

药物

临床试验方法学

CLINICAL TRIAL METHODOLOGY OF MEDICINAL PRODUCTS

刘川 主编



附光盘



化学工业出版社
生物·医药出版分社

药物 临床试验方法学

CLINICAL TRIAL METHODOLOGY OF MEDICINAL PRODUCTS

刘川 主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

·北京·

临床试验的管理和操作是一个医药系统工程,其不仅涉及医学和药学领域的知识,还要求了解和掌握一定的药政、伦理、财务、法律、商务管理的原理。本书立足于此,在力图拓宽临床试验全过程的管理和细节的同时,加深操作规范上的要点和方法,对临床试验各个环节规范要点、操作程序、监查对象等逐一展开论述,以期尽量弥补相对国外临床试验管理和操作程序标准化,国内临床试验表现出的在多个方面的薄弱和不足。

图书在版编目(CIP)数据

药物临床试验方法学/刘川主编. —北京:化学工业出版社, 2011.2
ISBN 987-7-122-09332-5

I. 药… II. 刘… III. 临床药学-药效试验
IV. R969.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第160467号

责任编辑:杨燕玲 余晓捷 孙小芳
责任校对:徐贞珍

文字编辑:何书芳
装帧设计:关飞

出版发行:化学工业出版社 生物·医药出版分社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)
印刷:北京永鑫印刷有限责任公司
装订:三河市万龙印装有限公司
787mm×1092mm 1/16 印张51 $\frac{1}{4}$ 插页2 字数1297千字 2011年5月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:158.00元(含光盘)

版权所有 违者必究

编写人员名单

主 编 刘 川

编写人员 刘 川 张晓光 朱元根 高 蓉 李元念

序 言

新药的临床试验是关系到药物研发能否成功的关键环节，也是药物获取上市资格的必经之路。近年来，我国的药物临床试验管理和操作开始走向规范化，但是离国际 GCP 的药物临床试验要求还有很大的差距，了解如何规范药物临床试验方案和操作，以使我国的药物临床数据能被国际权威机构认可，对于我国医药产业与世界接轨至关重要，同时这也是我国制药产业在与国际同行竞争中能否生存发展的关键之一。

本书作者在国外从事新药临床实验管理工作十几年，充分了解发达国家医药管理机构对药物临床研究的指导原则和各项具体要求，这本书可以说是其多年工作的总结。本书内容涉及临床试验全过程的管理和设计细节，反映了临床试验项目的实际技术手段和核心程序，对操作规范要点和方法讲解透彻，在写作风格上避免了繁琐复杂的理论推导和介绍，切合国内读者需求。

由于任何临床试验的发生都涉及到申办者和研究者两个方面，这二者之间的管理和操作重点和策略由于他们本身所担负的角色的不同而存在着明显的差异。本书能够根据临床试验角色的变化及其相关的职责分别予以阐述，使得临床试验的各个参与者都能从本书得到直接具体的指导。

规范的数据记录是临床试验管理和操作的重要基础和原则。在国外，大多数的临床试验管理和操作程序已成为标准化过程。按照这些程序获得临床试验数据很容易被各国药政当局所认可。而在国内，临床试验在这些方面的规范程度和操作还较为薄弱。本书对如何进行规范的试验数据设计与记录提供了非常详细的指导，对于改善国内临床研究当中这一薄弱环节有重要意义。相信本书对国内相关研究水平的提高必将产生重要的推动作用。



