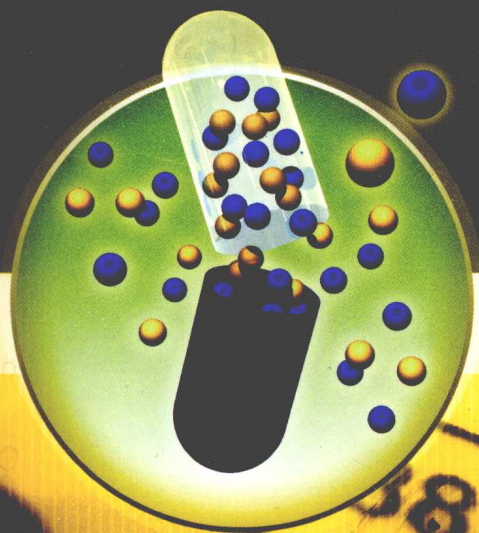


高等医学院校教材

基础、临床、药学等专业七、八年制用

药物临床试验

主编 周宏灏 袁 洪



 人民卫生出版社

全国高等医学院校教材
供基础、临床、药学等专业七、八年制用

药物临床试验

主 编 周宏灏 袁 洪

编者名单 (按章节编写顺序)

周宏灏 中南大学

袁 洪 中南大学湘雅三医院

李见明 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心

苏炳华 上海交通大学医学院

Jeffrey S.Barrett 美国宾夕法尼亚大学费城儿童医院

熊玉卿 南昌大学医学院

崔一民 北京大学第一医院

茅益民 上海交通大学医学院附属仁济医院

阳国平 中南大学湘雅三医院

吴泰相 四川大学华西医院

洪明晃 中山大学肿瘤防治中心

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物临床试验/周宏灏等主编. —北京:人民卫生出版社,2011.3

ISBN 978-7-117-14059-1

I. ①药… II. ①周… III. ①临床药学-药效试验
IV. ①R969.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第015335号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有,侵权必究!

药物临床试验

主 编:周宏灏 袁 洪

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编:100021

E - mail: pmph @ pmph. com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷:潮河印业有限公司

经 销:新华书店

开 本:889×1194 1/16 **印张:**16

字 数:530千字

版 次:2011年3月第1版 2011年3月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-14059-1/R·14060

定 价:39.00元

打击盗版举报电话:010-59787491 **E-mail:** WQ @ pmph. com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

创新药物的研发是目前医药行业发展最为迅速的领域。而临床试验是新药研发的关键阶段,需要科学的设计和严谨的操作。中国正日益成为全球临床试验的外包服务中心,但与之相矛盾的是,临床试验专业人才的短缺却成为阻碍我国新药研发的瓶颈。

药物临床试验是临床药理学的重要分支之一,也是临床医学与药学相结合的新的交叉领域,越来越多的高等医药院校认识到药物临床试验方面的专业人才培养是一个新的重要方向。同时根据我国的法规,参与新药临床试验的专业技术人员必须经过药物临床试验质量管理规范(GCP)及药物临床试验专业技术和知识的培训,并通过认证考试。为适应我国医学和药学发展需要,参照卫生部和人民卫生出版社对于规划教材的编写要求,我们组织了多家教育部直属高校的医学院校共同编写了《药物临床试验》一书,它是临床医学生和药学生学习临床医学和药学的一门交叉课程,也是培养高质量药物临床试验专业人才的基本理论和实践操作能力的一部参考教材。

本书着眼于新药临床试验的科学和伦理原则,形成了从设计原则、操作规程、方案设计到实施操作要点等完整系统的教学内容。本书第一部分(一至八章)为总论,重点讲解药物临床试验的理论基础;第二部分(九至十九章)为分论,重点讲解各类药物临床试验的操作要点、方案设计规范和实践操作要点。

本书在编排上独具特色:①强调临床试验操作要点的讲授,具有很强的实践性和可操作性。②在内容方面,涵盖了新药研发过程中,药物临床试验的各个阶段所承担的任务;同时,在编书过程中注重引入相关领域新进展,如定量药理学、药物临床试验的注册、特殊人群的药物临床试验等,均为首次以专著形式出现。③在编排形式方面,本书编写以基本理论加经典案例讲解的表现方法为主,便于自学。

本书的编者来自全国12家院校及相关机构,他们均在药物临床试验的第一线工作,有着丰富的临床和教学经验,为本书的编写倾注了大量的心血。在此表示衷心的感谢!

由于本书编写时间短促,又涉及多个学科,尽管广采博引、多次校正,难免有不尽完善之处,真诚地希望同道们不吝赐教。

周宏灏 袁洪

2010年10月

目 录

第一章 药物临床试验概述	1
第一节 药物临床试验的发展历史	1
第二节 药物临床试验的相关概念及分类	3
第三节 药物临床试验在新药开发中的地位	4
第四节 中国药物临床试验的发展历史、现状与展望	5
第二章 伦理与法规	7
第一节 基本的伦理学原则	7
第二节 伦理委员会的组建和运作	9
第三节 药物临床试验过程中的伦理学保护	12
第四节 药物临床试验的相关法规	13
第三章 生物统计	22
第一节 临床试验对生物统计的要求	22
第二节 随机对照试验的原则	23
第三节 临床试验的统计学考虑	26
第四节 临床试验数据的统计分析	31
第五节 贝叶斯方法原理及其在临床试验中的应用	34
第四章 临床试验的设计原则和实施	41
第一节 临床试验方案的设计与撰写	41
第二节 药物临床试验的质量保证和数据管理	44
第三节 受试者的招募	49
第四节 监查员的责任和义务	51
第五章 化学药物的临床试验	54
第一节 化学药物的分类	54
第二节 化学药物临床试验的分期	55
第六章 生物制品的临床试验	64
第一节 药物生物制品的分类	64
第二节 预防性疫苗的临床试验	66
第三节 预防性疫苗临床试验不良反应的分级标准	69
第四节 联合疫苗的临床试验	72

