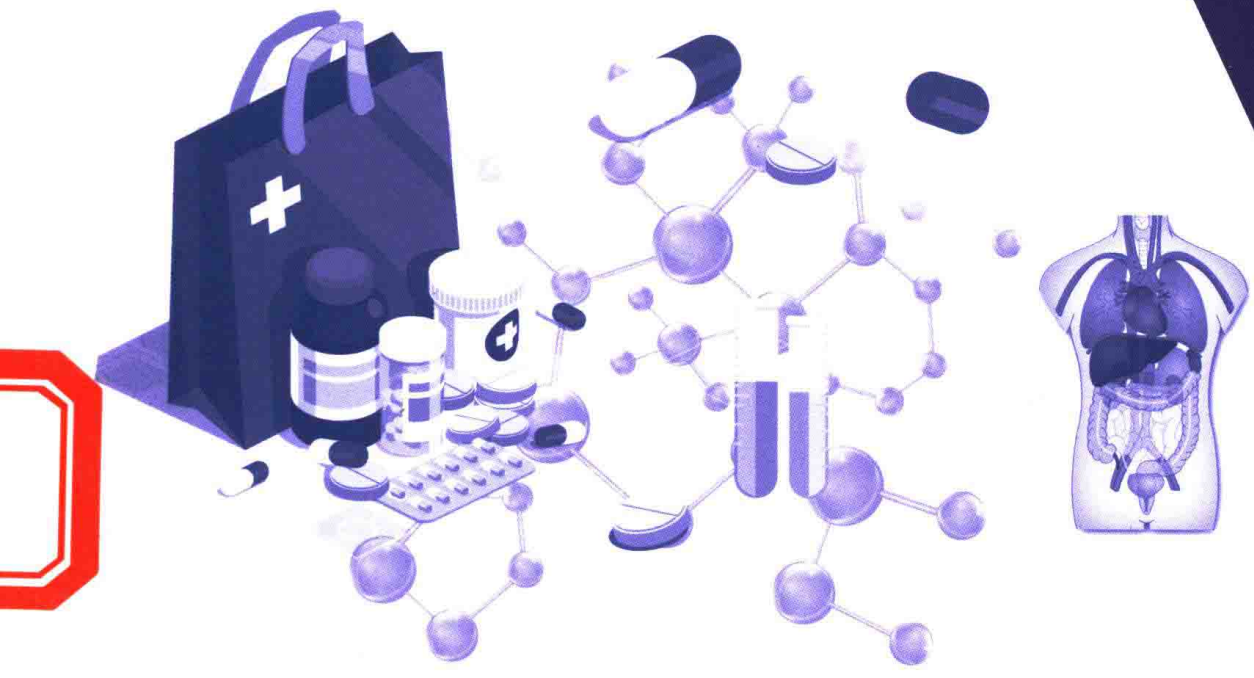
Drug Clinical Research
Theory and Practice

药物临床研究
理论与实践

张 菁 毛 颖 主编



復旦大學出版社

Drug Clinical Research
Theory and Practice

药物临床研究
理论与实践

张 菁 毛 颖 主编

復旦大學出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物临床研究:理论与实践/张菁,毛颖主编. —上海:复旦大学出版社,2022.10
ISBN 978-7-309-16329-2

Ⅰ.①药… Ⅱ.①张… ②毛… Ⅲ.①临床药学-研究 Ⅳ.①R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2022)第 133929 号

药物临床研究:理论与实践
张 菁 毛 颖 主编
责任编辑/江黎涵

复旦大学出版社有限公司出版发行
上海市国权路 579 号 邮编:200433
网址:fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com
门市零售:86-21-65102580 团体订购:86-21-65104505
出版部电话:86-21-65642845
上海丽佳制版印刷有限公司

开本 787×1092 1/16 印张 20 字数 426 千
2022 年 10 月第 1 版
2022 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 978-7-309-16329-2/R·1960
定价:98.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司出版部调换。
版权所有 侵权必究

