本使之成为审查的对象。此外，对总体数据质量的积极影响（即SDV的成本效益比）常常被质疑。因此，监管机构和业界组织已经开始寻找替代SDV的办法。评价了FDA支持的基于风险的SDV方法，并提出了如何修改SDV程序而不破坏试验数据的有效性和完整性的建议。总结了解决100%SDV的替代方法，并评价了基于风险的SDV (rSDV) 的优缺点。监管、数据质量，以及每个方法的成本影响都被考虑在内。对rSDV的经济学进行了讨论，并提出了rSDV的成本影响。

简介

原始数据核准 (SDV) 是由申办者和CRO们采取的用来确保临床试验数据有效性的众多质量措施之一。其他措施包括对研究者和研究人员进行的关于临床试验方案和病例报告表 (CRFs) 的培训，应用程序化和手动数据审查的数据复核程序，以及对临床试验机构的稽查。需要特别指出的是，可通过SDV来评估CRF中的临床试验数据与临床研究机构受试者源记录所搜集数据的一致性。SDV还确保“报告的试验数据准确、完整，且能够从源文件中核准”。作为研究质量管理的一部分，SDV增加了临床试验的科学和伦理的完整性。但SDV的范围是常有争议的。

临床现场监查可以消耗高达试验总费用的30%，但对总体数据质量的积极影响（即SDV的成本效益比）常常被质疑。例如，有一些对试验结论没有影响或影响极小的数据（身体检查、病史，或生命体征，尤其是当它们不是分析变量的时候），对它们的SDV消耗了大量资源。SDV是一个人工检查的过程，有详细记载表明人工检查只有85%的准确率。虽然SDV是发现某些误差（如违反方案、抄写错误、在读取设备或输出打印时产生的为人错误）的有效途径，但它在处理其他影响因素（如源文件转录错误、受试者没有报告或误报的信息、受试者已报告但临床试验人员认为对结果无影响的数据、监查员未核查的数据错误、以及造假）时并非是有效和高效的。因此，以下假设并非不合理——当应用一个集中的SDV方法时，监查员可以集中精力核准那些对试验数据分析至关重要的元素，而非核准每一个数据，所以数据质量会得到提高。因此，监管机构和业界都已经开始寻找替代SDV的办法。

文献回顾

在最近的一次文献回顾中发现，只有21篇出版文献提到了临床试验的监查目标。这些出版物均没有提出减少SDV的标准。然而，当牢固地建立在一个基于风险的方法和其他科学原则上的时候，SDV的减少是受到鼓励的。

监查范围

“英国SDV标准规范”它是基于100个病人的100份CRFs中随机抽取的65个数据点。如果有少于三个错误数据被发现，这份数据可以被接受的。如果三个或更多的错误数据被发现，则这一批数据都要被舍去，并且需要核准这些数据中更多的细节。

FDA提供了以下指导意见：“从科学的角度来看……人们认识到记录的范围有必要依据特定的研究、相关数据的类型、以及其他证据来支持这种说法。因此，只要确定有足够的科学依据，FDA能够接受不同数据质量的文件……”。FDA观念文章“FDA管理的临床研究的质量”建议寻找现场监查的可替代模型：

对于用于开发医药产品的商业性研究来说，申办者必须每4到8个星期到所有临床试验机构进行现场监查以确保操作，这已经成为了固定规则。当然这样做花费很高，而且尽管它有益于临床研究的质量，但对于大型的结果研究并非真正可行，也无法检测出造假行为。随着对大型临床试验兴趣的增加，显然，对这种业界模型不改进是不可行的。

一些误差和基于风险的方法的可接受性

“FDA管理的临床研究的质量”提出，申办者应该“考虑实施对数据进行采集、分析和监查的基于风险的方法。人们熟知，风险被定义为危害发生的概率与严重性的综合。但是，要让不同利益相关者对风险管理的应用达成共识是困难的，因为每个利益相关者可能关注不同的潜在危害，对不同危害发生的可能性的评价不同，对每个危害的严重性的评价也不同”。“在风险评估中应讨论试验设计如何影响监查的必要程度和确保有效监查和审查的试验终点。例如，相比于采用替代终点或主观终点的随机临床试验，有死亡率终点的大型简单试验可能要求较少的监查和稽查”（“临床研究企业中达到更好质量的可能步骤”章节）。

此外，风险管理方法假设“一个临床试验的某些特性可能会引发额外的审查，例如该国或申办者、申办者-研究者（个别研究者）之前没有临床试验的经验，或是该临床研究的受试人群为易受伤害的人群。”

对关键变量的关注

ICH E9建议“信息采集的表格和内容……应该致力于那些执行计划中的分析所需的必要数据”。GCDMP建议在质量检查中致力于对分析“至关重要”的变量，在“确保数据质量”章节也建议“仅致力于对试验结果的解释至关重要的数据”。一些文献也建议识别一些不同种类的数据，如重要的和不重要的数据，并在SDV程序中关注重要变量。重要变量是试验目的的焦点，它一定要正确。不重要的数据也应该是正确的，但如果这样的数据存在误差，并不会对试验结果产生关键影响。

可供选择的SDV程序

以下讨论的是5种可供选择的SDV程序。第一种程序是经典的全面的SDV，对所采集的原始数据和记录需要进行100%的人工核查。另外四种方式允许使用不同的算法以降低SDV。

标准（100%）的SDV程序

标准（100%）的SDV程序假设所有的研究数据都需要与研究的原始文件和记录核对。这一方法的主要优点就是让人们感觉到这样至少能够保证获取最高的数据质量。但是由于方法缺乏正式的、系统性的风险评估，它是否可以带来高质量的数据也没有在科学文献中找到证据支持或记录。这种方式的主要缺点是它的实施需要大量的资源和时间。

随机的SDV程序

随机的SDV程序需要两个步骤。这种程序采取开始时（步骤1）SDV处于较低的水平（比如随机选择只有10%-20%的受试者、临床试验机构或数据点进行SDV）。第一步可能包括很少的访问（10%-20%）SDV——例如筛选和基线访问。然后步骤1的数据质量通过错误率或者别的已有标准进行评估。必要时将SDV水平提高到（50-100%）并得出结论。这种程序的主要优点是能够显著的减少监查次数和与之相关的花费。然而SDV调整所依据的数据数量有限，这或许会使得定义合适的SDV水平产生困难。并且，随机监查不那么关注关键变量，可能对投入的监查时间回报较低。此外，还有一些有趣的报道称，欧洲的药政机构已拒绝接受一个主要申办公司的一项研究，该研究使用类似随机的方法，除非患者筛选或入选资格访视出现在统计样本中，否则不要求检查患者筛选或入选资格访视在这项研究中，40个随机筛选的受试者中有28个为不合格。

倾斜的SDV程序

倾斜的SDV程序与随机SDV程序相反。最初的（筛选和基线）访问量SDV是100%水平上，如果没有识别（确定）出重要/关键的质量问题，将作出调整以进行较少的SDV，如减少至10-20。这个程序可能被认为是对随机SDV程序的一种进步。因为倾斜的SDV程序提高了对早期误差的检测，或改善了随机SDV程序的有关问题。然而，因为没有充分利用资源，投资回报率仍然没有达到最高。也就是价值高的变量（如关键的安全性和有效性）和价值低的变量没有显著差别。

三层SDV程序

三层SDV程序的潜在的前提就是研究中的SDV水平与特殊数据点的值相称。图1描述了该程序。

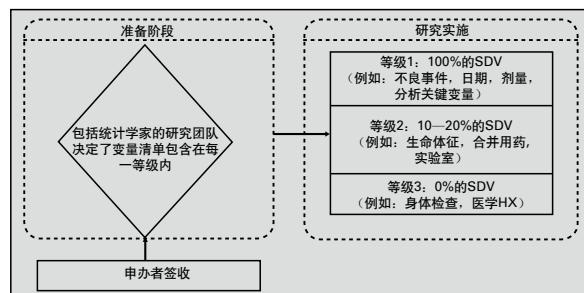


图1 三层程序

三层SDV程序，至少在理论上对临床监查时间的成本-效益率是最好的。数据质量得到了提高，并且现场监查员可以将更多的精力和注意力集中于CRF和数据点，而不必监查那些次要的数据。然而，该方法执行的复杂性会降低它的可接受度。

