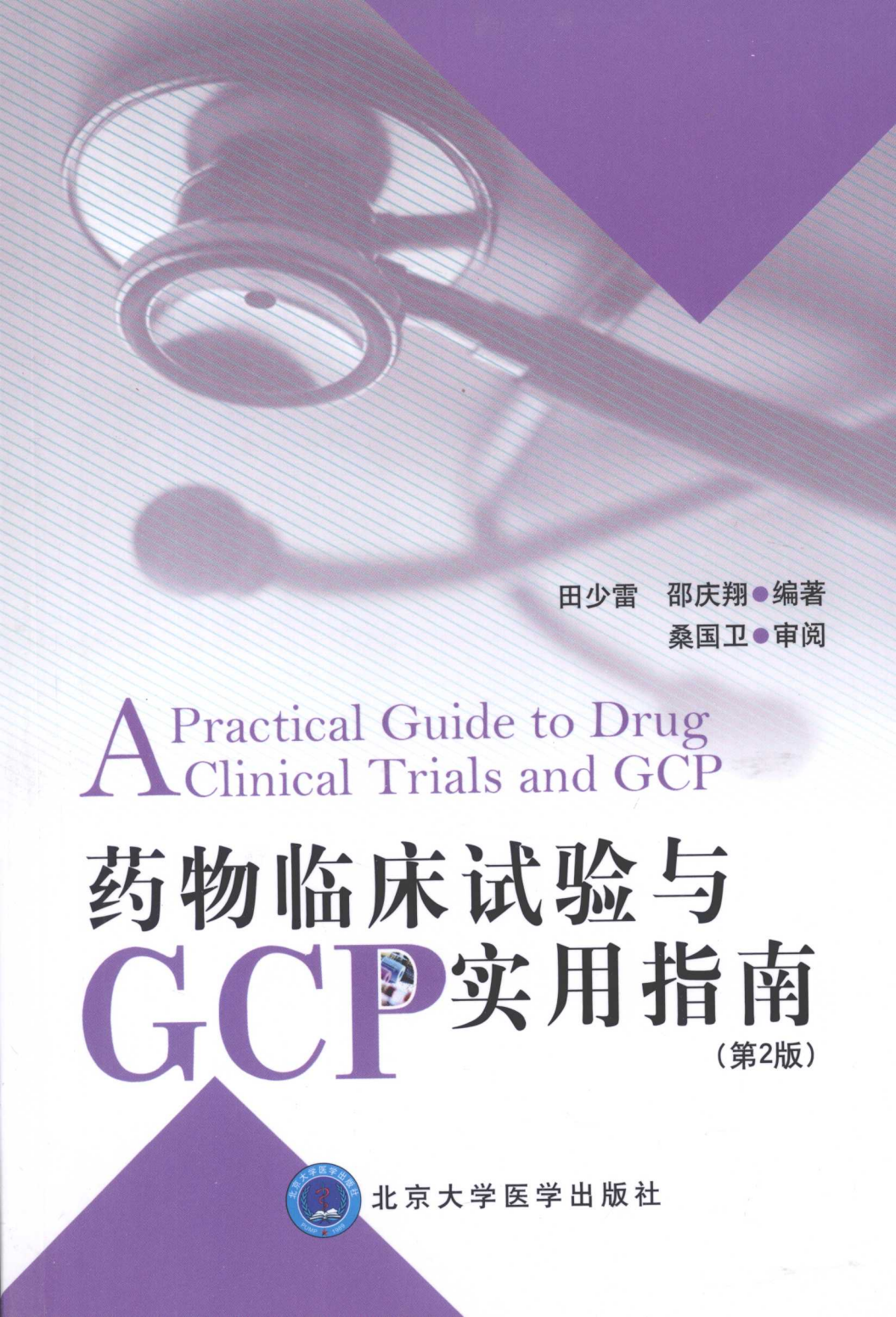




田少雷 邵庆翔●编著
桑国卫●审阅

A Practical Guide to Drug
Clinical Trials and GCP

药物临床试验与
GCP实用指南
(第2版)



