

YAOWU LINCHUANG  
SHIYAN SHISHI  
YU ZHILIANG GUANLI

---

# 药物临床试验实施 与质量管理

主编/夏培元 修清玉 马金昌



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

THE UNIVERSITY OF CHINA PRESS  
SINYUAN BOOKS  
9787301049041

# 高维非线性动力系统 与分岔理论

夏俊·曹德亮 曹德亮·李自勤



中国大学出版社

CHINA UNIVERSITY PRESS

# 药物临床试验实施与质量管理

YAOWU LINCHUANG SHIYAN SHISHI YU ZHILIANG GUANLI

- |     |     |                    |     |
|-----|-----|--------------------|-----|
| 主 编 | 夏培元 | 修清玉                | 马金昌 |
| 编 者 | 马金昌 | 解放军总后勤部卫生部药品器材局    |     |
|     | 修清玉 | 第二军医大学长征医院呼吸科      |     |
|     | 周世文 | 第三军医大学新桥医院国家药物试验机构 |     |
|     | 文爱东 | 第四军医大学西京医院国家药物试验机构 |     |
|     | 易 东 | 第三军医大学医学卫生统计教研室    |     |
|     | 刘泽源 | 解放军第三〇七医院国家药物试验机构  |     |
|     | 张 梅 | 解放军北京军区总医院临床药理科    |     |
|     | 刘丽宏 | 解放军第二炮兵总医院国家药物试验机构 |     |
|     | 夏培元 | 第三军医大学西南医院国家药物试验机构 |     |
|     | 陈勇川 | 第三军医大学西南医院国家药物试验机构 |     |
|     | 汤建林 | 第三军医大学新桥医院国家药物试验机构 |     |



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

---

**图书在版编目(CIP)数据**

药物临床试验实施及质量管理/夏培元,修清玉,马金昌主编. —北京:人民军医出版社,2009.8  
ISBN 978-7-5091-2892-3

I. 药… II. ①夏…②修… III. ①临床药学—药效试验②  
临床药学—药效试验—质量管理 IV. R969.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 129542 号

---

策划编辑:路弘 文字编辑:周文英 责任审读:刘平  
出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店  
通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8061

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

---

印刷:京南印刷厂 装订:桃园装订有限公司

开本:850mm×1168mm 1/32

印张:10.5 字数:261千字

版、印次:2009年8月第1版第1次印刷

印数:0001~4500

定价:60.00元

---

**版权所有 侵权必究**

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

## 内 容 提 要

本书详细论述了药物临床试验管理的发展历程,药物临床试验机构的组织结构、管理模式、制度标准及设备设施,药物临床试验的质量监控流程管理及组织实施,药物临床试验的设计方法及伦理学要求,药物临床试验数据的统计分析及相关文件的管理等。本书内容系统全面,科学性、指导性和实用性强,可作为医院药物临床试验管理机构和从事药物临床试验工作专业人员的技术性参考用书。

# 前 言

为适应我国药物临床试验事业发展的要求,深入贯彻国家药品注册相关法规,不断提高试验机构实施药物临床试验的科学性和规范性,提高质量管理水平,依据我国《药物临床试验质量管理规范》和《药品注册管理办法》等法规,参考 WHO 和 ICH 的相关规定和要求组织编写了本书,为试验机构的管理者和研究者在药物临床试验机构建设和试验实施时提供指导和参考。

本书的编写以满足药物临床试验实践的需要为目的,旨在为医院药物临床试验管理机构和从事药物临床试验工作的专业人员提供一本可参考使用的技术性工具书。内容上尽量反映当前药物临床试验质量管理的发展趋势,并提供与国内外公认的原则和标准相一致的制度、规定及其操作规程示例,重点强调药物临床试验中如何遵循相关的法规、科学原则和方法,以保证临床试验过程的规范性和质量可控性,最大限度地保障受试者的权益。

本书的内容包括:药物临床试验管理发展历程、药物临床试验在新药研发中的作用、药物临床试验机构的组成及硬件建设、药物临床试验的组织实施及过程管理、临床试验方案设计、伦理学要求、数据统计与分析、临床试验的文件与管理、临床试验结果的评价与总结、申办者的作用、临床试验的质量控制与质量保证等。