混合程序

混合程序是同时使用倾斜的SDV和三层SDV程序，同时减少三层SDV程序的复杂性。该方法通过强调基线和试验终点值的重要性，进一步延伸了三层SDV程序的潜在前提（SDV水平与特殊数据点的值相称）。在混合程序中，筛选、基线和试验终点都需要100%的SDV，而其他所有只需要较少的SDV。除有效性结果这样的关键变量（不良事件、剂量信息、访问日期等）外，多数其他变量可以遥控监查，当电子数据获取（EDC）技术使用后，它将更加具有吸引力。（见图2）

对现场监查员来说，这一程序应该比三层SDV程序更容易实现：首先，层数从三层减少为两层；第二，对于筛选、基线和终点访问，现场监查员会审查所有数据点，因此不需要记住哪些表格和数据需要SDV，哪些不需要。

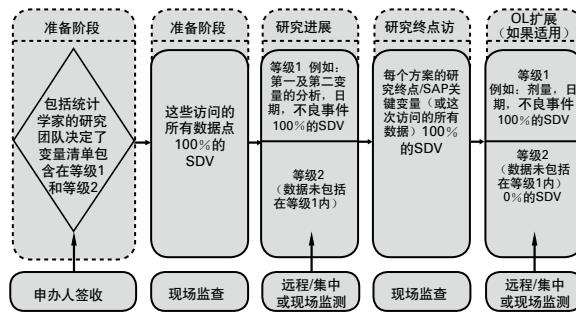


图2 混合程序

如果使用远程（或者集中的）监控组件，应该能够大大降低监查方面的花销而且不会对数据质量造成负面影响。对于有些数据（例如血液学、化学、尿液分析方面的数据），远程监查会比其他方式更容易执行。这就是为什么研究团队在制定监查计划时应该进行该试验特有的评估来决定是否使用虚拟监查，以及如果使用虚拟监查的话应该监查何种数据类型。在基于风险的SDV（rSDV）程序中，基线和研究终点被认为是最重要的，需要现场监查。其他所有监查可由研究团队来决定是否可以（或不可以）列为现场监查。对该方法最大的异议来自于当前使用的EDC系统无法支持这样的rSDV。如果将来的EDC系统支持更灵活的（数据点）SDV，将加快这种独特的rSDV程序的接受度。

rSDV的经济性

对所有降低SDV的方法来说，都要考虑以下方面：

- 初始（固定的，按照研究来的）成本增加：原因是风险评估和SDV计划开发需要额外的时间和资源。
- 变量（按照受试者来的）成本：与需要SDV的数据点数量成正比。SDV从100%减少到X%可导致变量花费的减少。

根据作者的个人经验和FDA的在学术会议上的声明可知，通常来说，在药品审评中只有30%的提交数据对审评至关重要。可以估计到，将需要SDV的数据点数量

降低50%-70% [即 $x = 1 - (50 \div 70\%) = 30 \div 50\%$]是合理的。然而，证实这一评估需要更多的分析。例如，可以使用上述方法来分析一个研究的样品可能需要花费的时间和资源。

图3描绘了一个假想的情节：当（与现场监查预先计划相关的）固定成本翻倍时，SDV数量的下降导致变量成本为原来的30%（即下降了70%）。三角形代表与经典（100%）SDV有关的成本，星号代表同一临床试验与SDV下降（至30%）有关的成本。这两条线之间的距离代表与rSDV有关的成本节约。

图3显示：对于小型临床试验（I期或IIa），由于额外的（固定）成本会与变量成本的下降相抵消，SDV的下降不太可能会导致成本效率的提高。对于一些小型临床试验，如果可以将其计划和设置应用到有着相同试验设计、并且收集同种类型数据的一系列试验（如生物利用度或者生物等效性研究）中，这样做或许会有价值。最有效的节约可以在大型IIb或III期临床研究中获得，这时额外的（固定）成本相对于降低的变量成本来说无关紧要。

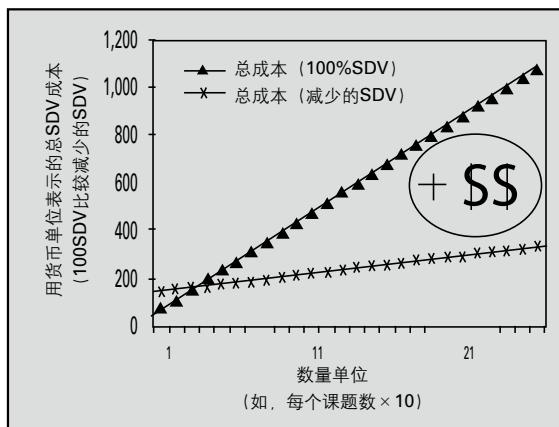


图3 收支平衡分析

SDV降低的初步质量分析

SDV降低对数据质量的影响是有争议的。人们常假设一个程度较高的SDV与较高的数据质量有关；然而没有经验或者统计学方面的证据来支持这种假设。在最终的分析中，SDV的焦点在于，一个谨慎执行的风险评估应能生成至少同等水平的数据质量。理想情况下，应开发数据质量的基准，并且随着时间的推移来为所选方法正在进行的评估收集数据。在药物开发的不同阶段可能需要不同的数据质量基准。

实施rSDV的方法

适当的风险评估和管理是任何rSDV的关键组成部分。研发团队需要站在医生和统计审评者的角度来考虑，还要问一问什么数据对于评价受试者安全性和疗效是最关键的。这些问题的答案应该能够指引研究团队的监查或SDV计划。

实施rSDV程序中必须遵循以下几方面：

1. 数据元素分类和区分为几个层次的原理。
2. 关于CRF级别的rSDV或数据点级别的rSDV哪一个合适的决定。rSDV可以有两种执行层次：

(a) 在CRF级别——当CRF的数据点全部证实了来源或全部未证实来源时
(b) 在数据点级别——当CRF中的一些数据点已证实，而同一CRF中的其他数据点未被证实时。从效率的角度看，相对较小的研究更适合CRF级别的rSDV，相对较大的研究更适合数据点级别的SDV。

3. 必需的培训、工具和其他战略，以确保研究监查员知道需要核准什么样的数据，以及核准数据时应集中关注哪些方面（如：核准筛选和基线数据时，应关注受试者是否合格）。
4. 在最终以数据为基础的决策中，潜在数据误差的影响（如随机化和初始终点的数据）、优先次序和多余的方法（如来源核查加数据有效性检查加统计学一致性检查）。
5. 更大的策略以保证数据质量和对造假的检测。这些在沟通和执行中均应予以强调。
6. 除了与每个数据元素核准有关的活动外，还有与准备原始数据审查有关的活动（到临床试验机构出差，收集文档）。
7. 电子版数据和电子健康记录——当数据不能以经典方式核准时。在这种情况下，需要在试验方案中预先指定这些数据。

在计划和执行中需要适当的组织监管和操作模型，这种模型应具有掌控和操作两方面，允许包括医学、临床、数据管理、统计、项目管理、质量保证和注册在内的相关部门参与其中。

应准备好关键文件作为文件记录并指导执行：被认为适当和可行的SDV方法(100% SDV vs rSDV)（如I期或IIa期临床可以选择100% SDV，IIb或III期临床可以选择rSDV）；关键数据点需要提供该数据点水平必要的详细说明；综合的基于风险的监查计划（包括rSDV说明文件）

结论

1. 针对一项具体研究，清楚各式各样的SDV和监查实践的风险和优势对于鉴别最有效和高效的技术是必须的。
2. 对于早期临床研究来说，标准100%SDV（选择1）是可行的，或许也是最理想的，因为在早期临床研究中，每个数据点的相对价值更高（假设样本量小）。
3. 虽然随机SDV程序（选择2）看来是最容易实施的，但从科学和注册角度也是最具风险的，并且不推荐。
4. rSDV程序（选择3-5：倾斜的SDV、三层SDV或混合SDV）应该可以提高数据的质量，并且可能会减少数据库锁定的时间。在大型（2b或3期临床）研究中应该有显著的成本效益，在这些研究中应认真考虑这些方法。
5. 混合方法（选择5）有广泛应用的潜力。从资源的角度来说，这种方法看起来最为实用，因为相对于其他方法（2-4）而言，在研究过程中采用这种方法的资源变量最小。

