



# 药物临床试验基础知识

Basic knowledge of drug clinical trials

医学部 程正应

# 主要内容

- 药物临床试验基础知识
- 药物临床试验相关人员职责
- 临床试验监察



# 药物临床试验基础知识

- 临床试验定义、目的以及原则
- 临床试验分期
- 临床试验常用术语
- 临床试验流程
- 临床试验前准备工作
- 临床试验文件管理
- 临床试验药品管理

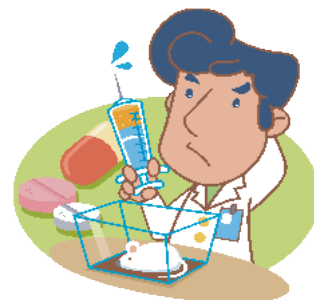
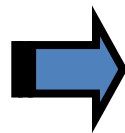
# 药物临床试验与药物的上市销售息息相关



新化合物



实验室筛选



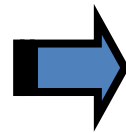
临床前研究



处方设计



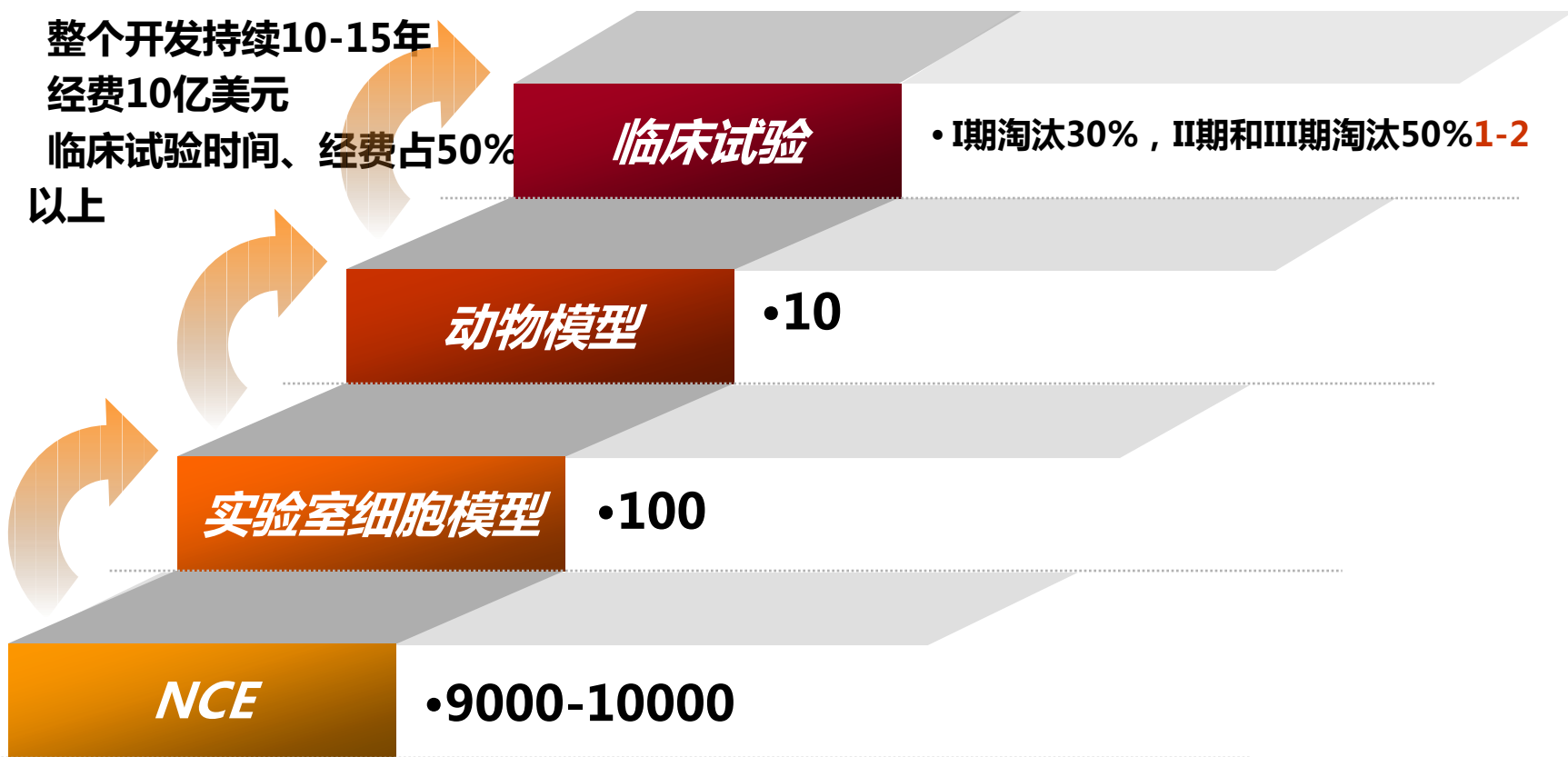
临床研究 ( I、II、III期 )