北京大学医学出版社

周小博 周洪博 主编
周洪博 副主编

A Practical Guide to Drug
Clinical Trials and GCP

药物临床试验与 GCP实用指南

（第2版）

北京人民卫生出版社

药物临床试验与 GCP 实用指南

A Practical Guide to Drug Clinical Trials and GCP
(第 2 版)

田少雷 邵庆翔 编著
桑国卫 审阅

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物临床试验与 GCP 实用指南/田少雷, 邵庆翔编著.
2 版. —北京: 北京大学医学出版社, 2010. 1

ISBN 978-7-81116-636-1

I. 药… II. ①田…②邵… III. ①临床药学—药效试验—指南②临床药学—药效试验—质量管理—规范—指南
IV. R969.4-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 155095 号

药物临床试验与 GCP 实用指南 (第 2 版)

编 著: 田少雷 邵庆翔

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 张彩虹 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 15.5 字数: 461 千字

版 次: 2010 年 1 月第 2 版 2010 年 1 月第 1 次印刷 印数: 1-4000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-636-1

定 价: 33.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

再版说明

《药物临床试验与 GCP》作为一本介绍药物临床试验和 GCP 知识的普及性、基础性读物，自 2003 年出版以来，受到了医疗机构医护人员、医药企业新药研发人员以及药品监督管理人员的广泛欢迎，尤其随着全国药物临床试验机构资格认定工作的开展，许多申报单位的医护人员纷纷将本书作为学习药物临床试验和 GCP 知识的必备参考书。

第一版出版后的 6 年间，我国 GCP 已经从起步推进阶段过渡到了全面强制实施阶段。随着 GCP 的实施和推进，在药物临床试验机构、新药研发企业和药品监督管理部门的共同努力下，我国药物临床试验无论在技术水平上还是在规范化程度上都有了显著的发展和提高。同时我国药物临床试验的相关法规，包括 GCP 和《药品注册管理办法》也进行了修订再版。因此，原书中某些内容与此形势已不完全相适应。并且，编者在近年从事的有关工作中对我国临床试验中存在的问题或尚需加强的环节也有了进一步的认识和思考。所以，有必要对原书修订后再版。

在进行修订时，编者作了如下努力：一是对全书的整体结构进行了调整，对第一版中某些重要内容以独立的章节进行讨论，例如，临床试验应遵循的基本原则（第 3 章）、临床试验的设计（第 6 章）、临床试验方案和病例报告表（第 8 章）、临床试验标准操作规程（第 13 章）等，以突出这些内容的重要性。二是增加了若干重要专题的论述，例如，临床试验用药物的制备、使用和管理（第 11 章）、临床试验的总结报告（第 16 章）、临床试验机构的资格认定（第 19 章）等，并特邀浙江省医学科学院药物研究所邵庆翔教授编写了“临床试验的数据处理与统计分析”（第 15 章），以增加全书内容的系统性和实用性。三是根据国内外最新参考资料以及法规的变化对第一版内容

进行了充实和修订，特别增加了反映国际临床试验技术和法规要求发展趋势的“临床试验的电子化（第 18 章）”一章，以增加全书内容的时效性。此外，根据出版社的建议将书名更改为《药物临床试验与 GCP 实用指南》。如果说本书第一版的定位是普及临床试验和 GCP 知识的基础读物，第二版则期望为读者提供一本较为全面、系统介绍临床试验原理、GCP 及其他相关法规要求的实用参考书。

本书承蒙全国人大常委会副委员长、中国药学会理事长、中国工程院院士桑国卫教授百忙中审阅。邵庆翔教授认真审校了全书。在编写过程中，编者参考了大量国内外法规和文献资料，并得到了所在单位领导和同事们的大力支持。在此一并致以最诚挚的感谢。

囿于编者的学识和对法规的理解水平，书中谬误或不当之处在所难免，恳请各位读者不吝批评指正。

田少雷

2009 年 9 月 20 日

第一版序言

药物临床试验是指在人体（病人或健康志愿者）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，但其着眼点在于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。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，距 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

第一版编者的话

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）。我国 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。作者在近年从事的 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，作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戩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。在此一并致以最诚挚的感谢。