第七章 中药的临床试验	74
第一节 中药注册分类	74
第二节 中药临床试验的分期	75
第八章 临床试验的注册与报告规范化	85
第一节 临床试验透明化	85
第二节 临床试验注册	87
第三节 临床试验报告规范化	95
第四节 临床试验实时资料管理系统	99
第九章 I 期临床试验	100
第一节 耐受性试验	100
第二节 药代动力学研究	104
第十章 抗肿瘤药物临床试验	114
第一节 抗肿瘤药物临床试验的基本原则和要求	114
第二节 抗肿瘤药物 I 期临床试验	116
第三节 细胞毒药物临床试验	121
第四节 肿瘤分子靶向药物临床试验	124
第十一章 心血管药物临床试验	129
第一节 心血管药物临床试验设计与要求	129
第二节 抗高血压药物临床试验	133
第三节 抗心肌缺血药物临床试验	134
第四节 抗心律失常药物临床试验	135
第十二章 消化系统药物临床试验	137
第一节 消化系统疾病药物临床试验的一般考虑	137
第二节 消化系统药物临床试验	140
第十三章 抗感染药物临床试验	147
第一节 抗菌药物的临床试验	147
第二节 抗病毒药物	152
第十四章 内分泌药物临床试验	157
第一节 内分泌药物临床试验设计与要求	157
第二节 糖尿病治疗药物	163
第三节 激素类药物	164
第十五章 神经精神药物临床试验	167
第一节 神经精神药物临床试验设计与要求	167
第二节 抗癫痫药物临床试验	171
第三节 抗精神药物临床试验	172

第十六章 免疫调节药物临床试验	176
第一节 免疫调节药物临床试验设计与要求	176
第二节 有效性评价的一般原则	179
第三节 安全性评价	179
第四节 免疫调节药物临床试验的其他影响因素	180
第五节 风湿免疫抑制剂的药物临床试验	180
第六节 移植免疫抑制剂的药物临床试验	182
第七节 免疫增强剂的药物临床试验	182
第十七章 儿科临床试验	184
第一节 儿科群体的特殊性 & 儿科临床试验的重要性	184
第二节 儿科药物临床试验设计与要求	187
第三节 儿科临床试验的统计设计和分析方案	194
第十八章 老年药物临床试验	198
第一节 老年药物临床试验的一般原则	198
第二节 老年药物临床试验的影响因素	200
第三节 老年痴呆药物临床试验	202
第十九章 特殊人群的药物临床试验	205
第一节 肝功能不全患者的药代动力学研究	205
第二节 肾功能不全患者的药代动力学研究	207
第三节 妊娠期临床试验	209
第四节 对哺乳期妇女的临床试验研究	211
附录一 药物临床试验质量管理规范	213
附录二 国际协调会议对人用医药品注册的技术要求 临床试验质量管理规范(节选)	224
附录三 化学药物临床试验报告的结构与内容技术指导原则	240

第一章

药物临床试验概述

作为药物开发的重要环节,药物临床试验愈来愈受到政府、制药企业、医疗机构以及医师、药师、化工等相关科研人员的广泛关注。药物临床试验作为一门多学科交叉的新型学科,其专业涵盖医学、药学、临床药理学、社会伦理学、统计学、管理学等多个类别的学科,对推动医学的发展和保障人体健康起着十分重要的作用。

本章主要介绍药物临床试验的发展历史、定义、特点、现状及展望。

第一节 药物临床试验的发展历史

我国祖先神农尝百草是药物临床试验的最初萌芽。大约在公元前 600 年,在古巴比伦王国,尼布甲尼撒二世(Nebuchadnezzar II)进行了一项试验。该试验分为 2 组:一组吃蔬菜,另一组进行宫廷营养饮食。仅仅 10 天以后,前者比后者更显得光彩照人。这一试验被认为是人类有记录的最早的临床试验。

1747 年 5 月 20 日,苏格兰海军军医 James Lind 在 Salisbury 船上对 12 名船员的分组疗法,证明了柠檬汁用于预防坏血病(维生素 C 缺乏病)的有效性。他的试验被视为第一个众所周知的对照设计的临床试验。为纪念这一历史性事件,欧洲临床研究基础网络联合美国和加拿大,提议将每年的 5 月 20 日定为国际临床试验日。

James Lind 的试验结果虽然显示柠檬汁对预防坏血病是有效的,但在当时并不被认可。因为,在当时要认可一种治疗方案,知名专家推荐是十分关键的。人们一般认为,这些权威医生推荐的治疗方案总是有理由的。这种专家意见高于试验结果的情况直到 20 世纪中叶才有所改变。

真正对药物临床试验进行理论的阐述始于 20 世纪 30 年代,美国的 Harry Gold 和 Walter Modell 为建立现代临床药理学学科奠定了基础。他们的成就主要为药物临床试验创立了双盲设计法,应用药物效应力学测量地高辛的绝对生物利用度。1932 年 Paul Martini 出版了一本关于治疗研究的权威方法学专论,该书概述了科学评价药物的经验,他因此被认为是“第一个临床药理学家”。Martini 描述了安慰剂、对照组、分层、评价方法等概念,并强调足够样本量和基线条件的必要性。

1933 年,Evans 和 Hoyle 第一次使用安慰剂进行药物临床试验。应用这种方法,他们评价了治疗心绞痛药物的疗效。虽然 70 多年过去了,但他们的评论仍适用于今:缓解心绞痛只有在采用了合理的对照方法之后,其治疗价值才能正确判断;评价药物反应时安慰剂作用十分重要。