本书的编写者均是从事药物临床试验的中青年专家。总后勤部卫生部药品器材局局长任国荃大校给予了具体指导,苏炳华教授在本书的内容和结构上给予了无私的帮助,在此表示衷心的感谢。

感谢。

发展与创新是科学的灵魂,药物临床试验的管理也是不断发展的。本书的编写也将注意追踪学科的发展动向,不断进行更新和修订。

编 者

2009 年 4 月

# 目 录

<b>第 1 章 药物临床试验管理发展历程</b> .....	(1)
第一节 国外药物临床试验管理发展历程 .....	(1)
第二节 国内药物临床试验管理发展历程 .....	(5)
<b>第 2 章 药物临床试验机构的组织结构及设备设施</b> .....	(9)
第一节 药物临床试验机构的准入制度 .....	(9)
一、医疗机构如何获取药物临床试验机构的资格 .....	(10)
二、药物临床试验机构准入的必备条件 .....	(10)
第二节 实施药物临床试验的组织管理机构及人员 .....	(11)
一、机构的组织管理及其模式 .....	(12)
二、机构人员组成及职能 .....	(13)
三、机构办公室 .....	(14)
第三节 药物临床试验机构应具备的设备设施 .....	(15)
一、机构办公室的设备设施 .....	(15)
二、I 期临床试验研究室 .....	(15)
三、试验专业临床科室 .....	(16)
第四节 药物临床试验机构的岗位要求和职责 .....	(16)
一、各岗位的基本要求 .....	(16)
二、机构主任的岗位要求 .....	(17)
三、机构办公室主任的岗位要求 .....	(17)
四、机构秘书的岗位要求 .....	(18)
五、质量检查员的岗位要求 .....	(18)
<b>第 3 章 药物临床试验的质量控制与质量保证</b> .....	(19)
第一节 药物试验机构的质量保证体系 .....	(19)
一、药物临床试验三级质量保证体系的建立 .....	(20)



二、质量管理人员的资质要求 .....	(21)
第二节 药物临床试验质量保证体系文件系统的制定 .....	(22)
一、机构药物临床试验质量保证文件的制定 .....	(23)
二、专业科室药物临床试验质量保证文件的制定 .....	(24)
第三节 临床试验质控体系的运行和监督 .....	(25)
一、机构办公室的职责 .....	(25)
二、专业科室的职责 .....	(27)
三、项目组的职责 .....	(28)
四、药物临床试验项目的相关质量记录示例 .....	(29)
<b>第4章 药物临床试验的流程管理及组织实施 .....</b>	<b>(40)</b>
第一节 药物临床试验的流程管理 .....	(40)
一、药物临床试验流程 .....	(41)
二、药物试验流程各阶段的管理要点 .....	(41)
第二节 药物临床试验的组织实施 .....	(47)
一、I期临床试验和生物等效性试验的组织实施 .....	(48)
二、II、III和IV期临床试验的组织实施 .....	(51)
三、国际多中心临床试验的组织实施 .....	(53)
<b>第5章 药物临床试验的设计 .....</b>	<b>(56)</b>
第一节 药物临床试验的分期和设计类型 .....	(56)
一、新药临床试验的分期及其意义 .....	(56)
二、药物临床试验的随机化与设计盲 .....	(58)
三、药物临床试验研究设计的类型 .....	(59)
四、药物临床试验设计的对照类型 .....	(61)
五、药物临床试验比较的类型 .....	(64)
第二节 药物临床试验方案设计要点与内容 .....	(67)
一、药物临床试验方案设计的要点 .....	(68)
二、临床试验方案应具备的项目和内容 .....	(73)
第三节 I期临床试验的设计示例 .....	(74)