（杨蓓蓓 译）

本文摘译于：

药物信息协会DIA《Drug Information Journal》，
2010年11月

从患者的视角看立法提案： 是否满足患者的需求？

Nicolar Bedlington

(欧洲患者论坛EPF)

- 黄彬审校 -

欧洲患者论坛 (The European Patients' Forum 以下简称EPF) 是整个欧洲范围内患者组织的广泛性代表机构。EPF在欧洲有44个成员组织，其中包括在欧洲范围内工作的专门针对慢性病的患者组织，以及患者组织的国家联盟。总的来说，EPF代表了全欧盟约1.5亿受到各种疾病困扰的患者的利益，以宏亮和统一的声音呼吁欧洲范围内优质的、以患者为中心的、平等的医疗服务。

EPF对于团结、平等以及患者权利有着强烈的信念。所有患者，无论他们身处何种处境，拥有怎样的背景，或者属于什么国家民族，都拥有最基本的、具有法律保障的人权，即了解自身健康状况、医疗条件以及可获得的治疗——包括所可获得的最佳疾病治疗方法。让患者懂得自身处境，并公平告知所有可用的治疗手段，以改善其健康状况，这些都是非常重要的。提供高质量且精确的（与医疗相关的）信息也是十分必要的。基于这些原因，保障患者获知足够的信息是EPF工作的核心内容。

2008年12月10日，欧洲议会和欧盟理事会出台了关于向公众提供处方药信息的指令和法规提案，其遵循的是指令2001/83/EC中的条款88a “……必要时，委员会应当提出建立信息策略的提案，以确保关于药品和其他治疗手段的信息是优质的、客观的、可信赖的，且与药物的推广无关。” EPF对于该提案的主要顾虑在于它的关注面过于狭窄。它主要的关注点在于企业提供信息的权利，而非一种符合整个欧盟患者广泛信息需求的全方位策略。

EPF如何认可 目前对患者公开信息 (ITP) 的倡议？

该倡议的基本目标是“纠正获得高质量信息的不均等机会”，该目标得到了EPF的支持。指令持续禁止对消费者的广告（由患者“拽出”他们感兴趣的信息；企业不向消费者“推出”未经请求的信息）令人欣慰。倡议的其他重要方面包括标注识别信息的来源，以保障患者所得到信息的有效性；识别出重要的患者-医疗专业人士关系；增加残障人员的信息获取渠



道；以及贯彻落实由欧洲高级药学论坛制定的关于质量原则的承诺。这些信息应具备客观公正、有凭有据、从患者立场出发、简单易懂、实时、可信赖、公开透明、有意义并且与公开发布的法定信息相符等特点。该倡议在2008年10月已经获得部长级的采纳。

EPF对目前的ITP倡议的一些顾虑

目前尚缺乏对于广告/推广信息和循证信息的清晰界定，这种界定需要在将来进一步解决。该提案的目的是解决健康不平等问题，其与“跟健康相关的出版物可以在国家层面进行详细的定义，不同成员国可以有不同解释”的观念存在矛盾。所提议的（我们也认为它是至关重要的）的欧洲良好规范准则中的“管理机构”不甚清晰；患者作为关键利益相关人的参与和角色也还没有足够的参照；而且对“活动”还缺乏清晰解释。

欧洲议会在今年3月份举办了一场关于该法律提案的研讨会。EPF在研讨会上强调支持该提案，但应适当重新起草，使之成为一个更加宽泛和全面的ITP策略的一部分。

一个全面的欧盟ITP策略应该是什么样的？

向所有的患者提供一些建立在坚实科学基础上的范围广泛、且有可比性的信息将具有更重要的价值。对EPF来说，该策略的关键概念应该包括通过提高健康素养以及与医疗专业人士对话赋予患者真正意义上的权力；患者组织也可以在这里扮演一个突出的角色，不仅仅是通过保障信息的质量和公正性来帮助病人确立对信息的充分信任。

由于这个草案在欧洲议会和欧盟理事会的法律程序将会持续到秋季，EPF和它的成员仍在紧张地开展相关工作。

(冯强译)

药品弹性标准初探——对比分析中美两国药典奥美拉唑肠溶胶囊标准

陈瑞章、胡江滨（美国药典委员会中华区总部）

药品标准一直是世界各国药监局和药品标准制定机构为保证药品质量可控和公众用药安全所制定的上市药品必须达到的最基本的技术要求，其完善与否将直接影响上市药品质量控制水平的高低，直接影响能否保证上市药品的安全有效。

正当我国加快推进“药品标准提高行动计划”从多个标准向一个标准统一的同时，美国食品药品监督管理局（FDA）也在加快推进实施仿制药的审批和管理，为适应大量涌现的仿制药和原研药无法执行一个药品标准的新情况，美国药典（USP）尝试施行弹性各论，尤其是针对制剂或多晶型原料推进部分USP各论从一个标准到弹性各论的转变。

弹性各论指的是由于上市销售的原料药可能来源于不同的合成路线和生产工艺，或者上市销售的药物制剂可能来源于不同的制剂处方工艺，在保证药品安全性和生物等效性的前提下，允许同品种药品的药品标准有所差异或执行所谓弹性的药品标准，药典正文中这种有弹性的药品标准称之为弹性各论。

“药品标准提高行动计划”和弹性各论无疑是中美药品标准管理领域里热门的话题。

一个品种，一个标准行吗？带着这个问题，本文拟以奥美拉唑肠溶胶囊为例，分析其执行一个药品标准及弹性标准的可行性。

1 中美药品标准管理回顾

1.1 我国从多个标准到一个标准的统一历程

国家药品标准，是指SFDA颁布的《中华人民共和国药典》（以下简称中国药典）、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GMP生产等技术要求。我国药品标准统一历程历史悠久。以化学药品为例，我国自1963年开始制定《中华人民共和国卫生部药品标准》，1972年制定《中华人民共和国卫生部抗菌素标准》，80年代初又陆续制定了散页的部颁标准；1989年制定了化学药品及制剂、抗生素分册、生化药分册；自1998年SFDA成立以后，修订了《药品管理法》，加大了对地方标准上升国家标准的整顿力度，至2002年11月底制定了化学药地方标准上升为国家标准（1~16册）。

在我国同品种的药品标准检验内容不统一，不同药品生产企业生产的同一种药品，执行不同的药品标准的现象比较普遍，甚至有同一生产企业生产同一种药品因规格不同，执行的药品标准也有不同的情况。这些相同

品种药品的不同标准，有时虽有相同的检验项目和相同的质量要求，但检验方法有时却不一样。由于许多标准是在相对较低水平的基础上参差不齐，因此加快推动“药品标准提高行动计划”，推动同品种药品从多个标准到一个相对较高标准的统一势在必行。

1.2 美国从一个标准到弹性各论

美国药典委员会（USP）是美国负责组织制定和修订药典标准的法定组织。USP标准制定的主体是药品生产企业，而标准的审核和批准是由独立的USP专家委员会负责。原研药企业或仿制药企业可在申报品种专利即将到期或到期后，按USP申报指南，申请将其药品注册标准收载于USP。USP将按USP各论制定或修订流程，在该品种专利到期后正式收载于USP。

1984年以来，FDA加快推进仿制药的审批和管理，并专门设立仿制药办公室审批和注册仿制药。与此同时，由于专利的限制或研发生产技术原因，可能出现合成路线的不同而产生的杂质不同；不同的释放度方法，特别是对于缓释制剂；不同的水合物、溶剂合物及多晶型物等情况，出现了一些仿制药药品标准无法与USP各论一致的新问题。为解决这些出现的新问题，在保证药品安全性和生物等效性的前提下，USP提出了弹性各论的观点。

申报收载弹性各论有着严格的技术要求，USP为此制定了弹性各论指南。弹性各论申报企业应提供强有力的数据证明现有USP各论中某个测试方法和限度不适用于该申报企业。USP收载弹性各论的前提是显现不同属性的同品种原料药或制剂已经被FDA认定其不影响该品种的安全性或和有效性。

2 中美两国药典奥美拉唑肠溶胶囊标准对比分析

2.1 奥美拉唑肠溶胶囊概述

奥美拉唑肠溶胶囊是一种H⁺、K⁺-ATP酶抑制剂（又称质子泵抑制剂，PPI），作为新一代有效的抗溃疡病药，临幊上已广泛使用，并已列入2009年版国家基本药物目录。

