



药物临床试验质量管理规范丛书

药物早期临床试验

EARLY PHASE CLINICAL TRIAL FOR DRUG

主编 王兴河

药物临床试验质量管理规范
Good Clinical Practice
药物临床试验质量管理规范
Good Clinical Practice
药物临床试验质量管理规范
Good Clinical Practice
药物临床试验质量管理规范

北京科学技术出版社



药物临床试验质量管理规范丛书

药物早期临床试验

EARLY PHASE CLINICAL TRIAL FOR DRUG

主编 王兴河



图书在版编目 (CIP) 数据

药物早期临床试验 / 王兴河主编. —北京: 北京科学技术出版社, 2018.8

(药物临床试验质量管理规范丛书)

ISBN 978-7-5304-9447-9

I . ①药… II . ①王… III . ①临床药学—药效试验—技术培训—教材
IV . ① R969.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 023757 号

药物早期临床试验

主 编: 王兴河

责任编辑: 严 丹 宋玉涛

责任校对: 贾 荣

责任印制: 李 茗

封面设计: 异一设计

版式设计: 天露霖文化

出 版 人: 曾庆宇

出版发行: 北京科学技术出版社

社 址: 北京西直门南大街16号

邮政编码: 100035

电话传真: 0086-10-66135495 (总编室)

0086-10-66113227 (发行部) 0086-10-66161952 (发行部传真)

电子信箱: bjkj@bjkjpress.com

网 址: www.bkydw.cn

经 销: 新华书店

印 刷: 三河市国新印装有限公司

开 本: 720mm × 1000mm 1/16

字 数: 260千字

印 张: 16.5

版 次: 2018年8月第1版

印 次: 2018年8月第1次印刷

ISBN 978-7-5304-9447-9 / R · 2465

定 价 : 88.00 元



京科版图书, 版权所有, 侵权必究。

京科版图书, 印装差错, 负责退换。

药物临床试验质量管理规范丛书

丛书主编 孙力光

丛书编委 (以姓氏笔画为序)

王 进 首都医科大学附属北京世纪坛医院

王 彦 首都医科大学附属北京中医医院

王少华 中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟

王兴河 首都医科大学附属北京世纪坛医院

王来新 重庆迪纳利医药科技有限责任公司

王美霞 首都医科大学附属北京佑安医院

王淑民 首都医科大学附属北京同仁医院

白彩珍 首都医科大学附属北京天坛医院

曲恒燕 中国人民解放军第三〇七医院

刘 真 首都医科大学附属北京妇产医院

刘文芳 首都医科大学附属北京安贞医院

江 旻 北京大学肿瘤医院

孙力光 首都医科大学

肖 爽 首都医科大学附属北京中医医院

吴 伟 首都医科大学附属北京安贞医院

宋茂民 首都医科大学附属北京天坛医院

张 黎 中国人民解放军海军军医大学

林 阳 首都医科大学附属北京安贞医院

赵志刚 首都医科大学附属北京天坛医院

赵秀丽 首都医科大学附属北京同仁医院

曹 彩 国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心

程金莲 首都医科大学附属北京中医医院

Simbab le Marin 中国医药生物技术协会

丛书统筹 齐 娜 首都医科大学

郜 文 首都医科大学

《药物早期临床试验》

编者名单

主 编 王兴河

副主编 王 进 曲恒燕

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 进 王 欣 王 瑜 王 静

王兴河 王泽娟 曲恒燕 刘 英

刘 晨 刘晓娜 李媛媛 李新霞

汪 芳 陈 刚 梁宇光 董瑞华

程龙妹 雷春璞 漆 璐 魏敏吉

丛书前言

药物临床试验质量管理规范（GCP）是药物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，真实、规范、完整的临床试验，是药品安全性和有效性的源头保障。

2015年7月起，原国家食品药品监督管理总局对药物临床试验数据进行了两批大范围核查和技术审评，这两批核查被称为“史上最严”临床试验数据核查。核查中发现，除数据真实性问题，很多药物临床试验的规范性和完整性也存在重大隐患，主要问题包括：部分临床数据缺失，导致无法判断药物有效性和安全性；违反GCP规定，如试验药品管理混乱、违背试验方案操作、生物样本分析不科学、方法学评价与样品检测交叉等。针对上述问题，原国家食品药品监督管理总局表示将以临床试验管理的薄弱环节和核查中发现的突出问题为切入点，全面开展临床试验相关培训工作，落实GCP相关规定，从源头上确保药品研发数据科学、真实、可靠。

