

药物临床试验

与

GCP

DRUG CLINICAL TRIALS AND GCP

田少雷 编著
桑国卫 审阅

北京大学医学出版社

药物临床试验与 GCP

Drug Clinical Trials and GCP

田少雷 编著

桑国卫 审阅

北京大学医学出版社

YAOWU LINCHUANG SHIYAN YU GCP

图书在版编目 (CIP) 数据

药物临床试验与 GCP/田少雷编著. —北京: 北京大学
医学出版社, 2003.5

ISBN 7-81071-460-0

I. 药… II. 田… III. ①临床医学-药效-试验
-指南②临床医学-药效-试验-质量管理-规范-中
国 IV. R969.4-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 027043 号

北京大学医学出版社出版发行

(100083 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内 电话: 010-62092230)

责任编辑: 张彩虹

责任校对: 兰晶

责任印制: 张京生

北京东方圣雅印刷有限公司印刷 新华书店经销

开本: 850mm × 1168mm 1/32 印张: 8.5 字数: 202 千 印数: 1-8000 册

2003 年 5 月第 1 版 2003 年 5 月第 1 次北京印刷

定价: 15.00 元

版权所有 不得翻印

序

药物临床试验是指在人体进行的药物系统性研究，以证实或发现试验药物的作用、不良反应并了解其体内代谢情况等，目的是确定试验药物的疗效与安全性。应该铭记的是任何涉及人体的临床试验都可能具有其风险性，因此，在药物临床试验中必须注意两个必不可少的重要方面：其一，保护人类受试者的安全和权益；其二，保证试验数据及结果的科学性、准确性和可靠性。为此，《中华人民共和国药品管理法》明确规定药物临床研究机构必须执行《药物临床试验质量管理规范》，即 GCP 指导原则。

迄今，世界上大多数国家都实施了临床试验的 GCP 规范化管理。世界卫生组织（WHO）于 1995 年颁发了 GCP 指导原则。美国、日本、欧盟于 1996 年通过国际协调会议制定了统一的 GCP 标准，即 ICH GCP 指导原则。因其详尽而规范，该原则已逐渐成为国际上认可的临床试验的准则，但其着眼点在新药研发与科学注册的管理，主要基于发达国家的现行法规。WHO 的 GCP 则更强调严格遵循《赫尔辛基宣言》和 CIOMS 的伦理学原则，强调对其成员国药品管理当局的要求。我国的 GCP 从引入、推动到实施经历了近十年时间。国家药品监督管理局于 1999 年 9 月正式颁发并开始实施我国的 GCP。

在国家药品监督管理局、科技部和卫生部的全力推动和支持下，经过全国从事临床研究和相关工作的科学家及有关人员的艰苦努力，我国临床试验的整体水平及规范化程度已

有显著的改善和提高,若干临床试验的结果已获国际药品管理当局的认可。但是,从总体上看,与 ICH GCP 的要求仍然有相当大的差距,仍不能适应我国医药事业发展的急需。必须尽快推动我国 GCP 的实施以实现与国际标准的接轨,其关键是严格要求和加强培训。

这本由我局药品认证管理中心田少雷副研究员编著的 GCP 实用读物无疑为正在和准备参加药物临床试验相关工作的人员提供了一本非常适用的培训教材和参考书。田少雷在 SDA 成立以来主要从事 GLP 和 GCP 认证及药品临床研究基地的管理工作,参与了我国与 GLP 和 GCP 实施有关的法规建设及其他基础性准备工作,对国内外 GCP 实施情况有较全面的了解,并积极宣传和探索我国 GCP 的实施思路,近年来在有关刊物上发表了十余篇有关 GCP 的文章。我欣喜地感到,该书深入浅出,语言流畅,不仅紧密结合我国的实际情况和最新法规,而且兼具介绍国外的先进经验和发展趋势,体现了普及性和实用性。相信该书的出版将对我国药物临床试验的监督管理人员、临床医生、药师、护士及新药研究开发的企事业单位的有关人员了解临床试验的基础知识、掌握 GCP 的内容会有较大的帮助,从而促进我国药物临床试验 GCP 水平和我国医药事业的健康发展。其在我国正式加入 WTO 之后的重要性是不言而喻的。这既是我的希望,相信也是作者的初衷。

中国工程院院士



2003 年 3 月 30 日

编者的话

临床试验是新药上市前必经的关键环节。通过在人类受试者（病人或健康志愿者）的体内进行试验药物的临床试验来对新药的安全性、有效性和不良反应进行科学的评价，为药品监督管理部门进行新药审评和批准上市提供重要的依据。为了保护受试者的安全和权益，保证临床试验过程规范、结果可靠，必须实施《药物临床试验质量管理规范》（GCP）。2001年12月1日开始实施的《中华人民共和国药品管理法（修订）》明确将药物临床试验执行GCP作为法定要求。