在我幊国家，由于历史的原因，奥美拉唑肠溶胶囊国产品种自1992年首次被SFDA批准以来，至2003年先后批准多达5个不同版本的试行标准。5个不同版本的试行标准释放度和耐酸力方法和限度参差不齐，其中释放度方法均为浆法，但限度分别为70%，75%，75%，

80%（原研药企业）和85%；耐酸力方法中4个采用浆法，1个采用转篮法，限度分别为80%，80%，85%，85%（原研药企业）和90%。

2000年4月1日开始，原研药和仿制药企业试行标准陆续转正，执行国家药品标准WS1-(X-035)-99Z，释放度限度统一为75%。2005年10月1日开始，奥美拉唑肠溶胶囊执行《中国药典》2005年版标准，释放度限度统一提高到80%，2007年7月6日开始，奥美拉唑肠溶胶囊药典标准增加耐酸力检查；2009年7月1日开始，执行《中国药典》2005年版增补本。2010年10月1日开始，奥美拉唑肠溶胶囊将执行《中国药典》2010年版，增加有关物质检查。

2.2 奥美拉唑肠溶胶囊药品标准在美国的弹性各论历程

奥美拉唑肠溶胶囊于1989年9月14日首次被FDA批准，于2005年1月1日首次正式收载于USP28版，并以弹性各论的方式收载两个释放度方法，至今现行版USP32仍收载两个释放度方法，期间仅发生一些较小变更。奥美拉唑肠溶胶囊弹性各论的两个释放度方法，其中原研药企业和部分仿制药企业执行FDA批准的释放度方法TEST1，部分仿制药企业执行FDA批准的释放度方法TEST2。

2.3 奥美拉唑肠溶胶囊中美药典标准比较分析

奥美拉唑肠溶胶囊自2000年4月1日收载为正式国家药品标准以来，国家通过几年的努力，有计划、有步骤地提高奥美拉唑肠溶胶囊药品标准，实现化学药品标准与国际接轨目标。经比较，2010年版《中国药典》各论与现行版USP32各论基本一致。其中，2010年版《中国药典》收载一个释放度方法，USP32版收载二个释放度方法（TEST1和TEST2）。

由于历史的原因，奥美拉唑肠溶胶囊仿制药在我国存在大量重复申报，仿制药品质量参差不齐的情况。对于中国药监而言，通过药品标准复核流程从多个标准到一个标准逐步统一标准，并通过逐步提高药品标准，淘汰奥美拉唑肠溶胶囊仿制药低质量水平仿制的历史遗留问题是当务之急。

奥美拉唑肠溶胶囊仿制药在美国的情况是原研药专利限制多，研发时间长，依法审批和生产。仿制药企业需在保证生物等效性的情况下规避原研药相关专利，研发出不同于原研药的释放曲线，因此完全可能产生两个不同的释放度方法。

结合上述奥美拉唑肠溶胶囊药品标准在美国的弹性各论历程，并深入理解为什么美国药典允许收载弹性各论，以下简要回顾弹性各论产生的背景，并分析弹性各论的由来。

1984年之前，因没有建立原研药专利到期后的竞争机制，美国药品价格飞涨。1984年仿制药简化申请程序（ANDA）的《药品价格竞争和专利期恢复法》通过，仿制药企业可依据《联邦食品、药品和化妆品法》中505(J)部分条款依法申报注册。此后FDA专门成立

仿制药办公室，FDA审批的仿制药由2000年的335个增至2008年的830个，完全批准和暂时性批准的仿制药由2000年的294个增至2008年的598个。

药品标准研究是仿制药申请的一项重要内容，研究关键质量属性（如释放度和有关物质等）和关键工艺参数的关系，同时还需研究一些药品注册标准以外的方法和测试。

在药品标准研究过程中，仿制药企业有时会发现原研药的药品标准对其不适用。为原料药建立怎样的药品标准，何时控制制剂中原料药的多晶现象，FDA为此制定了相应指南，指导多晶研究：除非所有的晶形的溶解度都符合生物分类系统1级（BCS Class 1），否则要加以控制；原料药中多晶现象不符合BCS Class 1的，要建立药品标准；制剂中的多晶型要通过溶出度等检测来控制。多晶型也是导致仿制药与原研药药品标准不同的一个原因。

杂质研究是药品标准研究的一项重要内容，FDA为此制定了相应的指南指导仿制药的杂质研究。由于专利或技术的原因，原料药的合成路线往往不同，制剂工艺也有差异，这可导致出现与原研药不同的新杂质，有时甚至出现通过USP各论无法检测到的新杂质，因此有必要将新杂质的检测方法和限度加入USP各论。杂质的不同也是导致仿制药与原研药药品标准不同的一个原因。

对于缓释制剂，仿制药与原研药释放曲线不同更是常有的事。许多缓释制剂的USP各论有多个可选的释放度方法和接受标准。这是因为仿制药企业为了规避原研药专利采用不同的工艺技术开发不同的AB类仿制药达到生物等效，FDA因此制定了相应的指南指导仿制药的释放度研究与生物等效性研究。释放曲线不同是导致缓释制剂仿制药与原研药药品标准不同的一个重要原因。值得一提的是，批准不同的释放度方法是对不满足USP各论的药品不予批准的FDA原则的一个例外。

3 小结和展望

分析显示，推动“药品标准提高行动计划”，以国家为主体以药品标准复核为手段，强制提高药品标准是基于我国仿制药研发、注册和生产国情，确保基本药物质量和公众用药安全，解决过去低质量水平仿制历史遗留问题的一个正确判断，在一定程度上是我国制药工业发展的一个必经阶段。

为顺利进入欧美国际市场，我国仿制药或原料药企业应重视对欧美药典标准的适用性研究，必要时可在现行欧美药典标准不适用的情况下申报弹性各论或进行药典适用性认证，变被动为主动，避免因为欧美药典标准的障碍而拒之于欧美国际市场之外。

摘自《中国药学杂志》2010年第17期

一个重磅炸弹的中国接力

《医药经济报》记者 毛冬蕾

一方面是跨国药企寻求研发外部合作的战略践行，一方面是科研院所对于基础成果转化为临床药物的渴求，两者的碰撞或将催生中国的“重磅炸弹”。

6000万美金，有望成为重磅炸弹的一项蛋白抗肿瘤药物专利，这是赛诺菲-安万特日前与上海生命科学院所开展的一项合作交易。通过签订专利与技术许可合同，赛诺菲-安万特公司目前已获得上海生科院的授权，将在全球范围内进一步开发该项抗肿瘤新药物。

赛诺菲与上海生科院的合作在某种意义上，有如一场研发接力，充分体现了药物研发的全球化分工合作。在一个“重磅炸弹”可能形成路径的背后，除了突显企业与科研院所的联盟意义，对于中国而言，随着全球药物同步开发进程的加快，需重新审视在创新链条上的角色定位，而后期临床出开发能力以及整体创新环境迫待加强与改善。

最好的时间点

“这是我们实行合作式研发战略的最好鼓励。”赛诺菲-安万特全球研发副总裁、亚太研发总裁江宁军难掩兴奋。两年前，赛诺菲-安万特与上海生科院签订战略合作伙伴协议，锁定在糖尿病、癌症和中枢神经系统疾病领域开展合作研究。而此次专利许可就源于双方在肿瘤领域的研究进展，是一项由上海生科院生物化学与细胞生物学研究所发明的蛋白抗肿瘤药物专利技术，作用机理在于阻断肿瘤的血管生成，有望治疗多种癌症，其中包括肝癌等在中国高发的癌种。

“做基础研究是个长期的过程。我们生科院对这个项目已经做了多年的基础研究工作，已有一定基础。与企业的合作，加速了开发进程。”上海生科院副院长吴家睿指出。

据了解，该药物是针对新药靶的首创新药，是癌症治疗领域的突破，该项原始创新成果的专利保护范围将涉及几十个国家和地区。这意味着如果研究获得最终成功，该成果可望成为癌症治疗