1948 年,药物临床试验领域发生了一件里程碑性的事件。英国医学研究会(British Medical Research Council)由 Hill AB 发表在《英国医学杂志》(BMJ)上的“链霉素治疗肺结核的随机对照试验”——第一项随机对照试验。这个试验确定了链霉素治疗结核病的疗效。

20 世纪 50 年代,Hill AB 及其他学者先后发表了有关临床试验的论文。1962 年,Hill AB 出版了专著《临床与预防医学统计方法》(Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine),该著作被视为临床试验发展史上的又一重要里程碑。

对药物临床试验影响最大的当属几次药害事件。这些事件发生后,引起了社会和政府对于药物安全性的高度关注,并制定法律、法规来规范药物研究与开发行为。

1906年,Upton Sinclair出版了一本名为《丛林》的书。这本书与药物没有什么关系,它揭露了芝加哥加工肉类时的恶劣环境。当这本书面市时,公众到国会抗议示威。由此导致国会在当年通过了《联邦食品和药品法》,并成立了食品和药品管理局(FDA)。

1937年,发生在美国的“磺胺酞剂”事件,导致107人死亡。1938年美国因此制定了《食品、药品和化妆品法》,该法案要求药品上市销售之前,必须证明其产品的安全性。

20世纪60年代,“反应停事件”让世界震惊。1962年美国通过了《食品药品法修正案》。该法律规定:不能在人身上随意进行药物试验。药物临床试验前必须通知FDA,必须征得受试者的同意,医生和制药企业必须保留完整的药物临床试验记录。

第二次世界大战结束后,德国纳粹医生和日本医生在“二战”期间进行的惨无人道、骇人听闻的人体试验让世界震惊。1948年颁布了《纽伦堡法典》。《纽伦堡法典》制定十项基本原则,其中最重要的五条是:受试者参加试验必须出于自愿;在参加试验前,必须知情同意;开始试验前必须具备有力的科学依据;不允许对受试者造成身体或精神上的伤害;受试者在试验过程中的任何时间均有权退出试验。

1964年,第18届世界医学大会通过并发布了著名的《赫尔辛基宣言》,提出了进行人体生物医学研究的伦理道德原则。该宣言还提出了一些新的概念。首先,它规定应有一个独立的伦理委员会审查并批准试验方案。第二,研究者有对受试者医疗照顾的责任。第三,知情同意必须是书面形式而非口头形式。后来,《赫尔辛基宣言》经过多次修订,最近的一次是在2008年在韩国首尔召开的世界医学大会上修订的。

1977年,美国FDA颁布了《联邦管理法典》,它适应于在美国进行的所有的药物临床研究。该法规开创性地提出了“药物临床试验管理规范”(Good Clinical Practice,GCP)的概念。该规范不仅包括了研究的伦理和科学方面的原则,同时还提出了高质量试验数据的概念,以保证研究结果可靠。

此后,许多国家先后颁发和完善了药物临床研究相关法规,包括GCP。1995年,世界卫生组织(WHO)发布了“药物临床试验管理规范指南”(WHO Guidelines for Good Clinical Practice(GCP) for Trials on Pharmaceutical Products,WHOGCP)。

随着药物临床试验学科不断发展,其规范化、国际化趋势越来越明显,国际多中心药物临床试验越来越多。政府和国际组织制定的指导原则对药物临床试验的设计与实施影响越来越大,其中影响最大的当属美国FDA和国际协调会议(International Conference on Harmonization,ICH)制定的指导原则。

到目前为止,美国FDA制定了一系列的药物开发指导原则,其内容涵盖药物研究的各个领域,包括临床前、临床研究以及临床申报和生产申报。其指导原则不像法规那样具有实质性和约束力,因此不能从法律上对FDA和申办方进行约束。但它可以为申办者提供科学思想和行动的指南,另一方面也给申办方提供了保证。因为美国FDA药品审评中心有很多的评价组和评审人员,有了指导原则,FDA的各部门和职员将会保持对相关法规和管理办法解释的一致性,从而保证评审尺度的一致。当然,申办方如能给出更好的合理的科学理由,可以不按指导原则进行而采用一个替代方案,FDA也会接受。

通过指导原则,FDA也促使并鼓励新兴科技的使用。例如,FDA最近公布一个指导原则,说明何时该递交药物基因组学数据、用怎样的数据格式以及怎样使用这些数据。该指导原则可以促进药物基因组学在新药开发中的应用。

ICH是美国、欧盟、日本三方的政府药品监管部门和制药工业协会六方共同组成的国际性组织,于1990年在布鲁塞尔成立。ICH全称为International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use。六个参与单位分别为:欧盟设在伦敦的欧洲药品局(EMA)、欧洲制药工业协会联合会(EFPIA)、美国食品和药品管理局(FDA)、美国药物研究和生产联合会(PhRMA)、日本厚生省(MHLW)和日本制药工业协会(JPMA)。目前ICH制定的有关药物临床试验的指导原则有17个,包括GCP。

第二节 药物临床试验的相关概念及分类

一、药物临床试验的定义

药物临床试验概念有广义和狭义之分。广义的药物临床试验是指任何在人体进行的,以药物作为研究对象,揭示人体与药物相互作用规律的科研活动。包括以注册为目的而开展的药物临床评价研究(包括新药和仿制药)、药物相互作用研究、人体遗传药理学研究、上市药物的循证医学研究、联合用药干预疾病的探索与验证研究等。狭义的药物临床试验仅指以注册为目的而开展的药物临床评价研究。本教材重点讲述的是狭义的药物临床试验。

药品与药物:药品是一个法律学的概念,我国 2001 年修订的《中华人民共和国药品管理法》对药品的定义如下:药品,是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。药品是药物的一个子集,药物涵盖的范围要大于药品。药物包括药品,对于处于研发状态,一些研究已证实其有可能具有预防、治疗、诊断人的疾病的物质,属于药物范畴。但只有获得政府部门批准之后才能成为药品。所以《中华人民共和国药品管理法》中对于上市前的管理称药物,如药物临床试验机构、药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范等。对上市后的管理则称药品,如药品生产企业、药品生产质量管理规范、药品经营质量管理规范等。

