



药理学新论丛书

临床药理学新论

◎ 主编 魏伟



人民卫生出版社



药 理 学 新 论 丛 书

临床药理学新论

◎ 主 编 魏 伟

◎ 编 委 (按姓氏笔画排列)

李一石 苏炳华 凌树森 曹立亚
黄 民 梁德荣 曾繁典 魏 伟



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学新论/魏伟主编. —北京:人民卫生出版社, 2004. 4

(药理学新论丛书)

ISBN 7-117-06059-X

I. 临… II. 魏… III. 临床医学:药理学
IV. R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 019938 号

药 理 学 新 论 丛 书

临床药理学新论

主 编: 魏 伟

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 15

字 数: 330 千字

版 次: 2004 年 5 月第 1 版 2004 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06059-X/R·6060

定 价: 26.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

编者名单

(按章节顺序)

- | | |
|-----|-----------------|
| 魏 伟 | 安徽医科大学临床药理研究所 |
| 张玲玲 | 安徽医科大学临床药理研究所 |
| 徐叔云 | 安徽医科大学临床药理研究所 |
| 曾繁典 | 华中科技大学同济医学院 |
| 苏炳华 | 上海第二医科大学生物统计教研室 |
| 黄 民 | 中山大学药学院临床药理研究所 |
| 张建萍 | 中山大学药学院临床药理研究所 |
| 凌树森 | 南京军区总医院临床药理科 |
| 蔡卫民 | 南京军区总医院临床药理科 |
| 陈 冰 | 南京军区总医院临床药理科 |
| 曹立亚 | 国家食品药品监督管理局 |
| 陈易新 | 国家食品药品监督管理局 |
| 沈玉先 | 安徽医科大学临床药理研究所 |
| 梁德荣 | 四川大学华西医院 |
| 苗 佳 | 四川大学华西医院 |
| 李一石 | 中国医学科学院阜外医院 |

《药理学新论丛书》编委会

主任委员 张洪泉

副主任委员 卞如濂 朱兴族

委员 (以姓氏笔画为序)

卞如濂	李晓玉	李俊	朱兴族
孙瑞元	张永祥	张洪泉	罗质璞
郑青山	胥彬	顾振纶	唐法娣
戴德哉	魏伟		

《药理学新论丛书》编写说明

药理学在医学与药学发展中起着重要作用,与人类社会的实际需要有着紧密的联系。人们对药理学重要作用的认识越来越深刻,无论药学,还是基础医学、临床医学,都越来越需要药理学。药品研制单位开发新药需要药理学;临床医生提高医疗水平,正确用药需要药理学;药品监督管理部门加强药品管理需要药理学;各方面的迫切需要赋予了药理学旺盛的生命力与迅猛发展的动力。近年来,药理学的进展很快,不论理论研究还是新药研究、临床用药研究等都有很大的进步,每年都有大量新的理论、新的知识出现。为了及时反映药理学方面这些新的理论和知识,多年来我们就有编撰《药理学新论丛书》的愿望,将药理学各分支的进展情况汇集成册,献给药理学同道与临床学科关心药理学进展的同志作为参考,帮助大家了解药理学发展的前沿与趋势。经过组织与协商,我们邀请了国内多年从事药理学研究的老、中、青专家,组成了《药理学新论丛书》编委会,经过 2003 年一年的努力,完成了九个分册的编写任务,具体品种书目如下:

- | | | |
|-------------|---------|----|
| 1. 肿瘤药理学新论 | 胥 彬 | 主编 |
| 2. 免疫药理学新论 | 李晓玉 李 俊 | 主编 |
| 3. 心血管药理学新论 | 顾振纶 戴德哉 | 主编 |
| 4. 数学药理学新论 | 孙瑞元 郑青山 | 主编 |

5. 临床药理学新论	魏 伟	主编
6. 中药药理学新论	张永祥	主编
7. 神经药理学新论	朱兴族 罗质璞	主编
8. 抗衰老药理学新论	张洪泉	主编
9. 呼吸药理学新论	卞如濂 唐法娣	主编

我们衷心希望《丛书》的出版会带给读者新的理论、新的知识、新的讯息。并请提出宝贵意见。本《丛书》的出版工作得到了人民卫生出版社药学分社的大力支持和帮助,为此表示衷心感谢。