正如我国著名临床药理学家桑国卫院士所指出的那样，实施GCP的关键是“严格要求，加强培训”。这八个字道出了实施GCP的两个必不可少的条件。一方面，要通过政府部门完善相应的法律法规，建立科学而行之有效的监督管理机制，促使药物临床试验的申办者、研究者及其他有关人员必须严格遵守GCP的原则。另一方面，要通过广泛而有效的培训，使有关人员真正认识实施GCP的重要意义、增强GCP意识、熟知GCP的原则及内涵，明确自己的职责，从而将GCP的准则自觉地落实在药物临床试验的各项具体工作之中。笔者在近年从事的GCP认证管理工作中，深感培训的重要性。许多临床试验中存在的问题就是由于有关人员对临床试验的程序及GCP的要求了解不够所致。许多在医药企事业单位从事新药研究开发、临床试验组织和监查工作的人员及在医疗单位从事临床试验或相关工作的人员反映，

尽管国内已有一些有关临床药理和 GCP 的大部头教材，但仍缺少一本既简明扼要，又兼具普及性和适用性的介绍药物临床试验和 GCP 知识的基础读物。针对这一要求，笔者根据我国最新的有关法规及发达国家或国际组织的 GCP，主要是 WHO 和 ICH GCP 指导原则，参考近年从事 GCP 工作收集的一些国内外资料，结合参与和组织国内外 GCP 培训的心得和体会，勉力编成此书。该书主要供医疗单位从事药物临床试验的医生、护士、药师和档案管理人员以及制药企业从事新药注册或 GCP 监查员工作的人员作为入门读物，也可供各级药品监督管理部门从事 GCP 监督检查的人员参考，并可作为各类 GCP 培训班的参考书。限于笔者水平，谬误之处在所难免，敬请各位专家同仁不吝指正。

在本书的编写过程中得到了国家药品监督管理局安全监管司、药品认证管理中心各位领导和同仁的鼎力支持和帮助；国家药品监督管理局副局长、中国药品生物制品检定所所长、中国工程院院士桑国卫教授在百忙中审阅了全书并为本书作序；北京诺华制药公司的赵骛博士提供了部分国外参考资料并审校了全书；北京大学人民医院刘均娥博士也为本书的编写和出版提供了宝贵意见。此外，笔者曾就书中一些内容请教了国内许多专家。在此一并致以最诚挚的感谢。

编 者

2003 年 2 月

目 录

第 I 编 药物临床试验概论

1 药品研究开发的程序	(3)
发现苗头化合物	(5)
动物实验	(6)
I 期临床试验	(7)
II 期临床试验	(7)
受益 - 风险比	(8)
III 期临床试验	(9)
申请药品注册或上市许可	(10)
IV 期临床试验	(11)
不良反应和许可证的撤销	(13)
2 临床试验的意义	(15)
评价新药的临床应用价值	(16)
确定新药的最佳使用方法	(16)
提供新药注册的资料	(17)
为企业新药研究及市场开发决策提供依据	(18)
为医生和病人正确使用新药提供依据	(18)
健康经济学评价	(19)
3 临床试验的基本要素	(21)
药物临床试验的基本原则	(21)
研究风险及对受试者的保护	(23)

获得主管部门批准	(24)
临床试验方案	(25)
试验方案的内容	(25)
试验方案的撰写	(27)
试验方案的严格执行	(28)
病例报告表	(29)
病例报告表的设计	(29)
病例报告表的填写	(30)
病例报告表的更正	(31)
试验目的	(31)
对照	(32)
试验设计	(33)
交叉对照设计	(34)
平行分组设计	(35)
随机	(37)
得到均衡的治疗组	(37)
盲法试验	(38)
样本量	(40)
安慰剂	(41)
双盲双模拟技术	(43)
多中心临床试验	(44)
基线和终点	(45)
给药方案	(46)
剂量-反应关系	(47)
平行分组	(47)
交叉设计	(48)
强制滴定	(48)
随意滴定	(48)

依从性·····	(48)
病人依从性·····	(48)
研究人员依从性·····	(51)
4 临床试验的评价 ·····	(52)
疗效的评价·····	(52)
结果指标·····	(55)
主要结果指标和次要结果指标·····	(56)
替代指标的选择·····	(56)
疗效判断的综合性·····	(57)
提高结果指标观测的客观性·····	(57)
安全性评价·····	(57)
不良事件和不良反应·····	(58)
定义·····	(58)
不良事件的严重性·····	(59)
预料外不良事件·····	(59)
严重不良事件的报告·····	(60)
不良事件持续的时间·····	(60)
不良事件的严重程度·····	(60)
治疗 and 结果·····	(61)
5 临床试验的实施程序 ·····	(62)
临床试验的基本程序·····	(63)
制订计划·····	(63)
确定试验方案·····	(64)
设计病例报告表·····	(65)
获得伦理委员会和药品监督管理部门的批准·····	(65)
准备研究材料·····	(66)
选择研究者·····	(66)
现场评估·····	(67)