药品注册:我国食品药品监督管理局 2007 年修订的《药品注册管理办法》中规定,药品注册是指国家食品药品监督管理局根据药品注册申请人的申请,依照法定程序,对拟上市销售药品的安全性、有效性、质量可控性等进行审查,并决定是否同意其申请的审批过程。药品注册申请包括新药申请、仿制药申请、进口药品申请及其补充申请和再注册申请。新药申请,是指未曾在中国境内上市销售的药品的注册申请。对已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应证的药品注册,按照新药申请的程序申报。仿制药申请,是指生产国家食品药品监督管理局已批准上市的已有国家标准的药品的注册申请;但是生物制品须按照新药申请的程序申报。进口药品申请,是指境外生产的药品在中国境内上市销售的注册申请。

药品注册申请均需要提供药物临床试验的数据。

我国食品药品监督管理局 2003 年修订的《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice 简称 GCP),对药物临床试验的定义为:任何在人体(病人或健康志愿者)进行的药物的系统性研究,以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄,其目的是确定试验药物的疗效与安全性。

二、药物临床试验的分类

(一) 药物临床试验按阶段分为 I、II、III、IV 期

I 期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验。其目的是观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学,为制定给药方案提供依据。II 期临床试验是对其治疗作用的初步评价阶段。其目的是初步评价药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,也包括为 III 期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。III 期临床试验是对其治疗作用的确证阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,评价利益与风险关系,最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。IV 期临床试验是新药上市后的应用研究阶段。其目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应,评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等。

I 期临床试验的研究内容并非全部都必须在 II 期之前完成。以揭示特殊人群对其药代动力学为目的的 I 期临床研究,如老年人、儿童、肝功能不全人群和肾功能不全人群的药代动力学研究等,一般要在 III、IV 期的时候进行。有时利用群体药代动力学的研究方法,在参与 III、IV 期临床试验的患者中同时进行药代动力学

研究,以获取特殊人群的药代动力学参数,已成为一种趋势。

(二) 按试验研究的目的,药物临床试验可以分为五类

以揭示剂量-人体反应为目的的人体药理学研究,称耐受性试验。

以揭示人体对药物处置规律,包括药物吸收、分布、代谢和排泄的研究,称药代动力学研究,又称药动学研究。

以评价药物对目标适应证患者的安全性和有效性为目的的人体药物学研究称为药物临床研究。

以评价其他药物、食物、环境等因素对试验药物的效应或药代动力学的影响为目的的临床研究,称药物相互作用研究。

以药代动力学参数作为临床终点的替代指标,并由此评价不同制剂吸收程度和速度的临床研究,称相对生物利用度研究。

(三) 注册分类不同,要求开展的药物临床试验内容也不同

原创药物,即完全的创新药物,指国内外均未上市的药物,如新的化合物、已上市药物新的给药途径、新的复方制剂等,不包括简单的改变工艺但不改变给药途径的创新药物。这一类型的药物注册需要进行 I、II、III、IV 期药物临床试验全面系统的研究,包括特殊人群的研究。

对于国外已上市、国内未上市的仿制国外的药物及进口药物注册,需要进行两个方面的临床试验:第一,进行中国人群的药代动力学研究;第二,进行不少于 100 对(试验组和对照组各 100 例)的随机对照临床试验。其属于验证性的临床试验,作用类似于 III 期(上市前的确证性研究),但又不完全等同于 III 期的临床试验。改变已上市销售盐类药物的酸根、碱基的药物,要求也与之相同。

对于改变工艺但不改变给药途径的和仿制国内已上市的口服固体药物的注册,一般进行相对生物利用度研究,以评价新制剂与原研制剂是否具有生物等效性。

三、药物临床试验学科与相关学科的关系

随着药物临床试验的发展,它已逐渐形成了一门多学科交叉的新型应用性学科,是应用相关学科的基本原理研究其评价内容、评价方法、评价手段、伦理实现、组织管理等。其目标是利用尽量少的资源,高效、准确、全面地评价药物干预人体之后的安全性和有效性及人体对药物的处置规律,为是否准予上市提供依据,为上市后临床合理应用提供信息支撑。

药物临床试验的设计与实施需要多方合作共同完成,包括申办方、研究方、统计方、药品监管部门等,需要多学科的支持,包括医学、药学、临床药理学、统计学、生命伦理学、管理学等。这些相关学科的发展促进药物临床试验的发展,如循证医学结果可以为临床试验提供新的评价指标、提出新的疗效终点;定量药理学和群体药代动力学的发展为特殊人群药代动力学研究提供了新的方法;遗传药理学的研究成果为临床试验设计提出了新的要求。同时,临床试验的发展丰富了各相关学科的研究内容,提供了新的研究命题。

第三节 药物临床试验在新药开发中的地位

现代药物研发是一个复杂而漫长的过程,并且也是一个逐步筛选、淘汰药物的过程。该过程一般分为临床前研究和临床研究两个阶段。临床前研究包括化合物的合成、纯化、鉴别,化合物的体外研究、制剂工艺研究、质量标准研究、稳定性研究,以及实验动物的毒理、药效、药代等研究。临床研究一般分为四期。

新药开发过程中要完成两个重要的文件:药品质量标准和药品使用说明书。药品质量标准的保证药品内在物质质量的标准,其内容主要来自药物的药学方面的研究。药品使用说明书是保证药品在临床中合理使用的指南,其大部分内容来自临床试验或需要临床试验的证实。

新药开发风险大、成功率很低。据统计,每发现 9000~10 000 个化合物,平均只有 1~2 个能真正上市。在 1 万个左右的新化合物中,通过实验室细胞模型的筛选,才能发现 100 个左右值得进一步研究的新化合物。这些化合物再经过动物的毒理、药效、药代等研究后,余下的大约 10 个化合物能进入临床试验。进入临