领域的新的重磅炸弹。

良好的前景吸引赛诺菲-安万特下注。根据合同约定，上海生科院生化与细胞所发明的蛋白抗肿瘤药物的专利与技术授权赛诺菲-安万特公司实施，6000万美元并不是一次性付清，而是先付一笔入门费，然后按照每一阶段的进展支付，当所有临床指标和注册完成后6000万美元全部支付完毕，之后生科院还将每年获得一定百分比的销售额提成。

事实上，这正是体现效益共享与风险共担的国际惯例。原上海生科院副院长，上海医药临床研究中心主任甘荣兴评价说：“根据化合物的重要性，创新药的价值会随着研究上市进程的进度而梯级上升。如抗肿瘤药，一个新化学体完成临床前的价值大约在500万美元，临床I期完成的价值大约在1500~2000万美元。最后卖给国际大型制药公司的价格有可能高达2500~5000万美元。因此，这种合作模式对于中国科研单位而言，必须运用知识产权战略，辅助那些资金来源困难的研究项目做一些早期临床研究使项目增值，既能卖得好价钱又不会卖得太早。”在他看来，此次上海生科院对项目的转让正处于一个最合适的阶段，而且在没有临床前和临床研究按数据的情况下能卖到6000万美元价格很合理。该药前期发现全部在上海生命科学院进行，专利转让后由赛诺菲-安万特进行全球开发。

“我们正在为临床试验做准备工作，包括对该生物制剂的制造和质量控制的开发以及临床前安全评价等。”据江宁军透露，从临床前到进入I期临床研究大致需要两年的时间。在进展顺利的前提下，药物的最后上市会在十年以内。

后期开发待突破

“我们科研机构擅长的是前期基础研究，现在的一个重大课题就是转化，即怎样把基础研究和应用结合起来，尽快的把研究成果应用到临床，这就需要与企业进行合作。而对企业而言，

要实现在短时间内最有效的研发，同科研单位合作是个非常好的方式。未来大型企业与生命科学研究院所的联盟是一个必然发展方向未来”吴家睿指出。事实上，上海生科院目前已有一个20多人专业从事知识产权转让的团队，该团队人员构成都有生物医药或法律背景，全程跟踪科学家的药物发现，专门进行项目评估、申请专利及洽谈项目。

据了解，上海生科院对此项目的运作完全按照美国产学研的模式在进行，该交易也被业界视为非常传统和经典，“科学发明不等于有专利，有专利不等于能许可。首先科学发现要全球认可；第二是要拿到全球知识产权；第三是卖一个好价钱。这是一个很长的过程。”甘荣兴说。

正如江宁军所指出的：“中国科研院所前期药物筛选能力很强，而跨国公司则有后端的药物开发优势，有强大的临床研究团队，这是一个很好的合作模式。”甘荣兴相信“这种交易会越来越普遍，体现了药物创新的分工合作。”在他看来，这种交易的买家主要将集中在跨国企业，原因在于“跟整个研发水平有关，这种药物后期全球开发需要国际化运作，临床研究也是以欧美国家药品上市注册标准进行，而国企整体水平、资金、人才尤其是政策环境都远远没达到，只有跨国巨头才会有兴趣和实力将如此早期阶段的化合物收入囊中。”

而对江宁军而言，目前最迫切的是推进临床前研究的GLP进程和国际有关组织的认可。由于目前中国的临床前试验数据还未完全被国际认可(如OECD成员国)，

这意味着用于全球注册目的临床前的研究将可能在国外进行，“目前中国早期药物发现能力、化学合成能力非常强，但是从前期到临床研究前这一阶段，与国际还存在差距。”据透露，目前赛诺菲正同步在中国、其他亚太国家及其公司内部进行安全评价性实验，尽快推进首次人体试验是目前的重点。江宁军认为，从临床研究的阶段来看，跨国公司不会出于成本的考虑将首次人体试验阶段放在中国操作，因为其投入与Ⅱ、Ⅲ期大规模的试验相比是非常低的，而且可供选择的国家和地区很多。但如果能够更早地参与一个新药的前期研发，将更早地介入到后面的Ⅱ、Ⅲ期试验，因为整个新药开发是连贯性的。

“如果中国仅仅是参与Ⅲ期，只是入组病人，实施试验，那么中国就成了一个巨大的CRO，整个试验的核心没有带到中国，在知识层面和理念上并没有得到很大提升。在这一层面上，我们希望中国能参与全部的开发环节，这样真正意义上的新药可以完全从中国产生。”江宁军说。据介绍，不久前升级为亚太研发中心的赛诺菲上海研发中心将调动其亚太临床资源，完全以欧美药品注册标准进行后期开发。

“中国需要在创新链条上定位角色，加强后期开发能力。如何在发达国家完成临床试验，实现数据认可和销售分成，对于那些具有独家创新品种的研发企业和科研院所来说，我们的路还有很长。”甘荣兴指出。

本文转自《医药经济报》

国家食品药品监督管理局与清华大学签订合作协议

2010年12月2日上午，国家食品药品监管局局长邵明立与清华大学校长顾秉林在清华大学签订了合作协议。双方将以科学监管为主题，在科技、人才、管理三方面拓宽合作领域。这是国家局首次同知名学府合作开展全面战略合作。

邵明立局长表示，希望利用清华大学的高水平实验室，作为食品、药品、医疗器械等检验检测的补充力量；依托清华大学多层次、跨学科的特点，在监管战略、应急方案、新闻媒体应对等方面为食品药品监管部门提供管理咨询和帮助；借助清华大学的教学优势，为食品药品监管系统培养高级管理人才和专业技术骨干；双方探索建立日常交流机制，举办学术交流活动，参与对外学术交流活动等。食品药品监管部门将发挥优势，为清华大学的科学研究提供政策咨询和指导，为清华大学加快科技成果转化，更好地服务于食品药品经济发展，建设世界一流学府做出积极努力。

顾秉林校长指出，清华大学将本着资源共享、优势互补、讲求实效、共同发展的原则，充分挖掘校内资

源，为食品药品监管部门提供强有力的支持。在人才培养方面，开展高层次人才的培养，以及岗位、技能等培训；在科研开发方面，有针对性地在食品、药品、医疗器械、化妆品监测、监督、管理等方面，以及相关执法的热点、难点问题上进行学术交流和科研攻关，联合申报课题、共享研究平台、推进成果转化、提出政策建议。

签字仪式由清华大学副校长康克军主持，国家局副局长吴浈，人事司、注册司、安监司、医疗器械司等司局主要负责人出席了签约仪式。在仪式开始前，与会人员还参观了清华大学抗肿瘤蛋白质药物国家工程实验室、下一代互联网实验室和公共安全研究中心。

另悉，国家局与清华大学公共管理学院联合举办的食品药品监管战略高级研修班已于12月1日开班。该研修班以食品药品监管系统高级管理人员为主要培训对象，旨在提升管理者领导素质、执政能力，创新思维，加强团队沟通与协调，对国家政策导向以及行业内关注的热点问题进行探讨与解读。

2010年美国FDA批准药物简介

2010年美国FDA批准药物103种，其中首次上市新药24种，新分子实体11个。新生物制品7个，其中：2个疫苗（序号12、13）。

2010年度被FDA批准药物总数和新实体分子数较2008年度和2009年度均呈下降趋势，而新配方和新剂型绝对数和相对数增加，修改说明书申请仍是CDER最繁重的任务。但2010年批准新药包括了多