一、I 期人体耐受性试验的设计 .....	(75)
二、人体药动学研究 .....	(78)
<b>第四节 化学药品的 II、III、IV 期临床试验方案设计要点</b> .....	(82)
一、II 期临床试验方案设计要点 .....	(82)
二、III 期临床试验方案设计要点 .....	(84)
三、IV 期临床试验方案设计要点 .....	(84)
四、多中心试验的计划和实施要点 .....	(85)
<b>第五节 人体生物利用度和生物等效性试验设计</b> .....	(86)
一、生物利用度和生物等效性的基本概念及应用 .....	(88)
二、研究方法 .....	(90)
三、生物利用度和生物等效性研究方案设计要点 .....	(91)
四、生物利用度计算 .....	(94)
五、生物等效性评价(药动学数据统计分析) .....	(95)
六、生物样品分析方法学的研究要点 .....	(95)
七、高变异药物生物等效性研究 .....	(99)
<b>第 6 章 伦理委员会和药物临床试验的伦理审查</b> .....	(101)
第一节 药物临床试验的伦理审查法规要求 .....	(101)
第二节 伦理委员会的作用 .....	(104)
第三节 伦理委员会的建立和组成 .....	(105)
一、伦理委员会的建立 .....	(105)
二、伦理委员会的组成 .....	(105)
第四节 伦理委员会的工作程序和内容 .....	(108)
一、伦理审查会议前的准备 .....	(108)
二、伦理审查会议的召集 .....	(108)
三、试验项目的跟踪检查管理 .....	(109)
四、伦理委员会文件的管理 .....	(110)
五、伦理委员会的教育培训 .....	(110)
第五节 伦理审查及其要点 .....	(111)

一、伦理审查的申请与受理 .....	(111)
二、药物临床试验的伦理审查要点 .....	(112)
三、伦理审查结论的形成与内容 .....	(115)
第六节 知情同意书和知情同意 .....	(116)
一、知情同意书的语言和文字 .....	(116)
二、知情同意书的格式和内容 .....	(116)
三、知情同意书的签署 .....	(118)
<b>第7章 药物临床试验数据的统计与分析 .....</b>	<b>(119)</b>
第一节 概述 .....	(119)
第二节 统计学方法在药物临床试验中的应用和意义 .....	(120)
一、试验设计阶段统计学的作用 .....	(120)
二、试验进行阶段统计学的作用 .....	(122)
三、试验结束后统计学的作用 .....	(123)
第三节 药物临床试验中的数据管理 .....	(124)
一、数据管理的基本内容 .....	(124)
二、数据库的建立 .....	(126)
三、统计分析计划书的确定 .....	(127)
第四节 药物临床试验数据的统计分析 .....	(128)
一、试验数据统计集的概念和意义 .....	(128)
二、观察指标的选择 .....	(130)
三、统计分析主要内容 .....	(132)
四、统计分析报告 .....	(133)
<b>第8章 药物临床试验文件管理 .....</b>	<b>(135)</b>
第一节 药物临床试验的文件及文件管理的目的 .....	(135)
一、药物临床试验的文件系统及文件管理的概念 .....	(135)
二、文件管理的目的 .....	(136)
第二节 药物临床试验文件的分类 .....	(136)
一、管理性文件 .....	(137)

二、操作性文件 .....	(138)
三、技术性文件 .....	(139)
四、记录性文件 .....	(139)
五、其他文件 .....	(139)
<b>第三节 制定文件的程序与要求 .....</b>	<b>(139)</b>
一、制定文件的程序 .....	(140)
二、制定文件的要求 .....	(141)
<b>第四节 文件管理与使用 .....</b>	<b>(142)</b>
一、文件的编码 .....	(142)
二、文件的发放 .....	(142)
三、文件的执行与检查 .....	(143)
四、文件使用者培训 .....	(143)
五、文件的归档 .....	(143)
六、文件的变更 .....	(143)
七、文件管理的持续改进 .....	(143)
<b>第五节 药物临床试验中的原始记录及其管理 .....</b>	<b>(144)</b>
一、药物临床试验过程中医疗行为的原始记录 .....	(144)
二、药物临床试验过程中非医疗行为的原始记录 .....	(146)
<b>第六节 药物临床试验项目的文件管理 .....</b>	<b>(146)</b>
一、药物临床试验项目过程的文件管理 .....	(146)
二、药物临床试验文件的保存 .....	(149)
<b>第9章 药物临床试验机构与申办者 .....</b>	<b>(150)</b>
<b>第一节 申办者的职责 .....</b>	<b>(150)</b>
一、申办者在药物临床试验准备时的职责 .....	(150)
二、申办者在药物临床试验过程中的职责 .....	(152)
三、申办者在药物临床试验完成时的职责 .....	(153)
<b>第二节 药物临床试验的合同研究组织 .....</b>	<b>(154)</b>
<b>第三节 监查员的资质及工作职责 .....</b>	<b>(155)</b>
一、监查员的资质要求 .....	(156)