床试验后,在 I 期临床试验期间一般淘汰 30%,在 II、III 期临床试验期间再淘汰 50%左右。整个开发的时间要持续 10~15 年,耗费的试验经费高达 10 亿美元。

药物临床试验在新药开发中占有十分重要的地位。无论是时间,还是经费,均占 50%以上。特别是经费,几乎 2/3 用于临床试验。由于临床试验的高投入、高风险,所以新药研究的每个阶段均有一个使命:即根据目前的试验结果判断,是否有必要进行下一步研究。包括临床试验,现有一个趋势,即临床试验分期有时并不是十分清晰的,可能会分很多个阶段,小心求证,尽量减少后期无谓的投入。

一个国家、一个地区的新药开发和临床试验水平与制药产业实力密切相关。制药产业实力越强,其新药开发与临床试验水平越高;反之,新药开发与临床试验水平的提高又极大地促进了制药产业的发展。美国制药产业起步晚于欧洲,但由于其在 20 世纪中期建立了良好的新药开发和药物临床试验监管系统和研发平台,促进了药物临床试验的发展,从而提高了美国制药企业的新药研发能力。现在,美国无论是在新药研发能力还是在制药产业实力方面均领先于世界其他国家。

第四节 中国药物临床试验的发展历史、现状与展望

我国药物临床试验的历史发展较晚。最早关于药物临床试验管理的规定是 1963 年由卫生部、化工部和商业部联合下达的《关于药政管理的若干规定》。其中,对新药(该规定中称其为新产品)的定义、新药的报批程序、新药临床试验和新药生产的审批、设立药品审定委员会以及哪些种类的药品属于卫生部审批等,均给予了明确的规定。1965 年,由卫生部和化工部联合下达了《药品新产品管理暂行规定》。这是我国第一个针对新药的管理办法,但由于历史原因未能得到贯彻实施。1978 年,由国务院批准颁布的《药政管理条例》,就新药的临床验证和审批作了专门的规定。1979 年,卫生部根据该条例中有关新药的规定,组织制定了《新药管理办法》。

真正意义上的药物临床试验法制化管理是从 1984 年颁布、1985 年开始执行的《药品管理法》开始的。1985 年,卫生部根据该法制定颁布了《新药审批办法》。其后,卫生部多次颁布相关的补充规定。1998 年,卫生部颁布了《药品临床试验管理规范(试行)》。

1998 年,国务院进行机构改革,药品管理由当时新成立的国家药品监督管理局(SDA)负责。1999 年,SDA 颁布了《新药审批办法》、《新生物制品审批办法》、《进口药品管理办法》等药品注册相关法规。2002 年,SDA 将这些药品注册的相关法规合并制定了《药品注册管理办法(试行)》。该法规后经多次修订,现实施的是 2007 年修订的《药品注册管理办法》。

2003 年 9 月 1 日,国家食品药品监督管理局重新修订颁发了《药物临床试验质量管理规范》。现在执行的就是该法规。

在药物临床试验机构方面:卫生部于 1983 年在北京医科大学成立了第一个临床药理研究所。1983 年,卫生部在一些医疗、科研条件较好的医院指定了第一批新药临床药理基地。1986 年和 1990 年又分别指定了第二批新药临床药理基地,其数量已达到 113 个(包括西药和中药)。1995 年 2 月,卫生部颁发《卫生部临床药理基地指导原则》,加强了对临床药理基地的管理和建设。1996 年开始对指定的临床药理基地进行评估验收,同时受理新基地的申请。到 1998 年,卫生部批准的临床药理基地共有 165 个,其中西医 125 个、中医 40 个。1999 年,国家药品监督管理局对卫生部认定的临床药理基地进行了再确认,并更名为“国家药品临床研究基地”。2001 年,国家对《药品管理法》进行了修订,将“国家药品临床研究基地”更名为“药物临床试验机构”。2004 年,国家食品药品监督管理局与卫生部联合发布了《药物临床试验机构资格认定办法(试行)》。该办法明确规定了药物临床试验机构必须设置专门的管理机构;从事药物临床试验的研究人员必须经过 GCP 和药物临床试验技术的相关培训。该办法的制定与实施大大提高了我国药物临床试验的水平。

在药物临床试验人员培训方面:卫生部于 1984 年在北京、上海、广州和长沙建立了我国首批临床药理培训机构,后又陆续批准成立了几家培训机构。这些培训机构为我国培训了大量的药物临床试验科研人员。国家食品药品监督管理局培训中心、学术组织和医疗机构也进行了大量的药物临床培训,这些培训使我国从事临

床试验的人员水平、意识和素养大大提高。

我国药物临床试验虽然在近 20 多年来,特别是近 5 年取得了长足的进步,但仍面临着不少问题。由于我国新药开发能力不强,药物研发以仿制药为主,真正自主创新开发的药物很少,制约了我国临床试验水平的发展,与美国、欧盟、日本等发达地区相比,还存在很大的差距。

目前存在的主要问题是:药物临床试验机构数量相对偏少,区域分布不平衡,硬件配置不平衡,业务水平不平衡,管理能力不平衡;资源分散,配置不合理,未形成具有国际影响力的研究中心;部分研究人员对药物临床试验质量的重要性,包括尊重受试者的基本权益、程序的规范性、数据的真实性和完整性认识不够深刻,意识淡薄;CRO 公司数量庞大,但上规模、上水平、管理规范的屈指可数,监查员良莠不齐,需加强培训与管理;相关的法规不能与国际很好地接轨;SFDA 近几年虽然制定了一系列指导原则,但与发达国家相比,差距不小;具有中国特色的药物临床试验机构管理模式还需要不断完善,特别是伦理委员会,更需要加强管理和提高审查水平,既要符合 ICH 的要求,又要体现我国国情和文化背景。