项药物研究开发历史首次，如自身细胞免疫治疗药Provenge(sipuleucel-T)。

第一个适用于复发型多发性硬化症的口服治疗药Gilenya，杜普征氏掌挛缩症治疗药Xiaflex，调解骨代谢重要新药Prolia，均具有治疗史上的里程碑意义。

- 董江萍编译 -

FDA2010年批准的新分子实体和生物制品：

序号	药品名称	商品名	制药商	批准时间	适应症
1	利拉鲁肽(liraglutide)注射液	Victoza	Novo Nordisk A/S公司	2010-1-25	糖尿病
2	聚多卡醇 (polidocanol)注射剂	Asclera	Chemische Fabrik Kreussler & Co.	2010-3-30	无并发症的蜘蛛网形静脉曲张
3	地诺孕素[dienogest]和戊酸雌二醇酯[estradiol valerate]复方制剂 – 其中地诺孕素为新分子实体	Natazia	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.	2010-5-6	雌激素/孕激素口服避孕药
4	cabazitaxel注射剂	Jevtana	赛诺菲-安万特(Sanofi-aventis)	2010-6-17	难治转移性前列腺癌患者
5	ulipristal acetate	Ella	法国HRA Pharma公司	2010-8-13	孕激素激动剂/拮抗剂紧急避孕药
6	芬戈莫德 (fingolimod)	Gilenya	诺华公司 (Novartis)	2010-9-22	复发性多发性硬化症
7	达比加群酯[dabigatran etexilate]胶囊	Pradaxa	勃林格殷格翰Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.	2010-10-19	非瓣膜性心房颤动患者中减低中风和全身栓塞的风险
8	lurasidone HCl片	LATUDA	Dainippon Sumitomo Pharma America, Inc. 住友制药株式会社	2010-10-19	非典型抗精神病药物适用于精神分裂症患者的治疗
9	ceftaroline fosamil注射剂	Teflaro	Forest Laboratories, Inc. 武田制药和Forest Laboratories合作开发	2010-10-29	头孢菌素抗菌药：急性细菌性皮肤和皮肉结构感染(ABSSSI)。社区获得性细菌性肺炎(CABP)
10	tesamorelin注射剂	Egrifta	Theratechnologies, (为加拿大的生物药业公司)，在美国由EMD Serono独家上市	2010-11-10	生长激素释放因子(GRF)类似物适用于在有脂肪代谢障碍HIV-感染患者中减低过量腹部脂肪
11	eribulin mesylate注射剂	Halaven	Eisai Co., Ltd.	2010-11-15	适用于转移乳癌患者的治疗
12	脑膜炎球菌结合疫苗	Menveo	诺华Novartis 疫苗和诊断公司	2010-2-19	脑膜炎预防
13	肺炎球菌13价结合疫苗 Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine [Diphtheria CRM197Protein]]	Prevnar 13	Wyeth Pharmaceuticals Inc.	2010-2-24	肺炎和中耳炎的预防
14	溶组织梭菌胶原酶collagenase clostridium histolyticum	Xiaflex	BioSpecifics Technologies Corp.	2010-2-3	用于治疗有触诊到条索的成年杜普征氏掌挛缩患者
15	.注射用VPRIV(velaglucerase alfa)	VPRIV	Shire plc	2010-2-2	一种水解性溶酶体葡萄糖脑苷脂酶(Glucocerebrosidase)-特异性酶，适用于长期酶替代治疗(ERT)儿童和成年的1型高歇氏病
16	(皮下免疫球蛋白人)Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20%液体	Hizentra	CSL Behring	2010-3-4	一种免疫球蛋白皮下(人)(IGSC), 20%液体适用于治疗原发性免疫缺陷症
17	α 1-蛋白酶抑制剂[α 1-proteinase inhibitor (human)]注射剂	Glassia	Kamada Ltd.	2010-7-1	α 1-蛋白酶抑制剂适用于慢性增强和维持治疗由于 α 1-蛋白酶抑制剂(α 1-PI)的先天性缺乏，也被称为 α 1抗胰蛋白酶缺乏的有肺气肿成年人。
18	肉毒素(AincobotulinumtoxinA)	Xeomin	Merz Pharmaceuticals, LLC	2010-8-2	用于治疗：(1) 有颈部肌张力失常成年，以减低严重程度异常头位置和颈疼痛在肉毒毒素-未治过和既往治疗过患者两者。(2) 眼睑痉挛既往用onabotulinumtoxinA(Botox®)治疗过的成年。

2010年10月18-20日，DIA、美国毒理学院(ACT)以及中国毒理学会(CST)在北京成功联合举办了第一次DIA-ACT-CST毒理学专题负责人研讨班，此研讨班吸引了来自企业、政府和学术机构的100多名参会者。为期3天的研修班由毒理学领域权威资深专家授课，在日益完善的监管环境下，为与会者提供了深入了解毒理学实验发展与监管要求的机会。该研习班内容包括实际案例研究、致癌性试验午间讨论会及小组讨论，大大增加了授课专家及与会者之间的互动。

该研讨组委会主席由Brock Scientific Consulting公司负责人William J. BROCK博士和中国毒理学会副理事长傅立杰博士共同担任。

这一联合研习班为中国毒理学家及相关专业人员提供了良好的培训机会，研究方案制定、动物种属选择、实验实

施与结果评价、临床病理科及病理学评价。中国毒理学会副理事长傅立杰博士认为：“过去几年中国合同研究组织行业发展很迅速，但是在毒理学实验和安全性研究方面对专业技术人员的国际标准培训却很有限。”

专题负责人培训课程在ACT年会上已经成为常规专题。美国毒理学院院长Carol Auletta说：“这次研习班通过向新的听众成功教授专题负责人培训课程来帮助我们履行我们的使命，认清毒理学全球化发展的趋势，很显然这是一个非常重要的新发展。ACT非常有幸能参与加这个研习班，而且对于与会者高度参与并积极互动感到十分满意。”

DIA-ACT-CST 毒理学专题负 责人研修班， 北京



理解药物临床 研究中的统计 学思维，北京

鉴于2009年5月第一次在上海成功举办了一次“理解药物临床研究中的统计学思维”统计培训班，DIA于2010年11月4-5日在北京又举办了一次相同的培训。这次为期两天的培训吸引了来自企业、政府部门包括国家食品药品监督管理局和学术机构的170多名参会者。

本次培训的会议主席为辉瑞（中国）研究开发有限公司总经理谭凌实博士，谭博士同时也是辉瑞全球研发副总裁，DIA中国区顾问委员会成员之一，在他的组织和其他资深授课专家、DIA志愿者的积极参与和贡献下，使本次培训再次获得圆满成功。志愿者为以下各位：

◆ 黄克欧博士，美国Irving Consulting Group (ICG)统计咨询

询顾问公司总裁，中国第二军医大学医学卫生统计客座教授

- ◆ 曲鹏博士，辉瑞（中国）研究开发有限公司统计部总监
- ◆ 沈志华博士，罗氏全球药品开发中心亚太区生物统计负责人
- ◆ 苏岭博士，诺华制药公司大中华区药品开发部高级副总裁，pACC主席
- ◆ 王武保博士，美国默沙东公司默克研究所生物统计和研究决策科学部亚太区总监，PACC委员
- ◆ 袁维颖博士，强生药物研发亚洲生物统计和临床信息总监

良好的课程设计为与会者提供了实用的、由初级到中级对统计学原理要点的介绍并强调了其在临床研究中的应用。具体的重点放在肿瘤试验和非劣效性/等效性设计上。与会者的反馈非常积极并认为讲演者对统计学知识进行了非常系统精彩的介绍，而且案例研究对于大家在临床试验的设计和分析中理解统计学思维非常有帮助。

(DIA中国办事处)



别了吧，幕后枪手

——如何与专职医学写作人员进行正当和有效的协作

Karen L. Woolley, 博士, (ProScribe)

为什么要对专职医学写作人员有所了解？

有人虽承认科研发表必须遵循道德和学术约束，却无法一貫奉行，这种情况已司空见惯。大约有 $1/3 \sim 2/3$ 的医学研究成果可能仍未见报道，究其因，主要在于没时间写稿；但是，写稿经验和英语写作技巧的不足，也可能给作者造成种种困难。在时间、写作经验和语言能力有限的情况下，研究人员有可能去谋求医学写作人员的协助。尽管专职医学写作人员的合法地位是期刊编辑所认可的，但是论文作者必须了解与写作人员进行协作的正确方式。本文旨在阐述如何与专职医学写作人员进行正当和有效的合作，与此同时，也跟幕后枪手道声再见！

专职医学写作人员与幕后枪手有何区别？

在讲述与写作人员的合作之前，我们必须将专职医学写作人员与幕后枪手区分开来。本文所谈的专职医学写作人员，指的是那些遵守医学写作道德指南的写作人员（表1）。专职医学写作人员在协助原作者的过程中，确保了原作者对文章内容的主导地位，并在论文中声明本人的参与以及劳务费来源。与此相反，幕后枪手们出于愚昧或不可告人的目的，往往试图主导文章的内容，而且不披露本人的参与及其劳务费来源。幕后枪手可导致原作者、期刊和赞助方理所当然却又无谓地遭受媒体关注。