中国药学会理事长，中国工程院院士

前 言

近几年来，有许多有关临床试验的书籍出版发行，但大多数集中于统计学原理和运用、流行病学及临床药理学、临床药代动力学等专业领域。对于临床试验项目的具体操作和管理似乎鲜有撰述。国际上临床试验的管理和操作已经逐渐成为一个医药系统工程，它不仅涉及医学和药学领域的知识，还要求懂得和掌握药政规范、伦理学、财务、法律和商务项目管理的原理。不良的临床试验设计就如同建筑在沙滩上的房屋，极易被水冲垮；而一个精良的临床试验设计，如果配置不规范或监管和操作手段不良，不仅使临床试验设计的努力毁于一旦，而且也使试验结果的可靠性和真实性备受质疑。尽管近年来中国的药物临床试验管理和操作开始走向规范化，但如何按照国际化临床试验标准实际操作满足国际 GCP 要求的药物临床试验仍是一项挑战。近年来，跨国药物公司和集团都纷纷在中国建立药物研发中心，可以预计在未来的 5 年内，中国将会成为国际药物临床试验研究基地的重要组成部分。特别对于有志于把中国药物推向国际市场的药厂商们来说，了解如何规范药物临床试验方案和操作，以使自己的药物临床数据能被各国药政当局接受至关重要。所以，向中国有志于从事或已经从事这方面工作的人员提供一套全面和系统的临床试验专业操作和管理方法就成为本书写作的目的之一。

作为临床试验的重要环节，近年来如何为临床研究者们提供切合实际的临床试验管理和操作培训已成为当务之急。在国外，有关这些培训项目已逐步出现在大学和研究生院的课堂上，并有成为临床研究专业的趋势。一般介绍临床试验的书籍大多集中在试验设计的原理上，特别是统计学的方法和理论指导等。本书不仅力图拓宽临床试验全过程的管理和设计细节，还加深操作规范上的要点和方法。比如，临床试验中药物安全性的监督，不仅仅是日常报告严重不良反应事件的发生，还需要体现在试验方法的设计和试验结果报告的各个环节中。临床试验项目的管理不只是涉及研究机构的选择、试验质量和行为的监查以及试验结果的报告，还应当考虑试验项目开始前的计划程序、相关配套服务和事务的协调，如合同研究组织的管理、中心实验室的监督和协调、数据管理环节的把关和衔接、财务预算和结算的实际操作以及药政事务的付诸实现等。任何临床试验的发生都涉及申办者和研究者两个方面。对申办者内部实现 GCP 的规范化管理和操作，以及对研究者行为规范化的监督和指导，都关系到临床试验结果的质量和严谨性。这二者之间的管理、操作重点和策略由于他们本身所担负的角色的不同而存在着明显的差异。所以，本书对临床试验各个环节规范要点、操作程序和监查对象等的讨论大多都是根据临床试验角色的变化及其相关的职责分别予以阐述。纵观临床试验全过程，临床试验的最重要的

事务之一就是如何忠实地做好资料的记录和保存，以便在日后的稽查和复核过程中可以再现原有的试验过程。“没有记录就没有发生”是临床试验管理和操作的重要基础和原则。虽然有些试验程序文件的建立和存档似乎并不直接与良好临床试验设计有直接的关系，但它们对于维护良好临床试验实践的结果信誉却是必不可少的。在国内，临床试验在这些方面的规范程度和操作似乎还较为薄弱。在国外，大多数的临床试验管理和操作程序已成为标准化过程。按照这些程序获得临床试验数据普遍会较容易地被各国药政当局所认可。作为临床试验领域的新成员，中国在未来的5年内必须要适应和学会国际临床试验操作和管理规范。