研究开始前的初访	(67)
入选受试者	(68)
定期监查	(70)
试验结束	(71)
数据处理和统计分析	(71)
总结报告	(73)
试验结果的发表	(73)

第 II 编 药物临床试验质量管理规范指南

6 GCP 概述	(77)
GCP 的概念	(77)
GCP 的宗旨	(78)
GCP 的历史回顾	(79)
GCP 的国际一体化	(81)
GCP 的重要作用	(83)
GCP 的基本原则	(84)
GCP 的基本内容	(85)
7 GCP 在我国的实施	(87)
GCP 的引入与发展	(87)
我国 GCP 的内容概要	(88)
我国实施 GCP 的现状	(89)
存在的主要问题	(89)
在我国实施 GCP 的重要意义	(91)
实施 GCP 面临的挑战与对策	(95)
8 GCP 对受试者的保护	(100)
GCP 保护受试者的措施	(100)
伦理委员会	(101)

伦理委员会的组成	(101)
伦理委员会的职责	(102)
伦理委员会审核的资料	(103)
伦理委员会审议试验方案的重点	(103)
伦理委员会的审核决定	(104)
知情同意	(105)
知情同意书的内容	(106)
知情同意的过程	(108)
知情同意书的签署	(108)
知情同意需注意的问题	(109)
我国知情同意书中存在的问题	(110)
9 GCP 对有关人员职责的要求	(111)
有关人员的职责概述	(111)
研究者	(111)
申办者	(112)
监查员	(113)
伦理委员会	(114)
药品监督管理部门	(114)
研究者应当具备的条件	(114)
研究者的职责	(116)
合格研究者的金标准	(120)
申办者的资格	(125)
申办者的职责	(126)
10 临床试验文件和资料的管理	(130)
文件的管理	(131)
哪些人需要接触文件	(132)
临床试验必须保存的文件	(132)
病例报告表	(133)

原始文件	(134)
研究者手册	(136)
试验方案	(137)
与申办者签订的合同	(137)
知情同意书及其更新	(137)
受试者招募材料	(138)
伦理委员会批文	(138)
药品监督管理部门批文	(138)
研究人员履历表	(138)
研究人员名单及签名样本	(139)
实验室记录	(139)
样品记录	(139)
试验用药记录	(140)
试验监查报告	(141)
研究中的文件更改	(141)
一般文件	(141)
受试者筛选表	(142)
受试者入选表及识别代码表	(142)
数据更正表	(142)
不良事件及报告的记录	(143)
总结报告	(143)
文件、资料的档案保存	(145)
保存期限	(145)
保存条件	(145)
保存形式	(146)
11 GCP 对临床试验质量的保证	(147)
标准操作规程	(148)
制订 SOP 的意义	(149)

制订 SOP 的范围和内容	(150)
制订 SOP 的程序和要求	(151)
SOP 的实施	(153)
质量控制	(153)
监查	(154)
监查员的资格	(154)
监查员的职责	(155)
监查员的工作内容	(155)
监查的程序	(159)
稽查	(162)
稽查员的资格	(162)
稽查员的职责	(163)
稽查的种类	(163)
稽查的程序	(164)
检查	(168)
检查的类型和目的	(168)
检查的方式	(169)
检查的内容	(170)
检查的程序	(172)
检查的结果	(172)
研究者如何为稽查和检查做准备	(172)
12 影响临床试验成功的因素与对策	(176)
什么是成功的临床试验	(176)
临床试验失败的代价	(177)
增加受试者及患者的风险	(178)
延长新药开发的周期, 增加研究的费用	(179)
影响新药的审批和上市	(181)
影响临床试验成功的因素	(182)

开发计划	(182)
试验设计	(183)
操作变异和试验误差	(185)
保证临床试验成功的策略	(186)
改善研究队伍间的信息交流	(186)
充分利用已有知识或信息	(187)
明确临床试验的目标	(187)
利用先进的技术和方法	(189)
提高研究效率	(189)
严格遵循 GCP、现行法规、试验方案和 SOP	(190)
结束语	(190)
基本原则	(190)
关键策略	(191)

第Ⅲ编 附录部分

附录 I 《药品临床试验管理规范》	(195)
附录 II ICH GCP 指导原则对药物临床试验必需文件的要求	(216)
附录 III 赫尔辛基宣言 (2000 年修订版)	(230)
附录 IV 《药品注册管理办法 (试行)》有关药物临床 研究的条款	(236)
专业术语英中文对照	(248)
参考文献	(253)

第 I 编

药物临床试验概论