编 委 会

主　　编　张　菁　毛　颖

副 主 编　伍　蓉　曹国英　武晓捷

编写人员（以姓氏笔画排序）

马　璟　王大猷　王世俊　毛　颖　付海军　李华芳

李雪宁　李　慧　刘罡一　刘　薇　阮秀芳　伍　蓉

陈渊成　吴翠云　张　菁　张锴婷　张　蕾　罗剑锋

武晓捷　郭仪臻　相小强　唐　燕　奚益群　徐金华

曹国英　曹艳佩　曹钰然　黄若凡　黄海辉　黄　敏

戚玮琳　曾　娜　虞培敏　詹惠中　薛　愉

学术秘书　杨海静　刘　薇

序
Foreword

新中国成立以来，我国生物医药领域走过了一条不平凡的发展之路。20世纪50年代初期，我国生物医药领域的科技和产业基础非常薄弱，经过几十年不懈努力，面貌发生了根本性的变化。在“创新驱动发展”的国家战略引导下，我国大力推动医药创新，2008年实施了“重大新药创制”国家科技重大专项等重大举措；2012年，生物医药被明确列为国家七大战略性新兴产业之一。近10年来，中国医药研发呈现“井喷式”的发展态势，中国正逐步实现从依靠仿制到依靠创新、从医药生产大国到医药科技强国的历史性转变。从仿制到创新，从跟随到崛起，一代代医药研发者的中国“新药梦”正一步步变成现实。

医药研发本身具有周期长、风险高、投资大的行业特点。从依托基础研究寻找先导化合物，到非临床研究指导临床研究设计，再到逐步递进的临床试验支持药物上市，以及上市后临床应用和再评价，药物研发创新贯穿整个技术链、产业链的各环节，要求大学、研究机构、医药研发企业和医疗机构等有关各方具备强大的能力作为支撑。毋庸讳言，我国现阶段的生物医药创新与国际先进水平相比，在许多方面还有明显差距，药物临床研究是其中的一个重要方面，基础研究尚需提高，优秀人才的培养还需加强，管理、研究和质量保障理念也需要突破和更新。

中国医药创新发展呼唤药物临床研究专业化人才的培养及与国际先进转化理念的接轨。张菁教授等主编的《药物临床研究：理论与实践》作为教材用书在这一背景下应运而生。该书内容包含药物临床研究概论、相关法规、管理规范和伦理审查，以及各期临床研究的设计和实施；从聚焦临床药理学的基本理论及应用，细化到肿瘤、风湿免疫、精神等各治疗领域药物的临床试验设计策略及实例分享；对药物临床研究的管理和各方角色也进行了介绍和阐述。该书是为高等院校的临床医学、临床药理、药学、护理学等专业的本科生和研究生编撰的药物临床研究领域的系统、全面的教材用书，也可以作为医疗机构从事临床研究的相关人员及药物研发机构、大学和医药企业从事新药研发人员的参考书。

该书主编张菁教授等长期在药物临床研究领域辛勤探索和耕耘，对该领域的新发展、新理念有深入的了解，取得了一系列优秀的研究成果，积累了丰富的实践经验。

该书围绕新药临床研究的理论和实践层层展开，内容丰富，深入浅出。我相信，该书的正式出版将为培养高水平药物临床研究专业人才、提高药物临床研究质量和水平提供理论和实践的范本。

陈凯先

中国科学院院士

中国药学会名誉会长

2022 年 5 月于上海

前言
Preface

随着生命科学基础研究的突破性进展，医药产业发展和创新已成为战略制高点。但我国医药创新产业起步晚，创新产业链各环节能力相对薄弱，医药人才教育体系多集中在基础研究和临床应用阶段，导致临床研究的专业人才和团队匮乏。此外，我国创新药临床研发经验不足，临床研究的整体策略、设计和实施缺乏体系化布局，临床研究单位缺乏规范化管理，尤其是相关研究人员缺乏系统化培养。临床研究专业人才培养是中国医药创新产业发展的基石，因此有必要建立临床研究理论和实践培养机制，为医药研究型人才队伍的建设打好基础。

复旦大学上海医学院为硕士、博士研究生开设了《药物临床研究》课程。本书作为该门课程的教材，旨在为临床医学、临床药理学、临床药学、基础医学、公共卫生专业的在校研究生提供系统、全面、专业的学习指导。本书编者均为长期工作在临床研究和教学一线的教授及专家，以系统、实用、新颖、深入浅出为基本宗旨，结合编者教学、科研、实践的经验编写而成。本书也可供科研机构、临床研究中心、医药企业等相关专业研究人员参考。