从某种意义上来说，临床试验的项目管理和操作其实就是一种经验的积累和发挥。就像医生给病人看病一样，所接触的病案越多，医学知识和处理手段就越丰富。根据本人从事全球临床试验项目管理和操作的经验，并邀请相关领域的专业人士，本书的编著力求阐述和反映临床试验项目的实际技术操作手段和核心程序，同时避免繁琐复杂的理论推导和介绍。从实际角度出发，对涉及临床试验的各个主要环节尽量详尽介绍，使从事临床试验领域人士在实践设计、操作和管理临床试验中能有所借鉴。但药物研究涉及医学界的所有领域，有些可能还涉及相关领域的特殊临床操作程序和要求，如眼科、皮肤科等。这些特殊领域的临床试验程序可能并不能反映在本书讨论的范畴之中。显然，这里所介绍的临床试验管理和操作的概念属于通用型试验设计的方法和规范，而不是对各个医学领域特殊要求的分门别类的概述。概念的掌握和灵活应用远比机械地模仿和盲目地随从更重要。虽然临床试验涉及的研究领域具有多重性，未来本书读者背景知识、专业技能和技术培训需求具有差异性，仍希望本书对临床试验不同阶段及其研究方法的介绍、相应专题的多层次讨论以及相关方法和材料的总结和介绍能成为各类学生、专业人士和各种读者各取所需和殊途同归的工具。需要指出的是，本书的实践和方法的概述是基于全球GCP规范进行临床试验管理和操作的实际经验和理念，所以，书中介绍的某些临床试验程序并不一定与当今中国国内的实际状况相吻合，特别是涉及一些中国特色的法律法规方面，还需要读者根据或咨询中国国家食品药品监督管理局的药政要求在实际工作中加以考虑。鉴于国际GCP规范的不完善和更新情形，读者在今后实际工作中可以根据更新的国际GCP规范在参考本书相关内容的基础上加以调整或修正。

最后，我应当感谢我的家人对我完成这本书的支持，特别是我的女儿 Angela Liu，虽然她只有12岁，却帮助我打印和整理书中英文附录和文献部分。Steven Zhang 和 Eugene Zhu 在繁忙的工作之余完成了本书中的若干章节的写作。Benny Li 和 Rose Gao 也运用他们丰富的专业知识分别贡献了医疗器械和药政管理的内容。张钧寿教授在百忙之中帮助审阅了书中第13~16章的内容。这本书的编著不仅有助于我们对自己过去十余年的临床试验管理和操作经验做一个全面的系统总结，也使我们有机会与大家一起分享临床试验管理和操作的秘诀和心得。真诚地期待这本书的问世可以给准备入门的、新入门的和已经入门的同行都有所启发和帮助。如果本书还可以给中国的临床试验管理和操作更加迈向国际化标准有所帮助的话，将会使我更加欣慰。

刘 川

2010年5月

目 录

第 1 章 临床试验中的良好实践标准和实践/ 1

刘 川

1.1 良好临床实践 (GCP)	1
1.1.1 GCP 对临床试验承办者的重要性	1
1.1.2 GCP 的历史发展	2
1.1.3 临床试验相关人员和部门的 GCP 职责	6
1.2 良好生产实践 (GMP)	11
1.2.1 良好生产实践原则	11
1.2.2 良好生产实践和良好临床实践的关系	12
1.3 临床良好文档实践 (GDP)	13
1.3.1 临床良好文档实践原则	14
1.3.2 临床良好文档的规范	15
1.4 标准操作程序 (SOP)	18

第 2 章 临床试验的伦理因素和实践/ 22

刘 川

2.1 临床试验的双重性	22
2.2 临床试验中的伦理学考量	23
2.2.1 受试者的自主权	23
2.2.2 受益与风险	24
2.2.3 公正性	25
2.2.4 安慰剂的应用	26
2.2.5 统计学的应用	27
2.3 临床试验中伦理学的实践	27
2.3.1 研究者的职责和利益	27
2.3.2 受试者隐私权	28
2.3.3 知情同意书	30
2.3.4 独立伦理审查委员会	36
2.4 特别受试群体的临床试验伦理学因素	38
2.4.1 涉及儿童的临床试验	38
2.4.2 涉及老年人的临床试验	40

2.4.3 涉及妇女的临床试验	41
-----------------------	----

第3章 临床试验的计划策略/ 42	刘 川
--------------------------	-----

3.1 药物研发阶段	42
3.1.1 临床前实验	43
3.1.2 研究新药申请和新药申请	45
3.1.3 临床试验的周期	47
3.2 临床试验的计划	51
3.3 临床试验项目团队	54
3.3.1 临床试验团队在临床试验各阶段的主要活动	54
3.3.2 临床试验项目团队主要成员	56