原国家食品药品监督管理总局于2017年加入国际人用药品注册技术协调会（the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH），2018年当选为ICH管理委员会成员。这意味着我国正在按照国际最高标准研发新药，探索适应我国国情、符合国际通行规则、高效运行的药物临床试验管理和评价技术新模式，提高创新药临床试验伦理审查能力和审查效率，培育国际水准的临床研究队伍和领军人物，深入研究临床医疗、临床研究与临床试验数据，推进临床医学成果转化，使优秀的医学科研成果尽早应用于人类的疾病预防和治疗。

近年来，国家行政主管部门、开展药物临床试验的医院、部分科研院所和部分企业分别开展过大量GCP培训，但截至目前，国内尚没有一套权威的、成体系的GCP丛书，这对GCP培训的规范化、制度化以及培训质量的提升都是不利的。

为此，首都医科大学组织有关专家编写药物临床试验质量管理规范丛书，编

者均是工作在临床试验一线的临床试验研究者和管理经验丰富的中青年专家，大部分编者参与了我国 1998—2018 年国家药品监督管理史上的几次药品检查专项行动。他们从各自工作实践的角度审视、思考、总结并编撰了 6 个分册，分别从 GCP 政策法规、GCP 项目运行管理、GCP 伦理、早期临床试验、II ~ IV 期临床试验、生物样本分析等几个方面进行阐述，内容涵盖药物临床试验各方面的理论知识及操作技术，具有很强的实用性，可使受训者对药物临床试验的实施、管理及相关法规有全面透彻的了解。

本丛书也可供临床各专业医护人员、对药物临床试验感兴趣的药学人员和相关专业人员、医药院校学生、药物临床试验的管理者、临床试验产业链上的工作人员和稽查人员等阅读参考。

由于本丛书的编撰正处于 2015—2018 年国家药品监督管理提速改革时期，GCP 的相关知识和编者的认识也在不断发展和改变，书中难免出现错漏不足，敬请读者批评指正！

前 言

近几年来，随着国家对新药研发的政策引导不断深入和企业对新药研发的投入力度逐步加大，我国的新药研发领域发展迅猛。在这样新的形势下，需要做的药物临床试验数量急剧增加，人们对临床试验的研究也更加重视，尤其是对早期临床试验研究的重视程度迅速加大。各跨国制药公司为了节省资金和提高效率，纷纷加大了对早期临床试验的投入力度，以便及早发现问题并尽早反馈给研发者，为后续试验的成功打下坚实的基础。

目前国际上对药物早期临床试验定义的范畴已逐渐扩大，由过去仅限于 I 期临床试验，到现在已延伸至从 0 期临床试验、I 期临床试验、加强 I 期试验到 II a 期试验的范畴。与此同时，新型生物药、大分子靶向性药物等新型药物的加入，大大改变了传统的给药途径，对传统的临床试验研究提出了新的挑战，特别是在试验设计方面，加入计算机辅助的适应性设计、定量药理学、生物标志物、微剂量的临床试验和同位素标记药物试验设计等新的技术应用，使得 I 期临床试验研究的内容和结果也随之发生了改变。可以预见在未来的几年中，I 期临床试验将是一个大 I 期的概念，即早期临床试验，可以涵盖初步疗效评价的一部分内容，其重要性将有大幅度的提升，可以大大减少 II 期临床试验的工作量，或直接进入 III 期临床试验，从而极大地缩短临床试验的时间，为广大患者尽早应用上疗效好的新药创造了可能。

为此我们编写了本书，本书比较系统完整地涵盖了药物早期临床试验方面的各个环节和关键性新技术等内容，希望本书的出版面世能对愿意从事临床试验研究的广大工作者起到积极的帮助作用。在此一并对参与本书编写工作的北京大学临床药理研究所、中国人民解放军第三〇七医院、北京医院和首都医科大学附属北京世纪坛医院的所有编著者表示真挚的感谢！

C 目 录

CONTENTS

第一章 总论 /1

第一节 药物临床试验的开始与发展 /3

第二节 药物临床试验的概念 /6

第二章 临床前研究 /13

第一节 主要药效学研究 /15

第二节 一般药理学研究 /17

第三节 急性毒性试验 /19

第四节 长期毒性试验 /21

第五节 刺激性、过敏性、溶血性和依赖性研究 /23

第六节 遗传毒性研究 /26

第七节 生殖毒性试验 /28

第八节 致癌试验 /30

第九节 非临床药物代谢动力学研究 /31

第三章 早期临床试验的伦理学 /35

第一节 伦理学相关知识 /37

第二节 伦理审查 /42

第四章 0 期临床试验 /49

第一节 概论 /51

第二节 0 期临床试验的产生基础、概念、意义、挑战 /53

- 第三节 探索性的 IND- 微剂量研究药物代谢动力学
或影像临床研究的利与弊 /55
- 第四节 0 期临床试验或探索性临床研究类型 (研究内容) /56
- 第五节 0 期临床试验对毒理学的要求 /59
- 第六节 0 期临床试验与传统的 I 期临床试验的区别 /60
- 第七节 0 期临床试验的检测方法 /62
- 第八节 哪类药物适合 0 期临床试验 /66
- 第九节 0 期临床试验的优势与不足 /68
- 第十节 0 期临床试验的展望 /70

