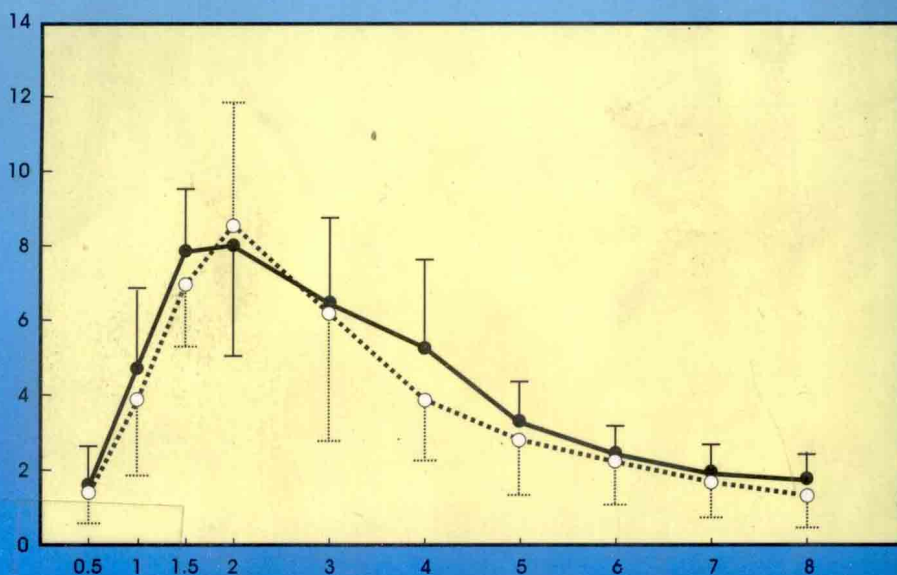


NEW DRUG STATISTICAL DESIGN
AND ANALYSIS IN CLINICAL TRIALS

新药临床研究设计 与统计分析

刘玉秀 洪立基 主编



南京大学出版社

NEW DRUG STATISTICAL DESIGN
AND ANALYSIS IN CLINICAL TRIALS

新药临床研究设计 与统计分析

第二版



第二版

新药临床研究设计与统计分析

刘玉秀 洪立基 主编

南京大学出版社

内容摘要

新药临床研究的成败取决于研究的设计是否科学合理、数据的来源是否准确可靠、数据的统计分析是否恰当以及研究的整个过程是否符合药品监督管理的有关要求和规范等。鉴此,本书在对新药临床研究有关的政策性内容以及新药临床研究的科技管理进行必要性介绍的基础上,重点就研究的设计和数据的处理与统计分析等技术性内容给予较为全面、详细、实用地介绍,达到在政策上和统计学技术上的兼顾,力求使其能适合于参与新药临床研究的各方面要求。本书读者对象为参加新药临床研究的医务工作者、数据处理及统计分析人员以及新药研制开发人员、药政管理人员、临床单位科技管理人员、新药审评人员,可作为临床药理培训、继续医学教育的教材以及医药院校本科生、研究生的辅助读物。书中原理和方法不仅适于新药的临床研究,而且对考察临床上正在使用的上市药物以及其它治疗手段的疗效及安全性也同样适宜,尤其是其中关于统计学的内容对除药物临床研究以外的其他医学研究也具有很强的通用性。

* * *

图书在版编目(CIP)数据

新药临床研究设计与统计分析/刘玉秀,洪立基主编

—南京:南京大学出版社,1999.9

ISBN 7-305-03408-8/R·132

I. 新… II. ①刘… ②洪… III. 新药—临床试验—统计分析 IV. R969.4

中国版本图书馆CIP数据核字(1999)第46376号

* * *

新药临床研究设计与统计分析

刘玉秀 洪立基 主编

南京大学出版社出版发行

(南京市汉口路22号南京大学校内 邮编210093)

武进市第三印刷厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:25.625 字数:592千字

1999年9月第1版 1999年9月第1次印刷

印数:1~1500册

定价:54.00元

ISBN 7-305-03408-8/R·132

本书编写组

顾问 凌树森
主审 徐勇勇
主编 刘玉秀 洪立基

成员 (按姓氏笔画排列)

于 浩	南京医科大学
王玉玺	南京军区南京总医院
王惠娟	南京医科大学
刘玉秀	南京军区南京总医院
李金恒	南京军区南京总医院
张学中	军事医学科学院
洪立基	南京医科大学
姚 晨	解放军总医院

序 言

近年来,新药研制开发的要求愈来愈高,尤其是进入最后阶段的临床研究用于评判新药在人体使用的安全性和有效性,进而对新药审批生产更是起着举足轻重的作用。正是由于新药在人体使用的特殊重要性,决定了新药临床研究必须从伦理及技术方面达到合理性、科学性及规范性。国际上 WHO 以及欧盟、美国、日本为合作伙伴的国际协调委员会已致力于建立国际范围内的临床试验管理规范(good clinical practice,GCP),各国亦正积极制订或修订与本国国情相符的 GCP,以进一步规范药物临床研究的全过程,使试验符合道德标准和科学要求,确保研究结果准确可靠,切实保障人体用药的安全有效。统计学作为保证新药临床研究科学性的重要手段已写入有关文件的要求中,并逐步形成统计学规范,为人们进行临床研究的统计处理和分析提供了指导原则。