本书分为5篇共27章。第一篇《临床研究概论》，从药物临床研究发展、基本概念及流程、监管法规政策、药物临床试验质量管理规范到伦理原则和审查及案例等方面介绍，系统、全面地介绍了药物临床研究的全生命周期管理。第二篇《药物临床前及临床各期试验设计及实施》，以及真实世界临床研究各章，着重阐释了临床前研究及各期、各阶段临床试验及真实世界临床研究的研究目的、研究设计及内容、实施要点、临床研究数据管理、风险管控、安全问题的判断、数据收集及管理等，并提供了具体实例。第三篇《临床药理学基本理论及应用》，侧重介绍药动学/药效学、定量药理学、特殊人群药动学、儿科人群临床试验及生物样本检测。第四篇《临床研究各论》，从肿瘤、风湿免疫、精神、神经、皮肤用药和抗菌药物等临床治疗领域详细介绍了药物临床研究设计要点，佐以实例分享，同时涵盖药物临床试验中心脏安全性评价要点。第五篇《临床研究管理》，聚焦临床试验机构管理和质量体系建设，对临床研究人员（如研究者、研究护士）的职责与工作内容做了翔实的介绍。

本书由张菁教授任主编并对全书进行审定，杨海静、刘薇负责统稿。参编人员及

具体分工为：张菁、阮秀芳、曹国英、伍蓉、吴翠云、张锴婷（第一篇）；马璟、张菁、罗剑锋、付海军、李雪宁、王大猷、张锴婷（第二篇）；相小强、郭仪臻、王世俊、陈渊成、武晓捷、黄敏、曾娜、奚益群、唐燕、刘罡一（第三篇）；毛颖、黄若凡、薛愉、李华芳、张蕾、虞培敏、徐金华、黄海辉、戚玮琳（第四篇）；詹惠中、李慧、曹艳佩、曹钰然、刘薇（第五篇）。本书的出版得到了复旦大学出版社的大力支持，在此一并致谢！

国内外药物临床研究发展日新月异，编者水平有限，书中难免存在遗漏和不妥之处，敬请读者谅解和指正，不胜感激。

编者

2022 年 5 月于上海

目录 Contents

第一篇　临床研究概论

第一章　药物临床研究概论 / 3
第一节　药物临床研究 / 3
第二节　临床研究基本概念及流程 / 7
第三节　实例分析 / 13

第二章　药品注册与药物临床试验相关法规 / 18
第一节　药品注册管理概论 / 18
第二节　药物临床试验监管法规政策 / 21

第三章　GCP 发展史及中国 GCP / 26
第一节　国际药物临床试验及管理规范发展史 / 26
第二节　中国药物临床试验及管理规范发展史 / 29
第三节　中国 2020 版 GCP 介绍 / 30

第四章　药物临床试验伦理原则与伦理审查 / 34
第一节　药物临床试验伦理原则与我国伦理审查法规指南 / 34
第二节　药物临床试验伦理审查基本流程 / 36
第三节　药物临床试验伦理审查基本要素 / 37

第二篇　药物临床前及临床各期试验设计及实施

第五章　非临床研究 / 55
第一节　体外及体内药效学研究 / 55
第二节　非临床药代动力学研究 / 56
第三节　非临床安全性评价研究 / 58
第四节　临床方案设计时对非临床研究结果考虑要点 / 64

第六章　Ⅰ期临床试验设计和实施要点 / 66
第一节　首次人体试验起始剂量的确定 / 66

第二节　Ⅰ期临床试验设计 / 69
第三节　Ⅰ期临床试验评价要点 / 73
第四节　实例分析 / 75

第七章　Ⅱ～Ⅲ期临床试验设计和实施要点 / 77
第一节　试验设计方法 / 77
第二节　试验结果分析的统计学考量 / 82

第八章　药物真实世界研究 / 86
第一节　真实世界研究概述 / 86
第二节　药物真实世界研究设计 / 87
第三节　真实世界临床药理学研究 / 90
第四节　真实世界研究数据管理与统计分析 / 92

第九章　临床研究数据管理和统计分析 / 96
第一节　临床研究数据的管理 / 96
第二节　临床研究数据的统计分析方法 / 100

第十章　临床试验的风险管控 / 106
第一节　风险的概念与分类 / 106
第二节　风险的来源与管控举措 / 107
第三节　实例分析 / 112

第十一章　临床试验安全问题的判断、数据收集和管理要求 / 116
第一节　背景和研究者的职责 / 116
第二节　涉及安全性问题的医学判断和管理要求 / 118
第三节　不良事件收集方法 / 122
第四节　小结 / 124

第三篇　临床药理学基本理论及应用

第十二章　药代动力学和药效动力学概论 / 129
第一节　药物的体内过程 / 129
第二节　药代动力学基本概念及模型 / 132
第三节　药效动力学基本概念及研究方法 / 134
第四节　药代动力学和药效动力学的发展近况 / 138