第五章 I 期临床试验 /75

- 第一节 首次人体临床试验 /77
- 第二节 耐受性试验 /91
- 第三节 临床药物代谢动力学研究 /99
- 第四节 药代 / 药效试验 /107
- 第五节 生物利用度和生物等效性试验 /124
- 第六节 物料平衡研究 /145
- 第七节 药物相互作用试验设计 /149

第六章 小分子药物早期临床试验药物代谢动力学分析 /153

- 第一节 临床前药物代谢动力学研究 /155
- 第二节 临床药物代谢动力学研究 /160
- 第三节 分析方法和分析方法的验证 /167

第七章 早期临床试验的质量保证 /177

- 第一节 质量控制 /179
- 第二节 监查 /183
- 第三节 稽查 /185

第四节 视察 /189

第八章 早期临床试验的规范化护理 /193

第一节 早期临床试验研究中护士的角色和职责 /195

第二节 早期临床试验项目管理流程中护士的工作规范 /1197

第三节 早期临床试验研究中护士的技术操作规范 /204

第四节 早期临床试验项目中研究护士任务的工作流程 /207

第九章 各类药物的早期临床试验 /217

第一节 抗肿瘤药物 /219

第二节 免疫制剂 /227

第三节 一般化学药物 /236

第一章

总 论



第一节 药物临床试验的开始与发展

一、药物临床试验的发展史

历史上有明确记录的第一个临床试验（clinical trial），是由英国皇家海军外科医师詹姆斯·林德（James Lind）完成的。他是利用柑橘类水果和新鲜蔬菜治疗和预防维生素 C 缺乏症的第一人。1747 年，詹姆斯·林德在船上做了一个试验，他让出现维生素 C 缺乏症的一部分船员每天吃橘子和柠檬，而其他的船员喝苹果酒和醋。通过试验他发现吃橘子和柠檬的人维生素 C 缺乏症症状好转，其他人则病情依然。詹姆斯·林德通过上述试验证明了柠檬用于预防维生素 C 缺乏症的有效性，他的试验被视为第一个对照临床试验。在 1753 年出版的《坏血病大全》中，詹姆斯·林德发表了他的试验结果。

在此之后的 1863 年，临床试验中出现了安慰剂；1923 年首次出现了随机临床试验的思想。至 1948 年，这个领域发生了一个里程碑式的事件，英国医学研究理事会发表了第一个随机临床试验，并确立了链霉素治疗结核病的疗效。

在二战期间，纳粹分子逼迫大量的犹太人参加不人道的人体试验，包括压力、缺氧、冷冻和在儿童身上进行的创伤和烧伤试验。为了防止以后再次出现这种残忍暴力的试验，纽伦堡国际军事法庭于 1946 年颁布了《纽伦堡法典》。在这部法典中第一次提出了知情同意的概念，这也是第一部规范人体研究的伦理方面的法规。1964 年在芬兰由世界医学协会整理发布的文件《赫尔辛基宣言》则是现代医学伦理学的基石。当第一次提出《赫尔辛基宣言》的时候，人们认为在临床研究方面已经可以彻底解决受试者的安全问题，渐渐地临床试验的安全性放松

了警惕。然而，在 20 世纪 60 年代和 70 年代期间，发生了三次大的事件：如给患有智力发育迟缓的儿童接种了肝炎病毒以观察疾病的进程和发现可以保护人们免患疾病的方法；再如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；以及塔斯基吉梅毒实验（Tuskegee 实验），该实验中 1930—1970 年间阿拉巴马的一组黑人患了梅毒后多年未予以治疗，以此观察梅毒的自然病程。这些事件最终使得美国食品和药物管理局（FDA）在 1977 年颁布了《美国联邦管理法典》，它们适用于在美国进行的所有临床研究。这个法规提出了一个新的概念，即临床试验质量管理规范的概念，它不仅包括了研究的伦理方面的考虑，也提出了高质量数据的概念，以保证研究结果可靠。为了促进世界各国临床试验规范化发展，1996 年在日本召开的人用药品注册技术要求国际协调会议（ICH）制定出了第 1 个 ICH 文件，这个文件不仅将美国、欧洲国家和日本的法规结合在一起，也将北欧国家、澳大利亚、加拿大和世界卫生组织（WHO）的规范包含在内。ICH 文件是全球性的临床试验指导原则。在规范化法规的指导下，临床试验既保护了受试者的安全，又科学地证明了新药的有效。