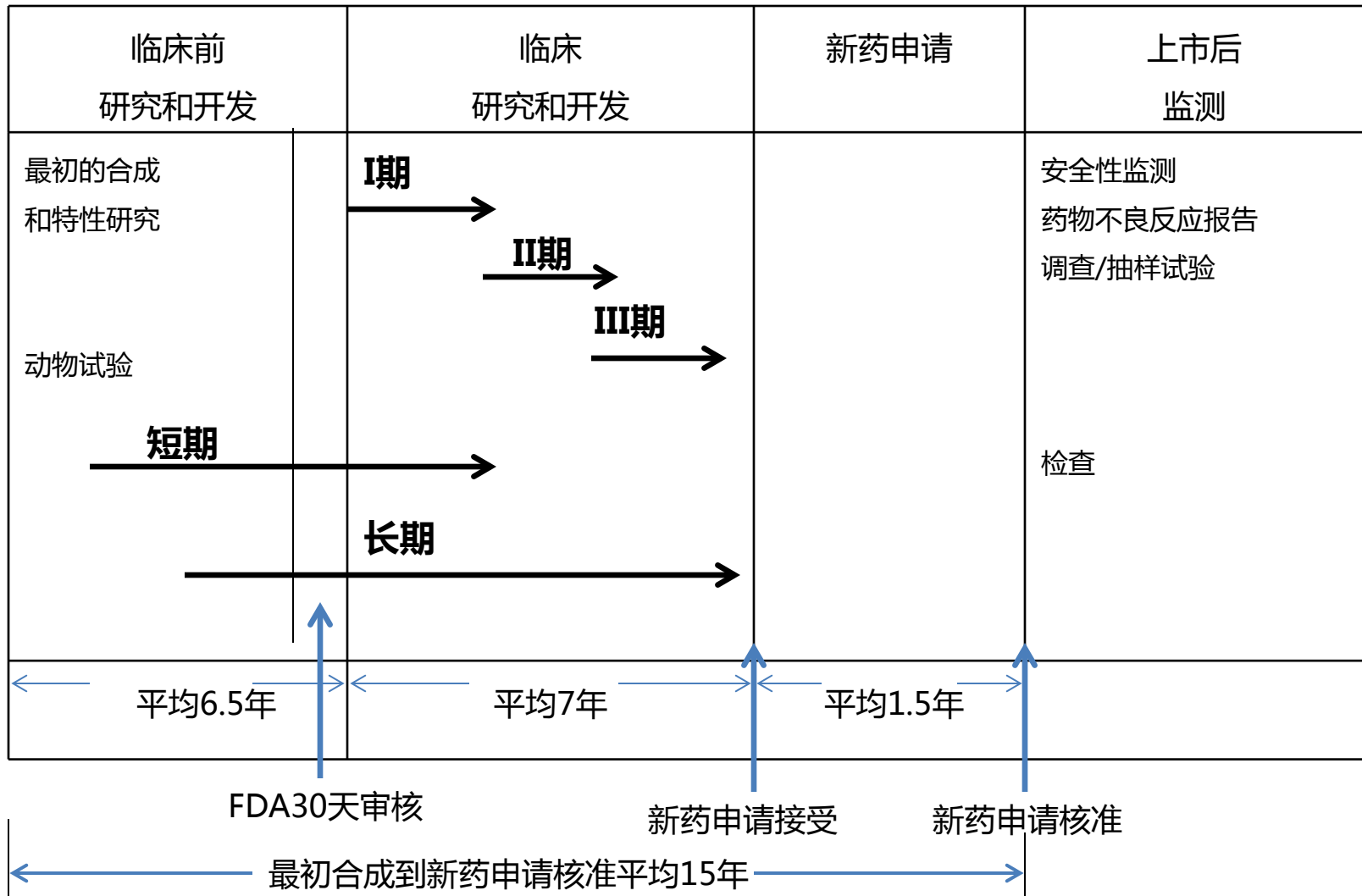
上市及四期临床研究

# 药物临床试验在新药开发中的地位

- 整个开发持续10-15年
- 经费10亿美元
- 临床试验时间、经费占50%以上



# 药品研究开发的程序



# 定义

- **临床试验 ( Clinical trial)**

指任何在**人体 ( 病人或健康志愿者 )** 进行的药物的系统性研究，以证实或发现试验药物的临床、药理和/或其他药效学方面的作用、不良反应和/或吸收、分布、代谢及排泄，目的是**确定试验药物的安全性和有效性**。

按照ICH GCP指导原则中的定义，临床试验和临床研究 ( Clinical study ) 为同义词。

而我国《药品注册管理办法》则将一般意义上的临床试验加上生物等效性试验统称为临床研究。

- 备注：生物等效性试验是指用生物利用度研究的方法，以药代动力学参数为指标，比较同一种药物的相同或者不同剂型的制剂，在相同的试验条件下，其活性成分吸收程度和速度有无统计学差异的人体试验。目的都是通过测定血药浓度的方法，来比较不同的制剂对药物吸收的影响，也即药物不同制剂之间的差异，以此来推测其临床治疗效果差异的可接受性，即不同制剂之间的可替换性。  
按照《药品注册管理办法》的要求，属于化学药品注册分类5、注册分类6的口服固体制剂需要进行生物等效性研究。

# 目的

- 评价药物的安全性及有效性
- 确定药物的最佳使用方法
- 为新药审评和注册提供法规要求的申报资料
- 为企业制定药物及市场开发决策提供依据
- 为医生和病人正确使用药物提供依据