第十三章　定量药理学基本概念及应用 / 141
第一节　定量药理学概述 / 141

第二节 定量药理学基本理论 / 144
第三节 临床应用实例 / 156
第四节 其他定量药理学分析方法 / 162

第十四章 特殊人群药代动力学 / 164
第一节 特殊人群药代动力学 / 164
第二节 特殊人群临床试验设计 / 171
第三节 案例介绍：Sinbaglustat（ACT－519276）在肾功能不全患者中的药动学 / 174

第十五章 儿科人群临床试验设计要点和实施要点 / 176
第一节 儿科人群临床试验的目的与特点 / 176
第二节 儿科人群临床试验设计的关键 / 177
第三节 儿科人群临床试验设计中的社会/伦理问题 / 181
第四节 儿科人群药物非临床安全性评价考虑要点 / 184
第五节 儿科人群临床试验的展望 / 185

第十六章 生物样本检测及实验室管理 / 188
第一节 生物样本检测方法的建立 / 188
第二节 生物样本检测方法的验证与检测 / 193
第三节 生物分析实验室管理 / 196

第四篇 临床研究各论

第十七章 抗肿瘤药物临床研究 / 201
第一节 细胞毒药物临床研究 / 201
第二节 非细胞毒药物临床研究 / 204
第三节 肿瘤药物临床研究中的终点指标 / 206
第四节 肿瘤新药临床研究中的不良反应 / 208
第五节 肿瘤药物临床研究中的伦理问题 / 208
第六节 实例分析 / 209

第十八章 风湿免疫类药物临床研究 / 214
第一节 风湿免疫类药物简介 / 214
第二节 风湿免疫类药物临床试验设计及疗效指标选择 / 216
第三节 风湿免疫类药物临床试验中的伦理问题 / 220

第十九章 精神类药物临床研究 / 223
第一节 精神类药物研发概况 / 223
第二节 抗精神病药临床应用概况及临床试验设计要点 / 223

第三节　抗抑郁药临床应用概况及临床试验设计要点 / 226
第四节　心境稳定剂、抗焦虑药、中枢兴奋剂等临床应用概况及临床试验设计要点 / 228
第五节　实例分析 / 230

第二十章　神经类药物临床研究 / 233
第一节　神经类药物研发及概述 / 233
第二节　抗癫痫药物的分类及临床试验设计要点 / 234
第三节　阿尔茨海默病药物的分类及临床试验设计要点 / 236
第四节　慢性失眠药物的分类及临床试验设计要点 / 238
第五节　糖尿病周围神经病药物的分类及临床试验设计要点 / 240

第二十一章　皮肤科药物临床研究 / 242
第一节　外用药临床试验设计的特殊性 / 242
第二节　外用药受试者评估方法 / 244
第三节　实例分析 / 249

第二十二章　抗菌药物临床研究 / 254
第一节　抗菌药物的分类及新药研发需求 / 254
第二节　抗菌药物临床试验 / 254
第三节　抗菌药物临床试验方案 / 255
第四节　实例分析：CABP 抗菌药物临床试验的设计要点 / 258

第二十三章　药物临床试验的心脏安全性评价 / 261
第一节　临床试验中心脏安全性评价概况 / 261
第二节　创新药的全面 QT/QTc 临床研究方法 / 262
第三节　TQT/QTc 临床实例介绍 / 266

第五篇　临床研究管理

第二十四章　临床试验机构管理 / 273
第一节　临床试验机构和各专业组 / 273
第二节　临床试验机构组织架构和职责 / 274

第二十五章　临床研究中质量管理体系 / 278
第一节　质量管理体系概述 / 278
第二节　质量管理体系的定义及组成 / 278
第三节　院内质量管理体系 / 279
第四节　院外质量管理体系 / 282
第五节　常见问题举例 / 284

第二十六章 临床研究中研究护士的职责 / 286
第一节 研究护士的发展 / 286
第二节 研究护士的角色与职责 / 287
第三节 实例分析 / 289

第二十七章 临床研究中研究者、临床监查员和临床研究协调员等角色的职责 / 293
第一节 临床研究过程中的各种角色定义 / 293
第二节 各种角色在临床研究中的职责 / 294
第三节 各角色之间的沟通协调 / 298

参考文献 / 300

第一篇

临床研究概论

第一章 药物临床研究概论

第一节 药物临床研究

一、药物研究生命周期概述

（一）药物研发

药物研发是最具创新性和知识产权最密集的领域之一，是研发投入最高的领域。以美国为例，据统计，一个药物从发现到上市，平均研发投入高达 18 亿美元，平均研发时间 10～15 年。其中临床阶段的研发总投入约占研发总成本的 63%，临床试验阶段平均需 8 年，约占药物研发总时间的 59%。