二、我国药物临床试验的发展现状

我国规范化临床试验起步相对较晚，从 20 世纪 90 年代开始，我国药物临床试验项目剧增。1998 年 3 月 2 日，我国《药品临床试验管理规范》（试行）出台，并于 1999 年 9 月 1 日正式实施，又于 2003 年 9 月 1 日重新颁布并改名为《药物临床试验质量管理规范》（GCP）。我国《药品临床试验质量管理规范》的制定，也参照了 WHO 和 ICH 的临床试验指导原则，其中各项要求基本实现与国际接轨。2015 年 7 月 22 日，国家食品药品监督管理总局（CFDA）下发了 117 号文件，由此拉开了我国药物临床试验数据自查核查工作的序幕。此后，国家陆续出台了一系列的相关文件，这一系列文件和规范的颁布，体现了我国卫生行政部门对早期临床试验的高度重视，这必将促进我国药物早期临床试验尽快达到国际水平，推动我国的新药研发事业走向世界。

我国的药物临床试验经过多年的发展，在申办者、研究机构、研究合同组织（CRO）和 CFDA 监管部门的共同努力下，在科学性和规范性上有了很大的进步，整体水平有了明显的提高。但是与国际上药物临床试验的先进水平和发展势头相比，我国药物临床试验整体水平还显得有些落后，主要体现在临床试验设计水平

不高、数据不完整、数据不能溯源、国际多边不能认可等方面。特别是对早期临床试验的重视程度不够，存在研究内容相对简单、研究方案不尽合理、研究者经验相对较少、研究质量粗糙以及人才与经验匮乏、设备设施不完善等不足。以上这些都是亟待解决的问题，因此，需要申办者、主要研究者和 CRO 共同努力，协作加强药物临床试验的自身建设，努力做到临床试验科学规范、数据真实可靠、国际多边认可，以全面提高我国药物临床试验的整体水平。

三、临床试验是推动人类健康事业向前发展的重要手段

对于每一种新药的上市，不管经过多少体外和动物实验，最终依然需要在人体进行临床试验才能最终确定药物的疗效和安全性。只有严格遵循药物临床试验质量管理规范（GCP），才能保证药物临床试验过程规范、结果科学可靠，并且充分保护受试者的安全和权益。药物临床试验根据最新的分期趋势包括以下几个部分：0 期、I 期、II a 期、II b 期、III a 期、III b 期、IV 期和生物等效临床试验。本书重点阐述的内容是新药早期临床试验，包括 0 期、I 期、II a 期和生物等效临床试验部分。

（王兴河）

第二节 药物临床试验的概念

药物临床试验是确证新药安全性和有效性必不可少的步骤。药物临床试验是指任何在人体（患者或健康受试者）进行的药物的系统性研究，用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。药物临床试验一般分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期临床试验，药物生物等效性试验和人体生物利用度试验，以及近年来刚刚开展的0期临床试验。无论怎样，所有的药物临床试验必须遵循以下三项基本原则：伦理道德原则、科学性原则、GCP与现行法律法规。新药的临床研究非常重要，不但要做新药药效的评价，而且还要做药物安全性方面的评价。因在临床前的体外试验、动物实验与真实的在人体上进行的临床试验存在明显的不同，故在动物身上的反应和在人体上的反应有所不同，在动物及人体上的毒性反应亦有所不同。可以说，无论从安全性和有效性，还是从资金投入上讲，早期临床试验都非常重要，特别是首次人体试验，有许多未知的东西需要我们去观察、去发现、去思考、去探索，因此，尽可能地通过早期临床试验少量受试者的试验结果，分析出试验药物的基本安全、疗效和药物代谢动力学特征，才能为后续该药物被批准上市、服务于患者提供坚实基础和证据。一个新药的确定，最终还是需要依靠人体试验结果来判断。所以，临床试验必须极为慎重，既要防止发生严重的毒副作用，也要防止生产无效甚至有害的药品。

一、0期临床试验

为了更好地控制新药研发过程中的临床风险，使更多的有效化合物能够尽