张洪泉 卞如濂 朱兴族

二〇〇四年三月

序

近几十年来,临床药理学事业在广大研究者的共同努力下得以较迅速发展,我们也欣喜的看到,我国的临床药理学研究亦从起步、发展到近些年来走上科学、规范和蓬勃健康之路,一批重要成果涌现出来,一批人才茁壮成长,承担着承上启下的重任,正在成为我国临床药理学研究的栋梁。

临床药理学是以药理学与临床医学研究为基础,重点研究和阐述药物的临床药动学、临床药效学、药物的不良反应及相互作用的规律等,其主要任务是通过临床药理学研究,对新药的有效性、安全性做出科学评价;通过血药浓度监测,对临床给药方案做出合理调整;通过药物不良反应监察,对临床用药安全做出提示等。临床药理学的深入研究与发展对于医疗质量的提高、新药的研发、药品管理等均起着十分重要的作用。

我国新药的规范化临床药理研究工作虽然起步较晚,但进展较迅速,尤其是国家药政管理部门组织各方面专家制定了一系列相关法规、文件和指导原则等,特别是药物临床试验质量管理规范,这些有关新药临床药理研究的文件和原则加快了我国新药临床研究与国际接轨的步伐,无论是在新药临床研究的方案设计、数据统计、血药浓度监测等方面,还是在伦理学方面均逐步规范化和科学性。

《临床药理学新论》一书的作者主要是中国药理学学会临床

药理专业委员会的成员,他们多年来积极从事临床药理学的研究工作,在临床药理学的不同方面均有丰富的研究经验和体会。该书从多个侧面介绍了临床药理学研究的主要内容和进展,包括新药的临床研究与设计要求、药物临床试验质量管理规范及其在中国的实施、药品临床试验数据处理和统计分析、临床药物代谢动力学研究的要求、临床药物监测应用及评价、我国上市后药品不良反应监测、临床免疫检测方法、抗菌药物的临床研究和心血管系统疾病的药物治疗研究等,相信该书的出版能够起到抛砖引玉的作用,也希望广大有志于临床药理学研究的工作者在实践中不断学习和充实自己,不断借鉴和总结先进经验,勇于拼搏,敢于创新,共同为促进临床药理学事业的发展而努力奋斗。

借《临床药理学新论》出版之际,祝愿我国临床药理学事业百尺竿头更上一层楼!

安徽医科大学名誉校长

中国药理学学会临床药理专业委员会主任委员

徐叔云

2004年1月1日

目 录

第 1 章	魏 伟 张玲玲 徐叔云	
新药的临床研究设计要求		1
第 1 节	新药临床研究的概念和实施 GCP 的意义	2
第 2 节	新药的临床试验与设计	2
第 3 节	新药临床试验分期	15
第 4 节	新药的生物等效性试验与设计	41
第 2 章	曾繁典	
药物临床试验质量管理规范及其在中国的实施		50
第 1 节	GCP 的形成与发展	50
第 2 节	中国药物临床试验管理规范概要	54
第 3 节	我国实施 GCP 目前存在的若干问题	68
第 4 节	实施 GCP 的重要意义	70
第 3 章	苏炳华	
药品临床试验数据处理和统计分析		72
第 1 节	临床试验生物统计学工作要求	72
第 2 节	病例报告表	76

第3节	数据管理	86
第4节	盲态核查	93
第5节	统计分析计划书	110
第6节	统计分析报告	128

第4章

黄 民 张建萍

临床药代动力学研究的要求	130
第1节 新药Ⅰ期临床试验药代动力学研究及人体生物利用度及生物等效性研究	131
第2节 新药Ⅱ期和Ⅲ期临床试验的药代动力学研究	161

第5章

凌树森 蔡卫民 陈 冰

临床治疗药物监测的应用与评价	173
第1节 治疗药物监测工作及其应用	173
第2节 群体药动学及其在TDM中应用	185
第3节 药动-药效学结合模型研究	191
第4节 药物对映体的药动-药效学研究	200
第5节 遗传药理学与治疗药物监测	206
第6节 游离药物在合理用药中的研究	217
第7节 治疗药物监测质量控制	219