# 原则

## • 伦理道德

- 1、《**纽伦堡法典**》：1947年二战结束后，保护人类受试者的奠基石
- 2、《**赫尔辛基宣言**》：1964年第18届国际医学大会，规范人体医学研究的道德行为，规定成立独立的伦理委员会批准研究方案。
- 3、《**贝尔蒙报告**》：1974年美国国家委员会，提出保护人类受试者的三个基本原则：尊重、受益和公正。
- 4、《**涉及人类受试者生物医学研究的国际伦理准则**》：2002年 国际医学科学组织理事会与WHO联合颁布，对《赫尔辛基宣言》的进一步明确规定和补充。

# 1946年纽伦堡审判

- 犹太人被迫参加的气性坏疽后硫磺对这类感染的作用，对儿童进行的实验性创伤和烧伤试验
- 对23名纳粹医生进行审判
- 纳粹医生声称以科学的名义进行试验

## 1948年颁布《纽伦堡法典》

1. 受试者的参加必须出于自愿；
2. 在参加任何临床试验前，必须知情同意；
3. 必须有实验研究提供科学的依据；
4. 不允许对受试者造成肉体或精神上的伤害；
5. 在试验进行中任何时间受试者有权退出。

这个具有历史意义的法案是人体研究伦理方面的第一部规章



# 原则

## • 科学性

1、任何试验应采用先进和可靠的研究手段和标准，周密地准备、设计和计划，规范地实施，准确可靠地记录，科学的评价和报告。

2、符合生物统计学的四项基本原则：

对照

随机

盲法

可重复

# 原则

- **GCP与现行法律法规**

药物临床试验质量管理规范 ( Good Clinical Practice , GCP ) 是SFDA对临床试验所作的标准化、规范化管理的规定。是有关临床试验的设计、组织、进行、监察、稽查、记录、分析和报告的标准。