由于美国、欧盟、日本的制药公司在研发方面日益感到巨大的成本压力,越来越倾向于加速临床研究进程,加之在这些地区由于病人日益减少而引发的激烈试验入组竞争,使得国际大型制药企业将目光投向发展中国家,开始向非 ICH 国家和地区(如中、东欧地区,包括印度和中国在内的亚洲地区等)转移临床试验及相关业务。另外,中国、印度等发展中国家迅速上升的医疗市场也吸引着他们将临床试验业务进行转移。由此世界医药产业链将进行重大调整。这一强大的外部力量将促进我国临床试验水平的快速发展。我国也应尽快调整国内相关领域的政策和产业导向,以此成为中国制药行业转型发展的重要“发动机”,加速由仿制药为主向创新药体系的转变。

2008 年,由科技部、卫生部等部委共同启动了“国家重大新药创制”科技专项,其实施年限截至 2020 年。这项旨在研制一批具有自主知识产权和市场竞争力的创新药物、建立一批具有先进水平的技术平台、形成支撑我国药业自主创新发展能力与技术体系的计划,对行业研发资源整合和推动产业向创新转型具有重要的作用。该专项的实施将极大地促进我国药物临床试验水平的发展。

(周宏灏)

参 考 文 献

1. Chris J. van Boxtel, Budiono Santoso, I. Ralph Edwards. Drug Benefits and Risk International Textbook of Clinical Pharmacology. New York: Wiley, Chichester, 2008
2. Philip J. Hilts. Protecting America's Health: the FDA, Business and One Hundred Years of Regulation. New York: Alfred A. Knopf, 2003
3. 田少雷, 邵庆翔. 药物临床试验与 GCP 实用指南. 北京: 北京大学医学出版社, 2010
4. 夏培元, 修清玉, 马金昌. 药物临床试验实施与质量管理. 北京: 人民军医出版社, 2009

第二章

伦理与法规

随着科学技术的迅速发展,越来越多的新药、新技术进入到临床试验研究阶段,然而在部分临床试验研究中已经出现越来越多的科学与伦理学之间的碰撞。部分研究者和企业甚至认为伦理已经成为科学发展中的障碍,如长期以来有关“克隆人之争”,实质就是伦理学与科学尖锐“对立”的一个典型案例。因此,如何正确理解涉及人体的生物学研究的伦理学及相关法规要求是十分重要的。本章就保护药物临床试验受试者的权益,保证药物临床试验符合科学和伦理道德的基本要求,以及《药物临床试验质量管理规范》、《赫尔辛基宣言》、《生物医学研究审查伦理委员会操作指南》、《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》等基本原则进行重点介绍。

第一节 基本的伦理学原则

医学研究的成果为人类的繁殖、消除和减轻疾病、健康长寿等方面提供了许多新的技术方法和保证,然而在研究过程中存在着人与人、人与社会等多方面关系,以什么样的原则、观点、方式对待这些复杂关系,也就产生了医学伦理道德问题。一般来说,对于科学研究的结果评价有“事实”与“价值”之分,通常认为科学属于事实判断的领域,伦理则属于价值判断的领域,二者关系既表现有相互依赖的一面,又有相互制约的一面。例如,人类基因组密码破译是好事情还是坏事情呢?诺贝尔化学奖得主保罗·伯格(Paul Berg)教授在20世纪70年代初基因重组技术取得重要突破后,针对“重组”技术可能导致威胁人类生存的“超级生命”,他首先提出建议,在没有国际规范时所有科学家应该暂停实验研究,并且主动暂停自己极有前景的研究,开创了首次希望通过国际规范的制定来约束科学研究的典型案例,表明生命科学发展到任何一个阶段时均需要建立相应伦理的规范。

医学伦理学基本原则是反映某一医学发展阶段及特定社会背景之中的医学道德的基本精神。药物临床试验的伦理学是医学伦理学的一个研究分支,其与医学伦理学的理论基础、主要原理和基本原则都是完全统一的。它的首要目的是维护受试者的权利、尊严、安全和利益,同时又要维护研究的科学与规范,保护和促进研究的健康发展。而解决药物临床试验所面临的伦理学问题,应该从科学技术、伦理道德、立法三个方面寻求对策。科学技术对策重点应该重视在新药的研究和应用中可能出现的负面影响,以及所需要采取的必要措施,从而达到趋利避害的目的;伦理道德对策包括研究者要有科学研究道德,以及要提高或转变公众相应的科学伦理道德观念,这是保证新药研究或应用造福于人类的前提;而制定相关的政策和法规,是规范科学家和公众伦理道德行为,保证新药研究健康发展和正确应用的强制性手段。目前,许多国家针对药物临床试验的法规和准则,就伦理学都有明确的要求和论述。

由于伦理学具有一定的社会性,不同国家都有本国相应的伦理学标准。其中部分伦理学标准是国际公认的,而有些是各国根据自己的国情而制定的。我国的药物临床试验的伦理学研究起步较晚,尚无完整的准则要求,近年已经在着手制定我国的“药物临床试验伦理审查工作指导原则”(以下简称“指导原则”),预期不久将会有我国自己的药物临床试验的伦理准则。因此,本节中的基本原则大部分是借鉴国外的准则,并结合我国的具体运行情况而提出的。

一、受试者利益第一原则

2008年第59届世界医学大会通过的《赫尔辛基宣言》修正版第四条“世界医学会的《日内瓦宣言》”用下列词语约束医生：“患者的健康为我首先要考虑的。”《国际医学伦理标准》宣告：“医生在提供医护时应从患者的最佳利益出发。”第六条：“在涉及人类受试者的医学研究中，个体研究受试者的福祉必须高于所有其他利益。”