第4章 临床试验的设计方法/ 65	刘 川
--------------------------	-----

4.1 临床试验的设计要点	66
4.1.1 盲性法	66
4.1.2 随机法	66
4.2 临床试验的设计方法	67
4.2.1 平行对照法	67
4.2.2 整群随机法	69
4.2.3 交叉法	69
4.2.4 剂量梯度法	72
4.2.5 富集法	77
4.2.6 机动法	77
4.2.7 激将法	79
4.2.8 组合法	80
4.2.9 其他	80
4.3 桥接研究	82
4.4 上市后药物的临床再研究设计	84

第5章 临床试验的前期准备和操作/ 87	刘 川
-----------------------------	-----

5.1 临床试验研究者和研究机构的选择	87
5.1.1 临床研究环境	89
5.1.2 选择研究者和研究机构的标准	90
5.1.3 临床试验研究者和研究机构的选择过程	92
5.1.4 研究者和研究机构的初步评价	93
5.2 临床试验的可行性研究	99
5.3 研究前临床研究机构监查访问	105

第6章 临床试验项目的文件准备和培训/ 113	刘 川
--------------------------------	-----

6.1 药政管理申请文件	113
--------------------	-----

6.2	伦理审查委员会审批文件	114
6.3	临床试验项目主档案的建立	117
6.3.1	临床试验项目中心和地方文档	117
6.3.2	研究机构临床试验项目文档	119
6.3.3	临床试验项目文档的长期存储	121
6.4	临床试验项目管理和监督专用报表	124
6.4.1	管理事务报表	124
6.4.2	临床事务报表	130
6.4.3	药政监管报表	138
6.5	临床试验项目交流计划	141
6.6	临床试验研究者手册	142
6.7	临床试验项目监查员会议和研究者启动会议	145
6.7.1	会议的计划和准备	146
6.7.2	会议议程和评价	148

第7章 试验项目合同研究组织的选择和管理/ 154

刘 川

7.1	试验项目合同研究组织选择的一般原则	154
7.2	试验项目临床研究组织的角色和管理	160
7.2.1	临床研究监查和数据管理组织	161
7.2.2	中心化实验室	161
7.2.3	中心心电图或其他专项检测技术组织	166
7.2.4	互动语音/网络应答系统技术组织	167
7.2.5	有效性评价等级量化表培训组织	176
7.2.6	数据或图像评价中心或专业人士的介入和管理程序	186
7.2.7	临床试验保险服务公司	187
7.2.8	文件翻译公司	188

第8章 临床试验的监查规范/ 190

刘 川

8.1	试验项目的启动监查访问	190
8.1.1	启动监查访问的准备	191
8.1.2	启动监查访问的进行	193
8.2	试验项目进行中的监查活动	196
8.2.1	监查访问的准备	198
8.2.2	监查访问的频率和时间	199
8.2.3	监查访问的进行	201
8.2.4	监查访问的后续活动	220
8.3	临床试验项目监查指南	221

第9章 受试者的招募、留置和依从性策略与管理/ 224

刘 川

9.1	受试者的招募	224
-----	--------------	-----

9.1.1	受试者招募常见方法	224
9.1.2	预测招募受试者人数	233
9.2	受试者的留置	239
9.2.1	受试者留置的常见挑战	239
9.2.2	受试者留置计划和策略	240
9.3	试验方案的依从性	243
9.3.1	试验方案非依从性的起源和后果	243
9.3.2	试验方案依从性的管理	245

第 10 章 临床试验项目的结束操作和管理/ 249

刘 川

10.1	临床试验项目结束类别	249
10.2	临床试验项目结束中的监查活动和程序	250
10.2.1	研究机构的结束监查访问	250
10.2.2	申办者试验项目的结束程序	254
10.3	临床试验项目结束后文件的存档	255