编著者

2003 年 2 月

目 录

1 药品研究开发概述	1
1.1 药品研究开发的特点	1
1.2 新药研究开发的程序	4
1.2.1 发现苗头化合物	5
1.2.2 非临床研究	5
1.2.3 I 期临床试验	7
1.2.4 II 期临床试验	8
1.2.5 受益-风险评估	9
1.2.6 III 期临床试验	10
1.2.7 申请药品注册或上市许可	11
1.2.8 IV 期临床试验	12
1.2.9 不良反应监测和上市许可的撤销	13
2 临床试验的目的和意义	16
2.1 评价新药的临床应用价值	16
2.2 确定新药的最佳使用方法	17
2.3 提供新药注册的资料	19
2.4 为企业新药及市场开发决策提供依据	20
2.5 为医生和病人正确使用新药提供依据	21
2.6 药物经济学评价	21
3 临床试验应遵循的基本原则	23
3.1 遵循伦理道德原则	24
3.1.1 《纽伦堡法典》	24
3.1.2 《赫尔辛基宣言》	26
3.1.3 《贝尔蒙报告》	29
3.1.4 《涉及人类受试者生物医学研究的国际伦理准则》	30

3.2	符合科学性原则	31
3.3	遵循 GCP 和现行法律法规	32
3.3.1	遵循 GCP	32
3.3.2	遵循现行法规	33
3.3.3	药物临床试验的申请	34
3.3.4	《药品注册管理办法》对临床试验的要求	35
4	GCP 概述	39
4.1	GCP 的概念	39
4.2	GCP 的宗旨	40
4.3	GCP 的历史回顾	41
4.4	GCP 的国际一体化	43
4.5	GCP 的重要作用	44
4.6	GCP 的基本原则	46
4.7	GCP 的基本内容	47
4.8	GCP 在我国的实施情况	47
4.8.1	引入与制订	47
4.8.2	发布与实施	48
4.8.3	进展	48
4.8.4	存在问题	49
4.9	我国 GCP 的主要内容	51
4.10	在我国实施 GCP 的重要意义	51
4.10.1	保护受试者的安全与权益	52
4.10.2	保证临床试验资料和质量	52
4.10.3	提高新药注册资料的质量	53
4.10.4	促进新产品打向国际市场	53
4.10.5	开展国际多中心临床试验	54
4.10.6	提高我国临床研究和用药水平	54
4.11	实施 GCP 面临的挑战与对策	55
4.11.1	相关人员观念需转变	55
4.11.2	临床试验经费会提高	56

4.11.3 有关人员的培训需加强	57
4.11.4 监管机制需创新	58
5 临床试验的实施程序	59
5.1 制订研究计划	59
5.1.1 试验目的	60
5.1.2 试验项目的科学性和伦理学要求	61
5.1.3 试验的可行性	61
5.2 制订试验方案	62
5.3 设计病例报告表	63
5.4 获得药品监督管理部门和伦理委员会的批准	64
5.5 准备研究资料和试验用药物	65
5.6 选择研究者	66
5.7 现场评估	67
5.8 研究开始前的初访	67
5.9 入选受试者	68
5.10 定期监查	70
5.11 试验结束	70
5.12 数据处理和统计分析	71
5.13 总结报告	72
5.14 试验结果的发表	73
6 临床试验的设计	75
6.1 临床试验设计的“四性”原则	75
6.1.1 代表性	75
6.1.2 重复性	76
6.1.3 随机性	76
6.1.4 合理性	77
6.2 对照试验	77
6.2.1 对照试验的含义和目的	77
6.2.2 安慰剂对照	78
6.2.3 阳性对照	80

6.3 对照试验的设计	81
6.3.1 平行分组设计	82
6.3.2 交叉对照设计	83
6.4 随机化	85
6.4.1 随机的含义和目的	85
6.4.2 随机化的方法	86
6.5 盲法试验	87
6.5.1 单盲	88
6.5.2 双盲	88
6.5.3 三盲	89
6.5.4 双盲双模拟技术	90
6.5.5 提前破盲	90
6.6 样本量	91
6.7 受试者的选择	92
6.7.1 入选标准	93
6.7.2 排除标准	94
6.7.3 脱落标准	95
6.7.4 剔除标准	97
6.8 多中心试验	97
6.9 基线和终点	98
6.10 给药方案	99
6.11 剂量-反应关系	100
6.11.1 平行分组	100
6.11.2 交叉设计	100
6.11.3 强制滴定	101
6.11.4 随意滴定	101
6.12 依从性	101
6.12.1 受试者的依从性	101
6.12.2 研究人员的依从性	104