我国在2003年的《药物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP)第四条明确规定：“所有以人为对象的研究必须符合世界医学大会的《赫尔辛基宣言》，要求临床试验的整个过程及所有参与研究试验的人员都遵守宣言规定的原则”。并且在GCP第八条中规定：“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。”在近年拟定的《指导原则》再次进一步明确规定：“药物临床试验受试者的权益、安全和健康不容侵犯，必须高于对科学和社会利益的考虑”。

药物临床试验研究涉及众多利益，除受试者利益之外，还包括企业、公共健康、福利等社会利益，医学发展进步等科学利益，以及研究参与者的个人利益。国际上许多准则和我国相关法规和准则都将受试者的个人利益置于首要地位，优先于对其他利益的考虑。

因此，在整个药物临床试验过程中均应该严格执行这一最基本的原则。

二、知情同意

“知情同意”是为了尊重受试者的人格权而设立的。我国GCP中明确指出“伦理委员会与知情同意书是保障受试者权益的主要措施。”知情同意是一切涉及人体研究活动和行为的伦理学基础，目的是确保受试者和病人能够在无任何外界压力下了解主要过程，真正愿意同医生配合。具体体现在：申办方、研究人员需将有关试验的目的、方法、预期好处、潜在危险等如实告知受试者或其亲属，并征得受试者同意，签订参加试验的知情同意书。需要强调的是，受试者有权在试验的任何阶段不需要任何理由退出研究。对中途退出研究的受试者应该一如既往地给予关心和治疗，不应歧视他们。

确定受试者知情同意的依据就是“知情同意书”。只要受试者签订了知情同意书，对于研究者和伦理委员会即认为研究者已经履行了告知义务。由于研究者与受试者在药物临床试验环节上信息不对称，在前期药物背景和药物有效性和安全性，以及试验目的、相应的风险等信息的获取上，受试者处于绝对弱势，因此知情同意是一个交流和教育的过程，而不是单纯的签字仪式；研究者应采用受试者或其合法代表能理解的语言和文字，说明有关试验的详细情况，使受试者充分理解后做出决定。

知情同意又是一个连续的过程。当受试者确定参加试验后，研究者还要继续向受试者提供更多的相关信息；如非预期风险或严重不良反应，应及时告知受试者，重新获取知情同意；长期研究项目，即使该研究没有变化，也要按事先确定的时间间隔重新获取知情同意。

三、有利无伤原则

有利无伤原则是医学伦理学的另一基本原则，是指解除或减轻受试者的痛苦，治愈疾病或缓解症状，同时在经济上减少开支，尽可能避免受试者的损害与残疾甚至死亡的发生。因此，试验方案制定时应该收集详细的资料，充分考虑方案对受试者的安全性；同时应建立不良事件的监测系统，避免未知的不良反应发生和长时间接受疗效较差的治疗；另外还应针对可能的风险制定医疗对策，允许研究者根据自己的判断终止该病例的临床试验或改用其他治疗方法。

四、弱势群体保护原则

弱势群体是指那些(相对或绝对)没有能力维护自身利益的人群。常见的有儿童，智力或行为障碍者，老人、孕妇、哺乳期妇女；另外，群体经济水平处于低下水平或者处于从属地位者，也属于弱势群体范围。当涉及弱势群体为受试者时，常可能出现受试者负担和利益分配不公平的问题。一般而言，临床研究应先从弱势程度较小的人群开始，再涉及弱势程度较大的人群，如遇到某些特殊例外情况时，则应确保弱势群体入组研

研究的伦理合理性。

邀请弱势群体受试者参加临床研究,需要特殊的理由证明纳入这些弱势群体是正当的,并且切实履行保护他们权利和健康的措施。药物临床试验研究一般可以参照以下情况纳入弱势群体的受试者:

1. 研究是否针对该弱势群体所特有的疾病。
2. 若针对弱势群体以外的受试者(例如老年人),则研究不能进行(或者没有代表性)。
3. 对弱势群体受试者不提供直接受益可能,研究风险一般不得大于最小风险。
4. 注意当弱势群体受试者不能给予充分知情同意时,要获得其法定代理人的知情同意。

五、合理应用双盲法和安慰剂

临床试验只有产生科学可靠的结果时才具有伦理合理性。在严格的临床试验设计过程中,客观地反映药物或治疗方法的效果,应遵循两个极为重要的原则,即双盲法和安慰剂的使用。双盲法的目的是通过不告知受试者和观察者所用的处理方法,消除病人主观感知和心理作用对试验结果的影响,避免观察者对受试者的暗示以及对结果分析的偏倚,从而得到可靠科学的结论。

而关于药物临床试验中安慰剂对照研究一直存在伦理学方面的争议。一般认为,在危重病人和病情发展变化较快的患者中使用安慰剂是存在伦理学问题的。安慰剂的使用主要适合以下情况:①所研究的疾病目前尚无特效治疗,安慰剂使用不会增加严重风险;②有明显自愈趋势;③个体疗效差异较大,短时间不治疗对预后无明显影响;④精神因素占很大比重,疗效评价指标受精神因素影响较大;⑤在标准治疗基础上,增加安慰剂对照研究。

六、独立的伦理审评

《赫尔辛基宣言》及其他国际与国内法定文件要求在研究开始以前进行伦理审查,并且对已批准的研究进行定期跟踪审查。伦理委员会的决定必须独立于申办者、研究者,并避免任何不适当影响。