第 11 章 临床试验方案书的发展和管理/ 257

刘 川

11.1	发展临床试验方案书的步骤	257
11.1.1	试验方案书筹备程序	258
11.1.2	发展临床方案纲要和概念表的管理	258
11.1.3	发展临床试验方案书的管理	260
11.1.4	发展临床试验修正书的管理	262
11.2	临床试验方案书设计应考虑的要点和常见的不足	265
11.3	临床试验项目纲要内容要素	269
11.4	临床试验方案书内容和框架格式	270
11.5	临床试验方案修正书	279

第 12 章 临床试验病例报告书的设计和管理/ 281

刘 川

12.1	CRF 发展程序管理	281
12.1.1	CRF 的设计审批	281
12.1.2	CRF 质量控制评价	287
12.1.3	CRF 的印刷、装订和运送	289
12.1.4	CRF 的完成	290
12.2	CRF 的设计	291
12.2.1	CRF 的设计原则	291
12.2.2	CRF 的结构要素	293
12.2.3	CRF 的设计技巧	295
12.2.4	受试者日志的设计和管理	295
12.3	CRF 设计实例	306
12.3.1	CRF 书案例	306

12.3.2 CRF 完成指南样本	328
-------------------------	-----

第 13 章 首次人体临床试验/ 334

张晓光

13.1 临床前动物实验	334
13.2 药政管理部门对临床试验的审批	335
13.3 首次临床试验设计	337
13.3.1 首次人体试验起始剂量的选择	337
13.3.2 剂量渐升试验中每一试验剂量的选择	338
13.3.3 受试者人数	338
13.3.4 剂量限制性毒性、最大耐受剂量、推荐 II 期剂量	339
13.3.5 试验项目及结果评估	339
13.4 小结	340

第 14 章 生物利用度和生物等效性临床试验/ 341

张晓光

14.1 生物利用度	341
14.2 生物等效性	342
14.2.1 生物等效性的概念	342
14.2.2 生物等效性试验在药品研发和生产中的作用	343
14.3 生物利用度和生物等效性试验方法	343
14.3.1 药物代谢动力学应用于 BA 和 BE	344
14.3.2 临床 BA 和 BE 试验设计与操作中的注意事项	346
14.3.3 临床 BA 和 BE 试验样品的收集	348
14.3.4 在测定血药浓度和计算药物代谢动力学参数时的注意事项	348
14.4 药物的生物药学分类	348
14.5 决定是否需要临床生物等效性试验的条件	349
14.5.1 口服液体制剂	349
14.5.2 混悬剂	349
14.5.3 片剂和胶囊剂	349
14.5.4 用于局部治疗的口服制剂	352
14.6 小结	352

第 15 章 群体药物代谢动力学应用与试验设计/ 354

张晓光

15.1 非线性混合作用模型法应用于群体药物代谢动力学数据分析	355
15.2 群体药物代谢动力学和药效学在新药研发中的应用	355
15.2.1 在临床前动物实验中的应用	356
15.2.2 鉴别人体药物代谢动力学偏差的起源	356
15.2.3 群体药物代谢动力学在特殊病人群体上的应用	356
15.2.4 评价人种对药物代谢动力学的影响	358
15.2.5 评价性别对药物代谢动力学的影响	358
15.2.6 吸烟状况对药物代谢动力学的影响	359

15.2.7 共同服用的药物对受试药的药物代谢动力学的影响	359
15.3 群体药物代谢动力学试验设计	360
15.3.1 凭经验来确定取样点	360
15.3.2 用数学模型计算最佳样品点	360
15.3.3 受试者数量	361
15.4 小结	361

第 16 章 研究药物-药物相互作用的临床试验设计与方法/ 362

张晓光

16.1 药物-药物相互作用的种类	363
16.1.1 以代谢酶为基础的相互作用	363
16.1.2 以转运蛋白为基础的相互作用	363
16.2 药物-药物相互作用研究策略	365
16.2.1 体外实验	366
16.2.2 人体试验	371
16.3 小结	376