什么人需要专职医学写作人员的协作，原因何在？

需要专职医学写作人员协作的原作者并不单纯属于“某一类人”。据一项有关原作者对医学写作业务的态度调查发现，那些表态可能会借助医学写作业务的原作者中既有新手，也有老手，有男有女，有的在医学写作方面造诣很高，经验丰富，有的则不然。专职医学写作人员应赞助方要求协助原作者写稿。赞助方或为非营利性机构，如学术单位、患者维权团体等；或为营利性机构，如制药公司、生物技术公司和器械公司。据近期的调查报告显示，医学写作辅助业务在国际上名列前茅的专家审稿期刊中所占的比例，对于非厂商资助研究的论文，其所占比例为6%；对于厂商资助研究的论文，其所占比例为10%。随着医学写作人员数量和需求量的日益增加，有机会与专职医学写作人员进行协作的原作者在今后将会越来越多。

原作者之所以决定与专职医学写作人员进行协作，原因很多。据原作者声称，最常见的原因即原稿经过了医学写作人员的修订，可能：(1) 写得更好；(2) 质量更高；(3) 备稿时间更少；(4) 发表的机会更大。尽管尚需更多的直接证据加以确认，但研究表明，医学写作辅助业务可以减少延迟发表现象，并且提高了论文质量。

原作者如何与专职医学写作人员进行正当和有效的协作？

原作者如果要与专职医学写作人员进行正当和有效的协作，可遵循期刊编辑和专职医学写作人员共同制订的指南（表1）。这些指南彼此间有着高度的一致性，均强调了透明操作的重要性。原作者在与专职医学写作人员进行协作时应该奉行如下准则：(1) 声明医学写作人员的参与；(2) 披露相关的劳务费来源。如果写作业务无需支付劳务费，必须明确指出。在开始写稿前，原作者应确认委托的医学写作人员能否遵守这些指南。

幸好，如何正当写稿与如何有效写稿两者的规程是相通的。理想状态下，专职医学写作人员必须遵循一定的标准操作程序（SOP），从而确保写稿的正当性和效率。不同写作人员的SOP可能不同，但都应确保写作人员和原作者在整个写稿过程中的通力合作。每个SOP都要声明原作者对文章中所列主要信息和数据的鉴认职责；其次，SOP还可建议写作人员根据原作者所鉴认的主要信息和数据，拟定一份综合的结构式提纲。这个提纲必须经过原作者的审稿、编辑（必要时）和认同。此外，SOP还应声明，写作人员必须在原作者确定了论文主要信息、数据、意图和顺序后才写出全文初稿。有经验的写作人员能够熟练地将一份经过核定的提纲转化成一篇随时可投寄出去的稿子。写稿过程中有很多花费时间的工作可让写作人员去完成，原作者无须动手。这些工作包括：草拟出一份清晰、简明、可信而合乎语法的正文；制图、制表；对原作者的反馈意见进行跟进和整合；确保稿件符合期刊的各项要求（如字数、格式等）；对网上投稿通常所需的各种文本和图片文档予以定稿。SOP应硬性规定原作者保留最终稿件的审核和投递责任。专职医学写作人员可以帮助原作者有效解决以前在CHEST杂志投稿中长期存在的各种毛病（如文风、图片、格式等问题），还可确保稿件来路的正当性。

阅读各种专家审稿期刊的人应晓得，文章内容和数据的主导者是原作者，而不是医学写作人员。医学期刊和专职医学写作人员应齐心协力，向原作者和读者宣教有关医学写作人员的正当介入方式。CHEST杂志的每月医学写作栏目系列文章，正是杂志编辑与写作人员通力合作，惠泽原作者、最终也惠泽读者的一个完美实例。

小结

原作者在时间、写作经验或英语写作技巧有限的情况下，可以寻求医学写作人员的协助。各医学期刊业已认可了专职医学写作人员的合法地位，问题就看原作者是不是在与专职医学写作人员进行协作，还是去找幕后枪手了。专职医学写作人员遵循着明确的写稿规程，可协助原作者通过正当而有效的方式完成稿件。

表1 医学期刊编辑和医学写作人员共同制订有关医学写作人员介入的披露指南¹⁾

指南出处	医学写作人员介入的披露条款
1. CHEST 杂志的《作者须知》：代笔写作	局外单位或个人、拨款团体或拨款团体所雇佣的个人如果参与了编辑或写作工作，必须予以声明。任何潜在的利益冲突（即额外编辑费用的支付方）也应予以声明。
2. 国际医学期刊编辑委员会 (ICMJE) 制订的《生物医学期刊投稿的统一要求》：科研实施和报告中的伦理事项	所有不适合原作者标准的撰稿人应列入鸣谢部分。举例来说，这其中应该声明某某提供了写作辅助业务。编辑应该要求原作者披露是否接受了写作辅助业务，并指明支付了这种辅助业务的团体。
3. 国际医学编辑学会的规章条例：关于商业公司雇佣的代笔写作业务	医学写作人员属于合法撰稿人其身份及其从属机构应在文稿中予以说明。
4. 制药公司论文发表的管理规范	撰稿的医学写作人员必须予以声明。声明公司在稿件写作过程中的参与工作。
5. 医学写作人员参撰科研论文专责组。美国医学写作者学会关于医学写作人员参撰科研论文的意见书	生物医学协作人员如果参与了稿件的主要写作和编辑工作，应在取得其许可的情况下予以声明，同时还要声明任何相关的业务联系和经济联系。
6. 欧洲医学写作者学会有关医学写作人员参撰专家审稿期刊论文中的角色指引	医学写作人员的参与及其劳务费来源均应予以声明。

¹⁾ 在出版伦理方面还另有很多指南和条款，但本表所列指南可作为原作者与专职医学写作人员合作的实用依据。

(曾广翹 译)

全球药学论坛感谢美国胸科医生学会，以及作为国际最高级别之一的、同行专家互相评阅的呼吸内科方面的杂志——CHEST的编委们 (www.chestjournal.chestpubs.org)，感谢他们允许重新刊登这篇文章。 

(冯茹 译)

DIA网络促进国际学术合作

过去的两年里，鉴于对（临床）骨干科研人员和临床试验员进行教育与培养需求的日益增长，苏岭博士和 Steve Sonstein 作为DIA董事会成员，对如何继续推进临床试验活动的国际化（合作）进行了持久的商讨。尤其在中国，其国内和国际临床试验的数量大大增加，导致训练有素的科研人员十分短缺，特别是临床研究协调员的缺乏尤为明显。一直以来，苏博士致力于诺华与中国合作与发展事业；同时，这么多年里 Steve Sonstein 在东密歇根大学 (Eastern Michigan University) 一直负责临床研究管理项目。在（研究）兴趣相通的基础上，苏博士与北京大学临床研究所 (PUCRI) 进行了交流以探讨能否开办教育合作项目。在2010年5月中国北京举行的DIA会议上，苏博士与 Steve Sonstein, Spring Wang (现就职于Cephalon) 就此合作提议进行了会晤。随后，在北京大学临床研究所 (PUCRI)，苏博士与李博士及其助手对这一新的合作计划（即由药物公司财政和人事部提供赞助，为临床研究员提供培训课程）进行了商讨。在会议结束后，Spring Wang 提议合影留念。

2010年5月，在华盛顿举行的2010年会期间，原美国食品药品监督管理局 (FDA) 教育与培训主管Nancy Smith女士，在董事会休息室中加入了会谈，并表示她十分愿意参与这项在中国举办的教育合作项目。

接下来的几个月里，李博士、Steve Sonstein博士、Nancy Smith博士互发了电子邮件，制定了课程教学大纲。李博士和苏博士为北京和上海本地的演讲者分配了各自应该负责的（教学课程）内容，并且举办了一系列的讲座和企业实践活动中。在企业志愿者的帮助下，李博士和苏博士将英文的课程内容翻译成汉语，以便（英语不流利的）学生能更好地理解学习。在 (Alice Yang) 的领导下，李博士和她的职员在会议中心礼堂举行了宣讲会，为北京大学医学部及附属医院的医护人员

及其他人员提供了学习机会，同时校对、整理了（培训）课程手册。在2010年11月29日至12月3日期间，64名职员参加了东密歇根大学与北京大学临床研究所 (PUCRI) 联合举行的（培养临床研究协调员的）药物研发和临床试验管理课程培训。