二、监查员的工作职责 .....	(156)
<b>第 10 章 研究者在药物临床试验中的作用 .....</b>	<b>(158)</b>
<b>第一节 研究团队的组成及资质要求 .....</b>	<b>(158)</b>
一、常见的研究团队组成 .....	(158)
二、研究人员的资质要求 .....	(159)
<b>第二节 研究者的职责与分工 .....</b>	<b>(161)</b>
一、试验专业科室负责人的职责 .....	(161)
二、主要研究者的职责 .....	(162)
三、研究者的职责 .....	(164)
四、研究护士的职责与分工 .....	(165)
五、医技人员的职责与分工 .....	(166)
六、研究药师的职责与分工 .....	(166)
七、研究协调员的职责与分工 .....	(167)
<b>第 11 章 临床试验结果的评价与总结 .....</b>	<b>(168)</b>
<b>第一节 试验药物的疗效评价 .....</b>	<b>(168)</b>
一、疗效评价 .....	(168)
二、主要指标、次要指标设定及评价 .....	(180)
三、特殊指标的设定及评价 .....	(181)
<b>第二节 试验药物的安全性评价 .....</b>	<b>(182)</b>
一、安全性的分级 .....	(183)
二、不良事件判定 .....	(184)
三、不良事件处理、记录和报告 .....	(184)
<b>第三节 临床试验总结报告的撰写 .....</b>	<b>(187)</b>
<b>第 12 章 药物临床试验的视察、稽查及其他质量检查 .....</b>	<b>(189)</b>
<b>第一节 稽查、视察及其他质量检查定义和意义 .....</b>	<b>(189)</b>
一、稽查的定义和意义 .....	(189)
二、视察的定义和意义 .....	(190)
三、其他质量检查 .....	(192)
<b>第二节 药物临床试验机构对检查工作的配合 .....</b>	<b>(192)</b>

---

一、稽查和视察前的准备工作 .....	(193)
二、检查中的注意事项 .....	(199)
三、检查结果的交流和反馈 .....	(201)
附件一 药物临床试验质量管理规范 .....	(203)
附件二 化学药物临床试验报告的结构与内容技术指导原则 .....	(226)
附件三 化学药物临床药动学研究技术指导原则 .....	(245)
附件四 化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则 .....	(261)
附件五 药品注册管理办法 .....	(284)
附件六 关于印发《药物临床试验机构资格认定办法(试行)》的通知 .....	(294)
药物临床试验名词中英文对照 .....	(313)

# 第 1 章 药物临床试验管理 发展历程

## 第一节 国外药物临床试验管理发展历程

药物临床试验管理的发展如同人类的进步一样,从愚昧无知逐步走向科学文明,药物研究是从含有无用成分、甚至有毒成分的植物类物质的粗制滥造阶段,经过无数次的医疗实践和不断地总结经验教训,逐步形成了现代的、系统的和科学的研究方法——药物临床试验质量管理规范。

药物研究从愚昧走向科学,从无序走向规范,从商业主导走向法律监管的全部过程,是人类不断地战胜自我的过程。

近代以来,以美国药物研究的发展历程最具代表性。

19 世纪初期,美国药品的生产商用 99% 的水和 1% 的乙醇配制出多达 40 种“长生不老药”,用 98% 的硫酸钠(别名芒硝)制成“疯狂水晶”,其所作的广告宣称:对于其他产品都无能为力的疾病,这种产品能起死回生。它治疗便秘、高血压、风湿、关节炎、肝病、肾病、肤色不良、胃酸过多……然而这种假药的泛滥导致了严重的后果。在 1848 年结束的墨西哥战争的死亡人员中,只有 9% 是因战争而死亡,而高达 87% 死于疾病的军人,是由于使用了假劣药品。