7 临床试验中疗效和安全性的评价	105
7.1 疗效的评价	105
7.2 结果指标	108
7.2.1 主要结果指标和次要结果指标	108
7.2.2 替代指标的选择	108
7.2.3 疗效判断的综合性	109
7.2.4 提高结果指标观测的客观性	109
7.3 安全性的评价	110
7.4 不良事件和不良反应	110
7.4.1 不良事件和不良反应的定义	110
7.4.2 不良事件与药物因果关系的判断	111
7.4.3 严重不良事件和严重不良反应	113
7.4.4 预期和非预期不良事件	114
7.4.5 不良事件的严重程度	115
7.4.6 不良事件的处理	115
7.4.7 不良事件的记录	116
7.4.8 严重不良事件的报告	118
8 临床试验方案和病例报告表	121
8.1 临床试验方案	122
8.1.1 临床试验方案的内容	122
8.1.2 临床试验方案的基本结构和内容要求	123
8.1.3 临床试验方案制订应注意的问题	130
8.1.4 临床试验方案的修订	132
8.1.5 临床试验方案的执行	132
8.2 病例报告表	133
8.2.1 CRF 的内容	133
8.2.2 CRF 的设计	133
8.2.3 CRF 的填写	135
8.2.4 CRF 的更正	136
8.2.5 CRF 的监查	137

9 临床试验中对受试者的保护	138
9.1 GCP 保护受试者的措施	138
9.2 伦理审查	139
9.2.1 伦理委员会的组成	139
9.2.2 伦理委员会的职责	140
9.2.3 伦理委员会审核的资料	141
9.2.4 伦理委员会审查临床试验的程序	141
9.2.5 伦理委员会审查临床试验的重点	142
9.2.6 伦理委员会的审核决定	146
9.2.7 伦理委员会对临床试验的持续审查	147
9.2.8 伦理委员会的工作程序	148
9.3 知情同意	148
9.3.1 知情同意书的内容	149
9.3.2 知情同意过程	151
9.3.3 知情同意书的签署	151
9.3.4 获得知情同意需注意的问题	152
9.3.5 我国知情同意书中存在的问题	152
10 临床试验中有关人员的职责	154
10.1 有关人员职责概述	154
10.1.1 研究者	154
10.1.2 申办者	155
10.1.3 监查员	156
10.1.4 伦理委员会	156
10.1.5 药品监督管理部门	157
10.2 研究者的资格及职责	157
10.2.1 研究者的类型	157
10.2.2 研究者应具备的条件	158
10.2.3 研究者的职责	159
10.2.4 合格研究者的金标准	162
10.3 申办者的资格与职责	166

10.3.1 申办者的资格	166
10.3.2 申办者的职责	167
10.3.4 合同研究组织的职责	169
11 临床试验用药物的制备、使用和管理	170
11.1 临床试验用药物制备和管理的基本原则	171
11.2 GCP 对临床试验用药物的要求	171
11.2.1 试验用药物的制备	171
11.2.2 试验用药物的供应管理	172
11.2.3 试验用药物的使用管理	173
11.3 试验用药物的 GMP 生产	179
11.3.1 质量管理	179
11.3.2 人员	179
11.3.3 厂房和设备	180
11.3.4 文件	180
11.3.5 生产	182
11.3.6 质量控制	185
11.3.7 放行	186
11.3.8 发运	187
11.3.9 投诉	187
11.3.10 召回和退货	187
11.3.11 销毁	187
12 临床试验记录和资料的管理	189
12.1 药物研究资料的范围	190
12.2 对药物研究记录的一般要求	191
12.2.1 原始性	191
12.2.2 真实性	191
12.2.3 及时性	192
12.2.4 完整性	192
12.2.5 规范性	194
12.3 药物临床试验资料的管理	195