在课程培训的一周内，参与培训讲座和讨论的人员还包括李博士、Steve Sonstein博士、Nancy Smith博士、国家食品药品监督管理局药品认证中心的曹彩、美国食品药品监督管理局上海办事处的Byungia Marciante，及来自PCURI、北医三院、辉瑞、赛诺菲-安万特、诺华等其他人员。本次培训还举行了案例学习和角色扮演练习。同时，也从广大的培训者接收到了许多优秀的综述。东密歇根大学医学科学学院的Elizabeth Francis博士也参加了讨论，并希望北京大学和东密歇根大学未来合作能够更加紧密。

通过DIA提供的机会，网络互联和职业互动，使这种教育尝试得以概念化，按计划进行并最终得以实施。在学习过程中，DIA中国区总监蔡伊志博士参加了宴会。由于DIA组织在中国还在继续壮大，因此也会被中国临床研究机构的许多新成员渐渐地了解和认识。 

(程成军 译)



作为DIA会员，可享有多样化的优惠

作为DIA会员，可享有多样化的优惠，其包括：DIA会议和培训的折扣注册费。DIA在全球举办的多项会议（如中国年会，日本年会，印度年会，北美年会，欧洲年会）及其数百场研讨会，专题论坛，学科技术与管理方面的培训及认证，网络教育及信息交流，在线学习及探讨。

其它会员优惠项目包括：

- 免费收悉信息资源 (WWW.DIAHOME.ORG)
- 学术性月刊《DRUG INFORMATION JOURNAL》
- 双月刊《GLOBAL FORUM》
- 中文版季刊《全球药讯》
- 电子出版物：美国及全球法规事务摘要及最新动向《DIA DISPATCH》，《DIA GLOBAL REGULATORY ACTIVITY DIGEST》
- 每日实时电子快讯《DIA DAILY》
- 为DIA会员特设的专业同行(SIACS) 交流互动平台：DIA CONNEX
- 登录DIA的在线职业中心 (DIA CAREER CENTER)：拓展职业发展，提高专业及管理领导能力，成为会议主持者或讲者，在DIA杂志上发表文献或为编委
- 业内服务机构名录信息：CONTRACT SERVICE ORGANIZATION DIRECTORY
- 在线培训，学习：DIA WEBINARS



US-China Food and Drug Law Conference
2011年6月13-14日，中国，北京
www.fdl.org/china



中国实效研究和循证医学高峰会议
China Outcomes Research and Evidence Based Medicine (CORE) Summit
2011年3月18-19日，上海国际会议中心，上海浦东
(www.CORESUMMIT.org)

Oracle Health Sciences
Innovation Forum
Connect. Collaborate. Cure.

March 9, 2011
Beijing



ORACLE®
HEALTH SCIENCES

此次论坛聚集了国内外医疗行业的精英，他们来自医院、政府监管部门、医疗机构、生物技术、医疗设备和制药公司。甲骨文医疗卫生与生命科学创新论坛即将在北京召开！

这次论坛由两大主题组成：医疗卫生和生命科学
将会有两个分会场同时进行两大主题的讨论

此次论坛为国内的甲骨文医疗卫生与生命科学两个领域的客户和合作伙伴 提供了一个充分交流的平台。

欢迎大家共同探讨在日益发展的新形势下如何抓住机遇，应对挑战。您将在这里了解到最新的动态：

- 包括电子医疗、电子病例、以最低成本实现的以病人为中心的高质量的个性化医疗方案；
- 更好的整合和利用来自与临床有关的、业务运营及财务等方面的数据，提高临床研究水平、医药安全和医疗质量，简化业务流程，提高效率

精彩的主题演讲和小组讨论环节将集中介绍医疗和生命科学组织的负责人是如何解决以下问题提高其业务能力的：

- 行业内部业务连接和跨行业业务的连接
- 协作整个行业生态系统，实现卓越运营
- 开发促进整个行业深刻变化的治疗方法和药物

您将有机会：与众多行业内高端人士沟通交流，建立广泛的联系；学习国际上先进的业务经验，探讨如何利用成熟的IT解决方案-以甲骨文医疗卫生与生命科学解决方案为例助您实现事业与企业的变革。机会不容错过！

立即免费注册会议：<https://secure.lenos.com/lenos/emp/OracleHealthSciencesBeijing/areg.htm.asp>



2011年中国药学会推评奖项

关于推荐“2011年度中国药学发展奖创新药物奖”候选人的通知

中国药学发展奖是国家科技部首批批准的由社会力量设立的奖励人物的全国性医药学奖项，是为促进我国药学事业发展，鼓励自主创新、攀登科学技术高峰，激励药物创新研究、技术开发、成果商品化和产业化，赶超世界先进水平而设立。2011年度中国药学发展奖创新药物奖由中国药学会和中国药学发展奖奖励工作委员会联合主办。中国药学发展奖已成功举办了9届，被推荐候选人达564人，获奖人数148人，其中院士15人。由于获奖者层次高，历次颁奖大会在北京人民大会堂、钓鱼台国宾馆等处举行。全国人大常委会副委员长桑国卫，以及周光召、蒋正华、何鲁丽、顾秀莲、朱光亚、卢嘉锡等前国家领导人先后多次出席颁奖大会，为获奖者颁奖并作重要讲话。国家食品药品监督管理局邵明立局长，国家科学技术奖励办公室陈传宏主任等领导也多次到会为获奖者颁奖，使参会代表深受鼓舞，在药学界反响很大。中央电视台、国内三大医药报刊和科技日报也跟踪及时作了报道，为医药学者所瞩目。

申报截止日期（2011年4月15日）。

关于推荐2011年中国药学会科学技术奖的通知

中国药学会科学技术奖是2005年7月经国家科学技术部批准设立的我国药学领域的科学技术奖，每年评选一次，2006年至2010年已经五次颁奖。2011年中国药学会将从获得奖励项目中，推荐国家科技奖励项目。

申报截止日期（2011年4月30日）。

关于推荐第14届中国药学会-施维雅青年药物化学奖和专项研究资助项目的通知

中国药学会-施维雅青年药物化学奖和专项研究资助项目是由中国药学会与法国施维雅研究院共同设立，每年评选一次，旨在鼓励我国优秀青年药物化学工作者立足于国内，致力于新药研究。设奖十多年来，有力推动了优秀青年药物化学工作者的健康成长和科学发展。2011年第14届奖项推荐评选工作已经开始。

申报截止日期（2011年4月30日）。

关于推荐2011年中国药学会-石药集团青年药剂学奖的通知

中国药学会-石药集团青年药剂学奖是中国药学会与石药集团共同设立的青年药剂学奖，旨在奖励中国优秀青年药剂学工作者，致力于创新药物制剂研究。该奖项面向全国，从2009年起每年评选一次，每次奖励6名从事创新药物制剂研究的青年学者，同时颁发获奖证书。

申报截止日期（2011年4月30日）。

关于推荐2011年中国药学会-赛诺菲安万特青年生物药物奖的通知

中国药学会-赛诺菲安万特青年生物药物奖是中国药学会与赛诺菲-安万特公司共同设立的青年生物药物奖，旨在奖励中国优秀青年生物药物工作者，致力于生物药物新药研究。该奖项面向全国，从2009年起每年评选一次，每次奖励8名从事生物药物研究的青年学者，同时颁发获奖证书。

申报截止日期（2011年4月30日）。

以上详情请登录中国药学会网站 (<http://www.cpa.org.cn>) 查询。

欲了解更多会议请访问中国药学会网站

www.cpa.org.cn



2011年中国药学会一类学术活动计划

- **2011年中国药学大会暨第11届中国药师周**
地点待定 2011年10月或11月
- **药学学科发展报告发布会暨学科发展前沿研讨会**
北京 2011年5月
- **第一届全国医药产业链低碳技术研讨会**
北京 2011年5月或6月
- **第八届全国生化与生物技术药物学术年会**
台州 2011年7月
- **第二届中国药物政策与医院药学论坛**
北京 2011年9月
- **第五届国际药物制剂论坛暨2011年中国药物制剂大会**
浙江东阳 2011年10月
- **2011年中药注射剂研究与使用论坛**
地点待定 2011年7~9月
- **2011年医药创新与发展论坛**
地点待定 2011年10月
- **第六届肉苁蓉暨沙生药用植物学术研讨会**
内蒙古阿拉善 2011年