**任何人体临床试验必须严格遵照GCP要求进行。**

- 我国与药品临床试验有关的法规主要包括：

《中华人民共和国药品管理法》（2001年）

《中华人民共和国药品管理法实施条例》（2002年）

《药品注册管理办法》（2007年）

《药物临床试验机构资格认定管理办法》（2004年）

《药品注册现场核查管理规定》（2008年）

《药品不良反应报告和监测管理办法》（2004年）

其他有关的规定和技术指导原则等。

# 临床试验分期

## • I期临床试验

在新药开发过程中，将新药初次用于人体以研究新药的性质，称之为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。

目的：观测人体对新药的**耐受程度**和**药代动力学**，为制订给药方案提供依据，也为II期用药剂量提供重要的科学依据。

一般从单剂量开始，在严格控制的条件下，给少量试验药物于少数（**10-100例**）经过谨慎选择和筛选出的**志愿者**，监测药物的血液浓度、排泄性质和任何有益反应或不良作用，以评价药物在人体内的药代动力学和耐受性。

# 临床试验分期

## • II期临床试验

系治疗作用初步评价阶段。

其目的是初步评价药物对**目标适应症患者**（**最少100例**）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。

此阶段的研究设计可以根据具体的研究目的，采用多种形式，包括随机盲法对照临床试验。

注意：受益-风险比评估

**一个具有不可接受的受益-风险比的药物是得不到SFDA批准的。**

# 临床试验分期

## • III期临床试验

在I期II期临床研究的基础上，将试验药物用于更大范围的**病人志愿者**（**最少300例**）身上，进行扩大的**多中心**临床试验，进一步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，评价受益与风险关系，称之为III期临床试验。

**是治疗作用的确证阶段**，也是为药品注册申请获得批准提供依据的关键阶段。该期试验一般为具有足够样本量的随机化盲法对照试验。对试验药物与安慰剂（不含活性物质）或已上市药品的有关参数进行比较。

目标：

- 1、增加患者接触试验药物的机会，既要增加受试者的人数，还要增加受试者用药的时间；
- 2、对不同的患者人群确定理想的用药剂量方案；
- 3、评价试验药物在治疗目标适应症时的总体疗效和安全性。

# 临床试验分期

- **IV期临床试验**

新药上市后由申请人**自主进行的应用研究阶段。**

目的：

- 1、考察在广泛使用条件下的药物的治疗和不良反应；评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系；改进给药剂量等。
- 2、进一步拓宽药品适应症范围

**注意：GCP规定最少2000例**

**该期试验可不用获得SFDA的药物临床试验批件，但须取得伦理批件，尤其是选择安慰剂作为对照药。**



- 安慰剂的使用：

- 1、尚没有有效药物可对照的试验药物的对照；
- 2、治疗慢性功能性疾病的药物；
- 3、轻度疾病，例如轻度精神抑郁的治疗；
- 4、诊断已明确不需要药物治疗的病人，如一再要求药物治疗，也可给予安慰剂；
- 5、慢性疼痛病人，如证实有安慰剂效应，可在药物治疗间歇给予安慰剂治疗。

# 思考：

- IV期临床试验与循证医学是否同一个概念？

**IV期临床试验**是针对临床试验分期而言，是为了获得更大样本量的用药真实数据，为制定**最佳用药方案**提供依据。

**循证医学**是一门学科，原则是将最佳临床证据、熟练的临床经验和患者的具体情况这三大要素紧密结合在一起寻找和收集最佳临床证据，旨在得到更敏感和更可靠的诊断方法，更有效和更安全的治疗方案，力争使患者获得**最佳治疗结果**。

# 临床试验常用术语

- **知情同意书** ( Informed Consent Form ) : 是每位受试者表示自愿参加某一试验的文件证明。研究者必须向受试者说明试验性质、试验目的、可能的受益和危险、可供选用的其他治疗方法以及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等，使受试者充分了解后表达其同意。
- **药品不良反应** ( Adverse Drug Reactions , ADRs ) : 在按规定剂量正常应用药品的过程中产生的有害而非所期望的、**与药品应用有因果关系的**反应。在一种新药或药品新用途的临床试验中，其治疗剂量尚未确定时，所有有害的而非所期望的、与药品应用有因果关系的反应，也应视为药品不良反应。
- **不良事件** ( Adverse Event , AE ) : 病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件，但**并不一定与治疗有因果关系**。
- **严重不良事件** ( Serious Adverse Event , SAE ) : 临床试验过程中发生的需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。