药物临床研究是药物研发中占比最大的部分，依托科学合理的设计及逐步递进的研发策略来提升临床试验的成功率，直接决定药物能否获批上市。据统计，在 2011—2020 年的 10 年间，全球进入临床的候选药物获批上市的成功率仅为 8%。

当一个药物适应证获批上市后，药物研发的生命周期并没有停止，依托上市后再评价及真实世界研究等手段可以为已上市药物进一步提供有效性和安全性数据，为补充或修改说明书提供证据，更好地合理应用创新药。

因此，了解药物研发流程，尤其是深入理解药物从发现、评价到临床应用的全生命周期各个阶段的目的和作用，对提高转化成功率和合理临床应用尤为重要。

（二）药物研发流程

药物研发过程从药物发现开始一直持续到真实世界应用，按时间顺序通常包括化合物发现、临床前研究、临床研究、注册上市、上市后研究和真实世界研究几个主要部分。

1. 化合物发现　基于对疾病及相关靶点和通路的不断了解，寻找各种有研发潜力的药物分子，又称先导化合物（lead compound），以期改变疾病的进程，或治愈，或延长生命，或减轻病痛、缓解症状，或提高生活质量。

2. 临床前研究　确定先导化合物后，在体外或动物体内开展的一系列非临床研究，

主要包括药效学研究、动物药代动力学研究、毒理学及毒代动力学研究。如果化合物在动物中被证明是安全有效的，研发单位会按照当地监管部门的法规要求，整理所有的药学和临床前动物实验数据，向预计开展人体临床试验的各个国家的监管部门提交新药临床试验申请(investigational new drug application，IND)。

3. 临床试验　基于非临床研究结果获得监管部门的批准，进入在人体中开展药物研究的阶段。临床试验基于已积累的研究数据，设计科学合理的试验方案，基于前期的临床试验研究结果逐步推进后续的试验设计，从早期的探索性试验递进至后期的确证性试验，从开始的药物机制验证(proof of mechanism，POM)，到中期的概念验证(proof of concept，POC)，再到后期的疗效安全性确证，逐步积累一系列完整的临床证据，支持药物在特定人群中针对特定疾病的治疗效果。

4. 注册上市　当已积累的证据足够证明试验药物安全有效时，制药公司会向当地监管部门提出新药上市申请(new drug application，NDA)或生物制品上市申请(biologic license application，BLA)。递交资料包含所有已完成的药学研究、非临床研究、临床研究及相应的分析结果，监管部门会综合评判药物的获益是否大于风险、上市说明书该如何拟定、生产工艺是否合适等。药物上市申请获批后进入市场流通。

5. 上市后研究　有时，药物基于获益风险比等综合因素的考量，在注册上市时为附条件批准，需要承诺在上市后完成后续研究，提供进一步证据支持完全批准，如补充安全性信息、提供长期随访数据、对特殊人群进一步研究、优化已有给药方案等。申请人需要在规定时限内完成上市后研究并再次递交监管部门批准。

6. 真实世界研究　药物临床研发阶段或上市推广到真实世界应用时，针对一定的临床问题，借助特定的数据收集平台和系统，收集真实世界数据，形成真实世界证据，对药物上市后进行再评价，如药物适应证的拓展、药物安全性的扩大人群研究、药物剂量合理性评估等，积累的证据可以帮助变更药品说明书，指导临床更合理用药方案的验证和应用。

药物临床研究，以药物获批上市时间分类，包括上市前临床试验和上市后临床应用；以研究目的划分，包括注册目的药物临床研究和非注册目的药物临床研究；以研究方法学划分，包括随机对照试验(randomized clinical trial，RCT)和真实世界研究(real world study，RWS)；以研究发起主体分类，包括制药公司发起的临床研究和研究者发起的临床研究(investigator initiated trial，IIT)。

药物临床试验是药物临床研究的一部分，主体是上市前注册目的临床试验，还包括附条件批准承诺的上市后研究、注册目的的 RWS 和 IIT 等。本章主要对上市前注册目的临床试验进行重点介绍；对于真实世界研究等，会在第二篇第八章进行阐述。

二、中国药物临床研究概述

(一) 背景

中国的药物研发从仿制起步，仿制药研发成本低，中国庞大的人口基数也提供了巨