直到 1937 年“磺胺醋剂”导致 107 人医疗事件,催生了美国《食品、药品和化妆品法》的出台。1938 年 6 月 1 日,《食品、药品和化妆品法》经罗斯福总统签字生效。该法案要求药品在上市销售之前,必须证明其产品的安全性。这是世界上第一个要求在药

品销售之前,进行科学实验的法律。

《食品、药品和化妆品法》以及磺胺药的出现,使制药商认识到,未来的发展需要建立研发队伍,生产出能治病的药物,而不是叫卖祖传秘方,药品的安全有效要求有科学数据做支撑。到了20世纪50年代,史可公司放弃了其15 000个产品中的14 940个,只剩下60个比较安全有效的产品。

事实上,1938年颁布的《食品、药品和化妆品法》存在一个巨大的漏洞,即允许“经验丰富的医生”判断药品的安全性和有效性,且作为试验的一部分,可以让病人使用一些药品的样品。直到20世纪60年代初期,作为代表美国政府行使药品监管的FDA,在审核批准新药方面,并未建立明确的工作模式,也不能对制药企业提供技术要求和指导。制药企业对药品试验很随意,方法也不统一。有的药品企业常常是先在人身上做试验,然后再从动物身上做研究。也没有要求医生和制药企业保留药物试验的记录。对药物导致的不良事件,FDA也不掌握,制药企业能隐瞒就隐瞒。法律也没有要求医生在做药品试验的时候,必须事先征得病人的同意。

最典型的是20世纪60年代初发生在美国和欧洲的“反应停事件”。1955年德国格郁能化学公司研究并生产出反应停,1957年反应停在德国正式销售。美国的梅瑞公司通过与德国格郁能化学公司合作,把反应停提供给美国的病人试用,也同时在动物身上做试验。梅瑞公司所做的动物试验中,11只小鼠6只死亡,30只雄鼠中22只死亡,给狗服用1天后也死亡,但梅瑞公司隐瞒这些至关重要的安全性结果,继续在人身上试用反应停。1961年,他们向1 267名医生发放了250片反应停,医生又把该药发给了大约2万名病人使用。

1955—1962年,制药企业一直宣称反应停是一个百分之百安全的镇静药。实际上,随着使用范围的增加和时间的延长,反应停的不良反应也不断地暴露。终于有良知的知情人士将反应停



不良反应的实情捅给了媒体,1962年7月15日,美国媒体发表了反应停事件报道。

制药企业在药品上市前应该承担哪些责任?反应停事件引起了美国社会对药品安全立法的关注,促成了食品药品法修正案(科沃夫-合里斯修正案)在国会参众两院全票通过,10月10日,经肯尼迪总统签字,成为美国正式法律。

1962年的《食品药品法修正案》,是人们在药物研究领域思考和摸索了几个世纪后科学的结晶。专家意见让位于科学实验。该法律规定:不能在人身上随意进行药物试验。人体实施药物临床试验之前,必须通知FDA,必须征得受试者的知情同意,医生和制药企业必须保留完整的药物试验记录。在试验的设计上,试验还应是“有良好对照”的,参与试验的人数要符合要求,两组之间的分配是随机的,对比的两组受试者要有可比性等。

新法规规定,不仅新药在上市前需要证明其安全性、有效性,而且上市后的药品也应通过同样的科学试验。资料显示,在新法实施前,美国有4000种药品需要进行科学检验。在此后的3年间,美国实施了“国家科学院和国家科研委员会药品疗效研究”行动,使得300多种药品从美国市场上消失。

至今,20世纪50年代获准上市的药品大部分已销声匿迹,因为这些药品大都没有重要疗效。1962年《食品药品法修正案》颁布前后,FDA批准的真正有重要科学意义的药品数量一直都比较稳定。1960年以后,FDA每年批准的药品中只有两三种是真正有效的(1960年批准的306种新药中,真正有效的只有4种)。

1970年,FDA制定并公布了关于“药物临床试验的技术指导手册——完善和良好的对照试验“,这是全球第一部药物临床试验质量管理规范。

稍后,欧共体在20世纪80年代开始起草适用于欧洲各国的统一的药品临床试验管理规范,并于1991年7月颁布了《欧共体国家药品临床试验规范》,1992年1月生效。