# 临床试验常用术语

- **稽查** ( Audit ) : 指由**不直接涉及试验**的人员所进行的一种系统性检查, 以判定试验的实施、数据的记录和分析试验方案、GCP及法规要求相符。
- **视察** ( Inspection ) : 药品监督管理部门对有关一项临床试验的文件、设施、记录和其他方面进行官方审阅, 视察可以在试验单位、申办者所在地或合同研究组织所在地进行。

# 临床试验常用术语

- **试验方案** ( Protocol ) : 叙述试验的背景、理论基础和目的, 以及试验设计、方法和组织, 包括统计学考虑、试验执行和完成的条件。**方案必须由参加试验的主要研究者、研究机构和申办者签章并注明日期。**
- **设盲** ( Blinding/Masking ) : 临床试验中使一方或多方不知道受试者治疗分配的程序。**单盲指受试者不知, 双盲指受试者、研究者、监查员或数据分析者均不知治疗分配。**
- **多中心试验**(Multicenter trial)。由一个或几个单位的主要研究者总负责, 多个单位的研究者合作, 按同一个试验方案同时进行的临床试验。

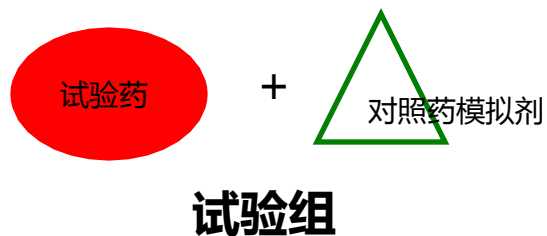
# 临床试验常用术语

- 依从性 ( Compliance )