第 17 章 研究药物安全性考量和监督/ 378

刘川

17.1 研究药物的不良反应术语定义及其管理	378
17.1.1 不良反应事件	378
17.1.2 严重不良反应事件	381
17.1.3 不良反应事件的特性归类和监督	382
17.2 临床试验的药物安全性数据的评价和运用	385
17.2.1 安全性分析中的常用参数	385
17.2.2 安全性分析的主要方法	387
17.2.3 不良反应事件名称的医学归类	389
17.3 新药的心脏安全性监测规范	391
17.4 药物安全性监督、报告和管理	394
17.4.1 临床试验阶段的药物安全性监督机制及其管理	394
17.4.2 不良反应事件的记录和报告的要求和方法	399
17.4.3 严重不良反应事件数据的核对	403
17.4.4 上市后药物安全性的监督与药物安全性的风险管理	405
17.4.5 安全性数据的质量管理和稽查	413
17.5 临床试验安全性监督实施和管理	415
17.5.1 临床试验安全性计划	415
17.5.2 核心安全性信息的管理	418
17.6 临床试验数据管理委员会	422
17.6.1 数据安全监督委员会	422
17.6.2 数据终点评价委员会	428

第 18 章 临床试验的数据管理和分析/ 433

刘川

18.1 临床数据管理计划书的建立	434
--------------------------------	------------

18.2	统计分析计划书和统计编程细则文件的建立	437
18.3	数据管理体系的准备和建立	442
18.3.1	数据和信息的概念	442
18.3.2	数据管理项目的准备	443
18.3.3	试验数据收集系统的建立和认证	446
18.3.4	数据输入、追踪、核查和修正	448
18.3.5	数据库的锁定和数据的发布	456
18.4	中期试验数据分析的管理	460
18.5	随机编码的管理	464

第 19 章 电子临床试验管理和操作/ 466

刘 川

19.1	临床研究中的电子化临床体系	467
19.2	计算机辅助的临床数据收集和管理	469
19.3	电子化临床试验的药政监管要求	477
19.3.1	电子签名规范	477
19.3.2	安全性措施的实施和管理	478
19.3.3	数据质量和完整性管理	479
19.3.4	电子系统的认证	482
19.3.5	电子化系统的运营管理	486
19.3.6	电子化系统的风险管理	488
19.4	电子临床数据管理的发展趋势	489
19.5	电子临床试验数据系统的操作过程和管理	494
19.5.1	发展 EDC 数据采集系统的程序和管理	497
19.5.2	EDC 系统的使用管理和角色的责任	501
19.6	临床数据交换标准的概念和运用	504

第 20 章 临床试验受试样本的随机化方法和管理/ 510

朱元根

20.1	完全随机化方法	510
20.2	变更板块随机化方法	511
20.3	分层板块随机化方法	512
20.4	动态适应随机化方法——极小化程序	512
20.5	如何在临床试验中应用随机化方法与实现它的步骤	513
20.6	随机分配方案的存档与管理	515
20.7	随机分配方案的解盲过程	515

第 21 章 样本的规模与可行性/ 521

朱元根

21.1	离散型样本大小的估计	523
21.1.1	离散型单样本大小的估计	523
21.1.2	离散型多样本大小的估计	524
21.2	连续型样本大小的估计	526
21.2.1	连续型单样本大小的估计	526

21.2.2 连续型多样本大小的估计	527
21.3 生存时间型样本大小的估计	528

第 22 章 临床试验的稽查操作和管理/ 531 刘 川

22.1 稽查的基本方式和策略	532
22.2 申办者的稽查	535
22.2.1 申办者自身的稽查	535
22.2.2 申办者对研究机构和合同研究组织的稽查	539
22.3 伦理委员会对研究机构的稽查	543
22.4 药监当局对申办者和伦理委员会的稽查	543
22.4.1 药监当局视察的一般原则	543
22.4.2 药监当局对申办者的稽查和应对	545
22.4.3 药监当局对研究机构的稽查和应对	549
22.5 电子化临床试验系统的稽查/视察	553
22.6 临床试验过程的质量保证要点	562
22.7 临床试验中电子档案的稽查	565