第6章

曹立亚 陈易新

我国上市后药品不良反应监测	224
---------------	-----

第1节 概述	224
第2节 我国药品不良反应监测	234
第7章	沈玉先 魏 伟 徐叔云
临床免疫检测与评价	243
第1节 免疫细胞功能测定	243
第2节 体液免疫功能测定	271
第3节 免疫复合物测定	282
第4节 补体测定	286
第5节 细胞因子测定	290
第8章	梁德荣 苗 佳
抗菌药物的临床研究	320
第1节 头孢菌素类抗生素	321
第2节 新的 β 内酰胺类抗生素	328
第3节 新大环内酯类抗生素	336
第4节 抗耐药革兰阳性菌药物	346
第5节 喹诺酮类抗菌药物研究进展	350
第6节 抗深部真菌病药物	356
第9章	李一石
心血管系统疾病的药物治疗研究	364
第1节 急性冠状动脉综合症的抗栓治疗	364

第2节	抗心肌缺血药物治疗	376
第3节	抗心律失常药物治疗	388
第4节	高血压的药物治疗	403
第5节	调脂药物在心血管疾病中的应用	431
第6节	慢性心力衰竭的药物治疗	439

第1章

新药的临床研究设计要求

摘 要

新药临床研究是新药在人体进行的安全性及疗效的评价,是指任何在人体(病人或健康志愿者)进行的新药系统研究,以证实或揭示试验用新药的作用及不良反应等。新药的临床研究包括新药的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期临床试验和新药生物等效性试验,是新药研究过程中最重要的环节之一。新药临床试验的主要目的是确定新药的安全有效性,为国家食品药品监督管理局批准新药生产提供科学依据。新药的临床试验必须遵守药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)原则,必须有科学的设计和严格的质量控制,以保证新药临床试验的合理性、科学性和可靠性。新药的生物等效性试验包括生物利用度试验和随机双盲对照的临床试验。生物利用度(bioavailability)是指药物吸收入血液循环的程度和速率。药物的吸收程度或吸收量可以通过测定给药后的血浆药物浓度-时间曲线下面积(AUC)来估算,不管曲线下的形状如何,曲线下的面积越大,表示吸收越完全,药物的吸收速率通常可由测定用药后所能达到的最高血药浓度(峰浓度, $C_{\max}$)及达到最高血药浓度的时间(峰时间, $T_{\max}$)来评价。AUC、 $C_{\max}$ 和 $T_{\max}$ 三个动力学参数构成了生物利用度、生物等

效性评价最重要的指标。本章将对新药临床研究的设计原则和质量控制要求等方面加以叙述。

第1节 新药临床研究的概念 和实施 GCP 的意义

新药临床研究是新药在人体进行的安全性及疗效的评价,是指任何在人体(病人或健康志愿者)进行的新药系统研究,以证实或揭示试验用新药的作用及不良反应等,目的是确定试验用新药的疗效与安全性。

新药临床试验应遵循 GCP。GCP 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。制定 GCP 的目的在于保证临床试验过程的规范,结果科学可靠,保护受试者的权益并保障其安全,因此新药临床试验应遵循 GCP 的原则,这是新药临床试验过程规范的重要保证。GCP 总则规定: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 GCP 规范执行;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》,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。因此,应充分认识到实施 GCP 的重要性和必要性。

第2节 新药的临床试验与设计

一、临床试验前的准备与必要条件

临床试验前的准备与必要条件内容详见第2章(药物临床试验质量管理规范及其在中国的实施)。

二、受试者的权益保障

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。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:①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;②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;③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;④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;⑤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。

经充分和详细解释试验的情况后获得知情同意书:①由受试者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;②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,则这些受试者也可以进入试验,同时应经其法定监护人同意并签名及注明日期;③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;④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;⑤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。

下面是一药物治疗类风湿关节炎的Ⅱ期临床试验知情同意书样稿,供参考:

药物临床试验知情同意书(样稿)

临床试验药品名称(包括类别):×××(化学药品一类)

临床试验批准部门及文号：国家食品药品监督管理局，批准文
号：

申办单位:×××生物医学工程研究所

临床负责单位: ×××国家药品临床试验基地

试验药品的适应证:类风湿关节炎(RA)

临床试验目的:比较研究×××及阳性对照药×××对 RA
的疗效和不良反应

试验过程:患者经检查符合受试者条件入选后,要严格按医嘱规则服药并配合医生做疗效观察和记录,配合医生完成规定的临床检查项目(整个试验过程中共n次检查)

试验期限: 疗程 n 个月

试验药物的研究综述(文献报道及研究简况):