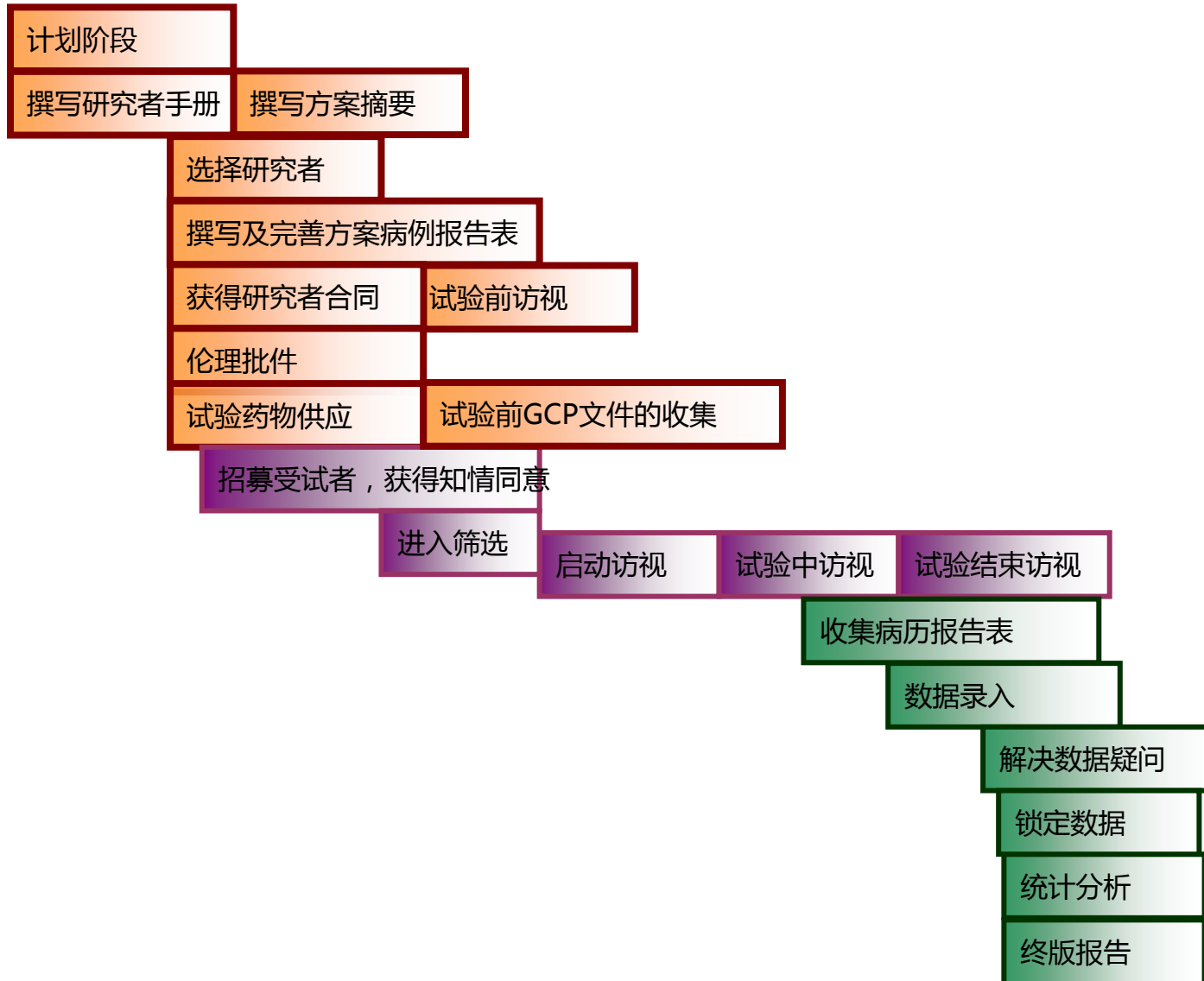
患者：指患者按照方案要求服用试验药物的遵循程度。

方案：指按照研究方案实施试验情况。