严格的、科学的伦理审查是知情同意原则和有利无伤原则得以坚持、弱势群体利益得以确实保护、双盲法和安慰剂得以合理使用的关键,是受试者权利得到尊重和保护的最重要环节。我国 GCP 就新药临床试验受试者的相关伦理保护职责由机构的独立伦理委员会负责审查,其中包括对企业新药临床试验方案进行科学性评估,对临床申请作出批准,以及试验中受试者的权利的保护,最终作出对申请综合评价的决定。这里应该特别强调伦理委员会应具备独立的伦理审评能力,能够真正对试验方案、研究者资格、能力以及知情同意及知情同意内容、方式、方法,通过审阅、批准或提出建议的方式,确认临床试验所涉及的人类受试者的权益、安全性和健康受到保护,同时对此保护提供公众保证。伦理委员会对药物临床试验进行审查监督可以行使如下权力:一是批准或不批准一项药物临床试验;二是对批准的临床研究进行跟踪审查;三是终止或暂停已经批准的临床研究。

另外建立相关的保障制度也是十分必要的,如:受试者知情同意制度、临床试验强制责任保险制度、违法责任及救济制度等。

第二节 伦理委员会的组建和运作

伦理委员会(ethics committee, EC),在美国又称为机构审查委员会(institutional review board, IRB),是由医学专业人员、法律专业人员及非医务人员组成的独立组织,其职责为审查临床试验方案是否符合伦理道德,并为之提供公众保障,确保受试者的安全、健康和权益受到保护。伦理委员会的组成与运行的四项基本原则包括:独立、有效、多元(成员为多学科、多部门)与透明。伦理委员会不受临床试验组织和实施者的干扰或影响。为此,伦理委员会有时被称为独立伦理委员会(independent ethics committee, IEC)。在国外,伦理委员会往往由社区卫生组织、社会福利机构或大学,甚至个人组成,我国要求每一个药物临床试验机构必须设立伦理委员会。在美国,近年 IRB 的数量增加很快,达到了 2000 余个,食品和药物管理局(food and

drug administration, FDA)的政策是只要符合 IRB 的组成要求并按规定行使其职能,任何组织、机构或个人均可组建伦理委员会,但是任何 IRB 都必须置于食品和药品管理局(FDA)的监管范围内。我国新修订的 GCP 将增加要求伦理委员会向国家食品药品监督管理局(state food and drug administration, SFDA)备案的规定。2010 年 11 月 2 日 SFDA 公布的《药物临床试验伦理审查工作指导原则》,意味着中国伦理委员会在药物临床试验的伦理审查即将有了明确的工作规范。该《指导原则》对伦理工作委员会的组建、人员组成、工作操作规范和多中心临床试验的伦理审查体系都有详细描述。

一、伦理委员会的组成

GCP 要求伦理委员会至少由 5 人组成,包括医学专业和非医学专业人员,不同性别,有伦理或法律专业人员参加,至少 1 名非临床研究单位的人员。考虑到伦理委员会一般都是兼职人员,而每次会议审查的到会人数应超过法定人数的半数,并不少于五人。因此,伦理委员会的实际人数要比最低要求的人数多,具体人数可以根据需要审批的临床试验的数量多少及各委员的具体情况而定。各位委员应同意公开其姓名、职业和隶属关系,并上报国家食品药品监督管理局和所在地省级食品药品监督管理局备案。

伦理委员会设主任委员一名,副主任委员若干名,由委员推举产生。委员可以采用招募、推荐等方式产生。委员会应建立培训机制,对新委员进行 GCP 等相关法律法规、伦理指南、生物医学研究伦理审查技术以及伦理委员会标准操作规程的培训,并为委员提供定期的继续教育和知识更新服务。

伦理委员会还可以聘请独立顾问或委任常任独立顾问。独立顾问应伦理委员会的邀请就研究方案中的一些专门问题向伦理委员会提供咨询意见,但独立顾问不具有伦理审查表决权。

二、伦理委员会的职责

伦理委员会的职责为审查监督临床试验方案及其附件是否合乎伦理道德和科学,并为之提供公证保证,确保受试者的安全、健康和权益受到保护。伦理委员会有责任 and 权力负责对本机构所承担实施的所有药物临床试验项目进行审查监督,并且在审查监督中可以作出以下决定:①批准或不批准一项药物临床试验;②对批准的临床研究进行跟踪审查;③终止或暂停已经批准的临床研究。要注意科学审查和伦理审查的不可分割性,不科学的研究其本身就是不道德的;同时还应该依据我国《药物临床试验质量管理规范》、世界医学大会的《赫尔辛基宣言》等相应法规和指南进行伦理的评价与审查。

与此同时,还应该制定完整的伦理委员会操作规程,应该包括伦理委员会的建立、送审方案的管理与初始审查、加快审查与免除审查、跟踪审查、不良事件的监督与审查、研究项目实施的监督、会议议程的准备与审查意见的传达、伦理委员会文件的保存与归档,以及对伦理委员会工作的评估等方面的详细操作规定。

三、受理申请

项目申办方和主要研究者提交伦理审查申请时,应该同时提供以下相关资料:①伦理审查申请表;②国家食品药品监督管理局颁发的新药临床试验批准件;③申办方资质证明;④试验药物的质量检测报告;⑤研究人员的资质;⑥申请项目的前期研究资料摘要,包括综述资料、药理学、药理学、毒理学研究资料,该项目迄今的临床经验总结,以及对照品质量标准和临床研究文献资料;⑦试验方案摘要及方案、受试者知情同意书、病例报告表;⑧研究者手册;⑨受试者日记卡和其他问卷表;⑩所有以前其他伦理委员会或管理机构对申请研究项目的审查意见;⑪招募广告、保险等。上述⑥、⑦二项资料需提供与到会人数相等的副本,提供伦理审查的申请资料均应为中文文本。

四、伦理委员会审查

伦理审查三项基本原则是:尊重——受试者的自主权、知情同意、保密和隐私;有利无伤——受试者风险最小化,受试者和全社会利益最大化;公正——社会群体应该分摊试验带来的负担,公正分配卫生资源。

(一) 审查任务

伦理委员会的主要任务是审查研究方案及其设计依据,应特别注意签署知情同意书的过程、文件、研究