第 23 章 临床试验药物供应的准备和管理/ 569 刘 川

23.1 试验药物的计划和准备	569
23.1.1 临床试验药物供应计划	570
23.1.2 试验药物的标签和包装规范	577
23.2 试验药物的运送、收讫和储藏	587
23.2.1 运送和放行文件的准备	587
23.2.2 运送和收讫过程的监控	589
23.2.3 试验药物的储藏监督	591
23.3 试验药物的管理	593
23.3.1 试验药物管理手册的准备	593
23.3.2 试验药物的保管和分发管理	594
23.3.3 试验药物的计量清点监督和稽查	598
23.3.4 试验药物的转运、回收和销毁	603
23.4 生物样品和试验物质的管理	610

第 24 章 临床研究报告格式和管理/ 612 刘 川

24.1 临床研究报告的准备和管理	612
24.2 临床研究报告的格式内容	615

第 25 章 临床试验经费预算和管理/ 623 刘 川

25.1 公平市场价值原则	623
25.2 临床试验财务计划的管理	627

25.3	临床试验项目经费的策划和管理	629
25.3.1	研究者经费的预算策划和管理	630
25.3.2	试验项目经费的总预算策划和管理	635

第 26 章 临床试验国际药政事务管理和申报要求/ 642

高 蓉

26.1	药政规范的培训	643
26.2	ICH 的通用技术文件	643
26.3	欧盟药政 GCP 指导原则	650
26.3.1	临床试验项目申请	650
26.3.2	新药市场授权审批	653
26.3.3	欧盟药物安全性监管要求	655
26.4	按照美国新药申请原则完成国际临床试验	656
26.4.1	临床试验的药监规范和文件要求	656
26.4.2	研究药物申请的要求	658
26.4.3	新药上市申请的要求	662
26.4.4	简要和补充新药申请的要求	669
26.4.5	生物药物许可申请	671
26.4.6	医疗器械申请	672
26.4.7	孤本药物申请	676
26.4.8	药物风险评价和降低策略	677
26.5	试验药物早期接触计划	679
26.6	世界主要国家和地区临床试验审批程序和时间比较	683

第 27 章 临床试验项目的有效管理和操作方法/ 689

刘 川

27.1	临床试验项目管理和操作的特性和范畴	690
27.2	临床试验项目管理和操作的计划	692
27.3	临床试验项目管理和操作的控制	697
27.3.1	时间顺序的管理和控制	698
27.3.2	研究费用的管理和控制	701
27.3.3	研究人员的管理和他们的职责	704
27.3.4	临床试验项目结束或关闭管理	713
27.4	临床试验项目的风险管理	715

第 28 章 医疗器械和体外诊断试剂的临床试验药政要求和管理/ 720

李元念

28.1	医疗器械的定义和分类	720
28.2	医疗器械临床试验药政要求和管理	723
28.2.1	医疗器械的技术文件	723
28.2.2	临床试验的必需文件和步骤	723
28.2.3	临床试验方案设计的一般考量	727
28.2.4	上市后医疗器械临床试验方案设计要点	729

28.3	医疗器械临床试验豁免	729
28.3.1	中国境外企业生产的医疗器械	729
28.3.2	中国境内企业生产的医疗器械	730
28.4	医疗器械和药物临床试验的主要区别比较	731
28.5	体外诊断试剂临床试验的药政要求和管理	732
28.5.1	体外诊断试剂临床试验分类及样本要求	732
28.5.2	体外诊断试剂技术文件的要求	733
28.5.3	体外诊断试剂临床试验的设计原则	733
28.5.4	体外诊断试剂临床试验程序的特点和要求	734

参考文献 / 737

附录 1	临床试验招募策略计划总结表	742
附录 2	世界各国和地区临床试验药监和伦理委员会审批程序和时间一览表	745
附录 3	国际主要药政规范和指南总结表	750
附录 4	医疗器械产品分类方法流程图	768
中英文术语对照表	771
索引	781