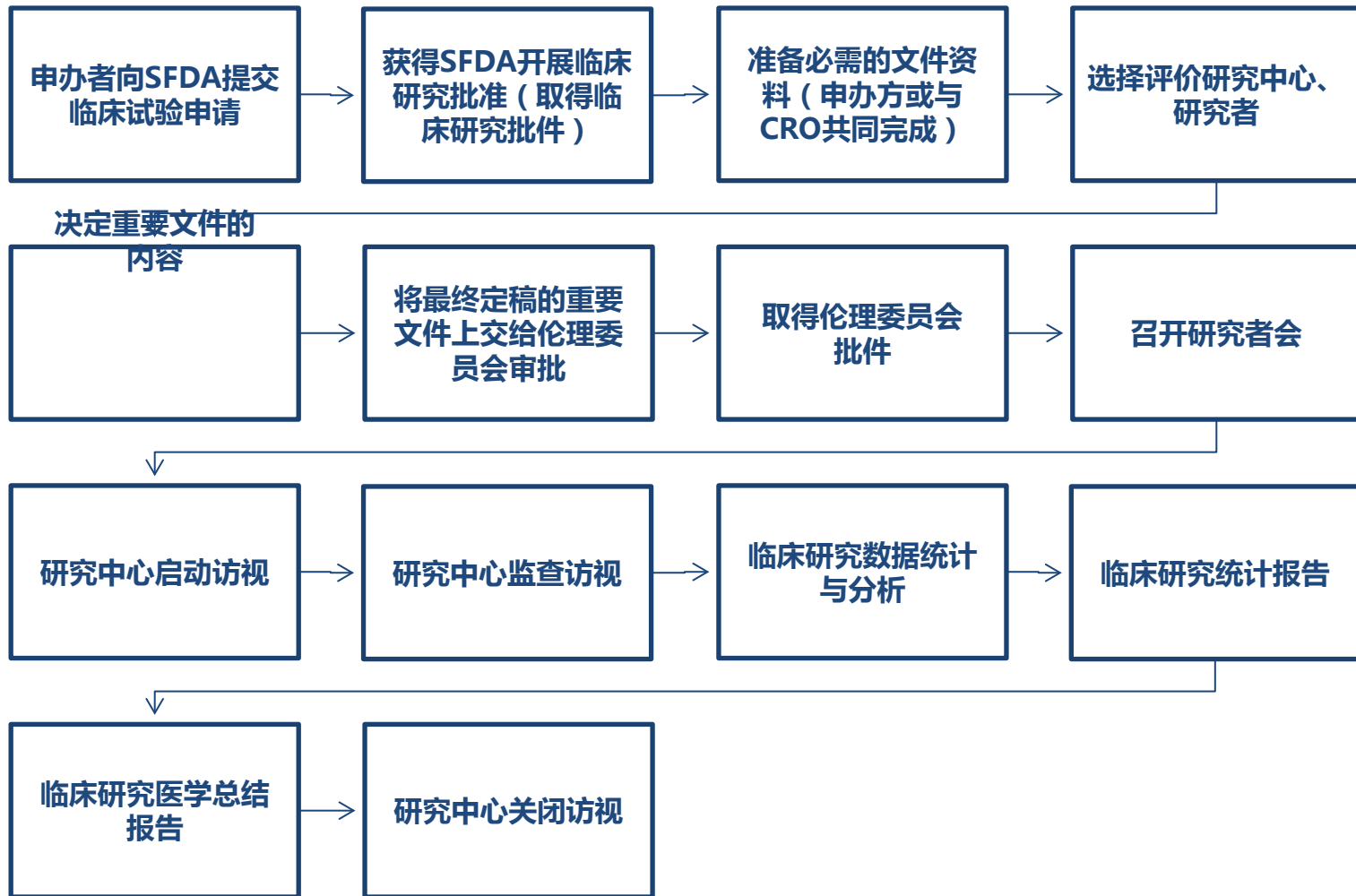
- 安慰剂(Placebo)：在临床研究中与试验药物的外形和味道相同,但无药理活性的物质，通常用于与试验药物对照。



# 临床试验流程

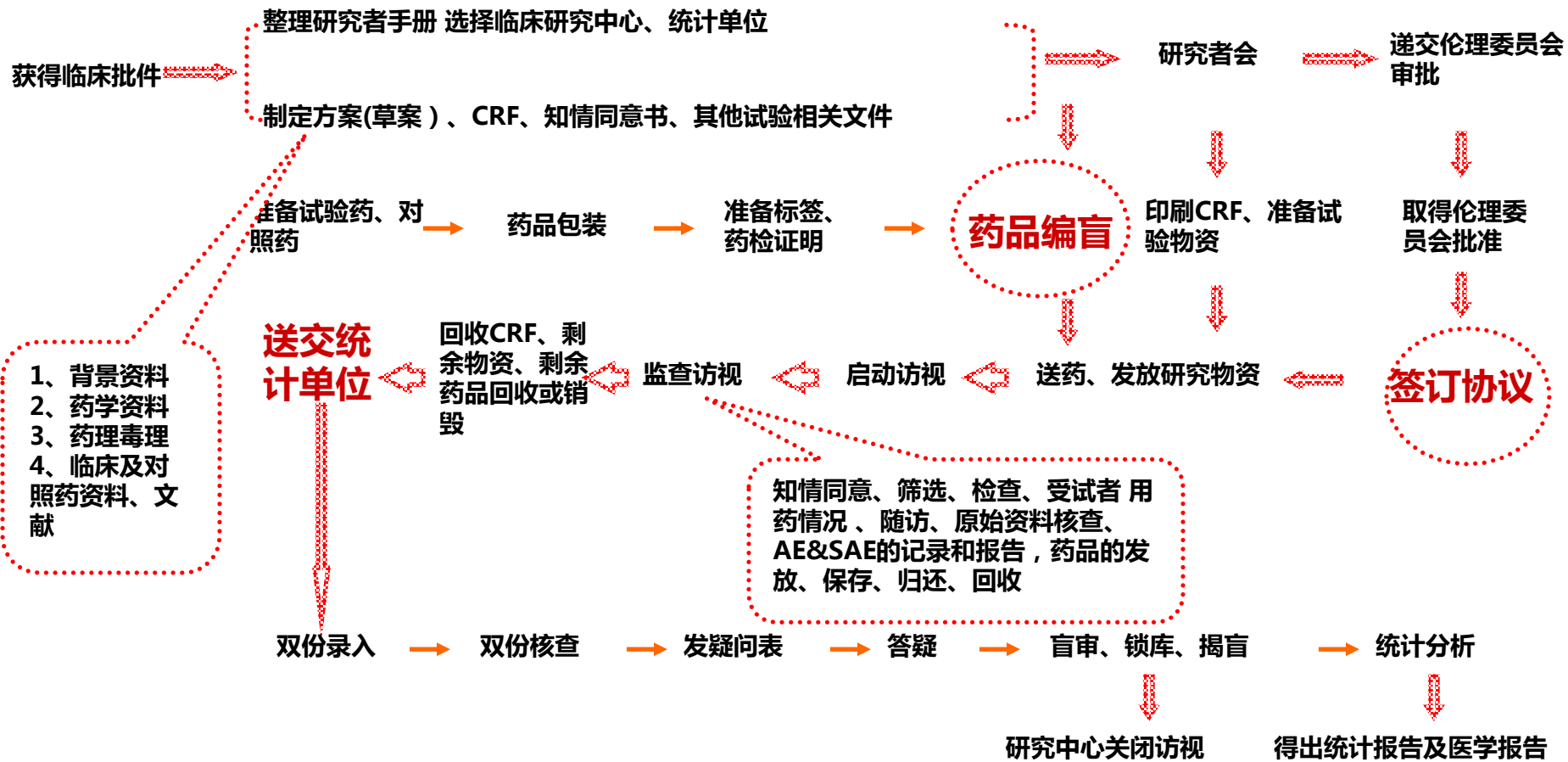


# 临床试验的主要步骤





# 临床试验流程



# 临床试验前准备工作——药物临床试验的申请

- 在我国，任何临床试验在开始前必须得到SFDA批准。

- 提交申请资料：

- 1、药物临床研究申请表

- 2、药品的综述性资料

- 3、相关的药学资料

- 4、药理毒理资料

- 5、研究者手册

- 6、临床研究和试验方案

- 7、试验药品

经省局初审后报国家局审批，获得**药物临床试验批件**后方可进行，并严格按照批件内容进行，特别是适应症和用法用量。

# 临床试验前准备工作

- 试验前准备工作检查清单：
  - 1、方案（准备、讨论）
  - 2、研究者手册（撰写、讨论、签字）
  - 3、CRF（准备、讨论、印刷、运至中心）
  - 4、试验药物（准备、标签、运至中心）
  - 5、选择研究者（保密协议、研究者合同、临床试验前访视、确定中心）
  - 6、财务预算：包括研究者费用、检查费、研究者会议费、印刷费、监察费、不良事件处理费、数据处理费、统计分析费等等。
  - 7、注册需要文件（SFDA临床批文、伦理委员会批文、知情同意书）
  - 8、其他相关的供应
  - 9、启动中心

# 临床试验文件管理—临床试验准备阶段

临床试验保存文件		研究者	申办者
1	研究者手册	保存	保存
2	试验方案及其修正案（已签名）	保存原件	保存
3	病例报告表（样表）	保存	保存
4	知情同意书	保存原件	保存
5	财务规定	保存	保存
6	多方协议（已签名）（研究者、申办者、合同研究组织）	保存	保存
7	伦理委员会批件	保存原件	保存
8	伦理委员会成员表	保存原件	保存
9	临床试验申请表		保存原件
10	临床前实验室资料		保存原件
11	国家食品药品监督管理局批件		保存原件
12	研究者履历及相关文件	保存	保存原件
13	临床试验有关的实验室检测正常值范围	保存	保存
14	医学或实验室操作的质控证明	保存原件	保存
15	试验用药品的标签		保存原件
临床试验保存文件		研究者	申办者
16	试验药品与试验相关物资的运货单	保存	保存
17	试验药物的药检证明		保存原件
18	设盲试验的破盲规程		保存原件
19	总随机表		保存原件
20	监查报告		保存原件

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/755340200320011221>