我国为了进一步提高新药临床研究的水平,适应发展的需要,达到逐步与国际标准接轨,于 1998 年初颁发了在我国试行的药品临床试验管理规范,也已着手制定统计学指导原则。随着人们对统计学在新药临床研究中应用的认识和重视程度的不断增强,其应用的广度和深度不断提高,同时也促进了该学科的发展。但就目前的情况而言,虽然我国的有些书刊中对新药临床研究设计及统计分析的知识已有所介绍,但仍较为分散,而且还不够全面、系统、实用,不利于读者的系统学习、掌握和应用,因此确实需要对此加以综合和完善。《新药临床研究设计与统计分析》即是一本系统介绍新药临床研究设计与统计分析的专著,它的出版切合了时代的要求,相信对进一步推动和提高我国新药临床研究的水平定会起到积极的作用。

本书在对我国新药临床研究药品监督管理的有关政策以及新药临床研究的组织管理进行必要性介绍的基础上,重点对研究的设计和数据处理与统计分析等技术性内容给予了较为全面、详细、实用的阐述,可达到在政策上和统计学技术上为人们进行新药临床研究提供参考的目的。该书作者总结了自己的实践经验,又参阅了较多的国内外文献,涵盖的内容全面、丰富、先进,对方法的叙述通俗实用,提供了大量的事例,注意介绍方法的来龙去脉及分析关键,读者在应用时易于参考。

我认为作者为统计学在新药临床研究中的应用做了一件很有意义的事,现乐以为序并愿作推荐。

孙瑞元

1998 年 11 月

前 言

新药临床研究的成败取决于研究的设计是否科学合理、数据的来源是否准确可靠、数据的统计分析是否恰当适当以及研究的整个过程是否符合药政管理的有关要求和规范等。统计学作为保证新药临床研究科学性的手段之一发挥着愈来愈重要的作用。就目前的情况而言,虽然我国的有些书刊中对新药临床研究设计及统计分析的知识已有所介绍,但较为分散,也不够全面、系统、实用,不利于读者的系统学习、掌握和应用,因此确实需要对此加以综合和完善。有鉴于此,作者萌发了编写本书的愿望,以期系统介绍新药临床研究设计与统计分析的知识,一方面在于总结作者多年来参与新药临床研究设计与统计分析的经验与体会,向广大的新药临床研究工作者宣传政策、传授知识、介绍方法;另一方面,也希望能与同行进行交流和探讨,以便在新药临床研究的设计与统计分析中得到帮助完善并不断提高。

本书在对我国新药临床研究有关的政策性内容以及新药临床研究的科技管理进行必要性介绍的基础上,重点对研究的设计和数据处理与统计分析等技术性内容给予了较为全面、详细、实用的阐述,力求具有较强的可借鉴性和可操作性,使其能适合于参与新药临床研究的各方面人员,从而达到在政策上和统计学技术上为人们进行新药临床研究提供参考的目的。

考虑到本书的读者对象,我们在编写时,对政策的介绍在不失全面性的前提下注重针对性,对概念的阐述在不失严谨性的前提下注重通俗性,对实例的引用在不失真实性的前提下注重代表性,对公式的说明在不失准确性的前提下注重简捷性,抛弃了不必要的公式推导和理论证明,努力做到政策与技术相结合、理论与实践相结合、学术与规范相结合、参与与创新相结合。作者在编写时参阅了较多的国内外文献,涵盖的内容全面、丰富、先进。本书在深度和广度上较一般的医学统计学教科书有所增加和侧重,阅读本书者最好具有一定的统计学基础知识。书中涉及的主要术语在书后汇总成英汉名词对照及索引,可以帮助读者熟悉有关的英文词汇,有利于借鉴国外新药临床研究的先进做法和经验,也有利于人们的文献阅读和写作。

在本书的编写过程中,受到了江苏省卫生厅药政局、南京医科大学、南京军区南京总医院各级领导的重视和支持,为我们编写好此书增添了信心和动力。上海医科大学张照寰教授、詹绍康教授多年来给予关心,金丕焕教授对本书的初始总体框架给予指导。上海第二医科大学苏炳华教授在百忙中认真阅读本书,提出了中肯而富有指导性的修改意见。中国数学药理学会理事长、皖南医学院药物研究所所长孙瑞元教授为本书欣然作序,给予我们巨大鼓舞。国家新药审评委员、南京军区南京总医院凌树森教授热情帮助、悉心关怀。解放军卫生统计学专业委员会主任委员、第四军医大学徐勇勇教授担任主审,付出了辛勤的劳动。国家新药审评委员、南京医科大学博士生导师王心如教授对本书的编写给予了热情

的帮助、鼓励和支持。中国预防医学科学院金水高研究员给予赞同和鼓励。南京军区南京总医院杨友春主任对本书章节安排和有关内容提出宝贵意见。南京军区南京总医院医务部夏合金主任、吉农副主任以及张皖瑜、杨宝林、张征宇科长为本书提供条件和支持。本书不少内容源于作者们多年来作为统计学工作者参加新药临床研究的亲身实践。本书还参阅引用了大量的文献资料,融会了众多作者的思想和方法。各位编者不计名利、鼎立相助、认真负责。在此,对给予本书指导、关心、帮助的所有领导和同志们一并表示诚挚的感谢和敬意。

科学发展日新月异,正当我们把本书奉献给读者的时候,就已感到有些内容又有了新的进步,有些材料应该再补充进去,挂一漏万、不妥甚至错误之处在所难免,尚祈同道和广大读者不吝指正,以便再版时更趋完善。编者诚望读者提出批评意见和建议,并愿以此书为纽带,在今后的工作与广大的读者一道共同努力和提高,为我国的统计学和新药临床研究事业作出更大的贡献。

洪立基 刘玉秀

1999年9月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 新药及其临床研究	1
第二节 统计学及其在新药临床研究中的应用	7
第三节 GCP 中有关统计学内容的要求	18
第二章 药品临床试验管理规范及其伦理要求	21
第一节 药品临床试验管理规范	21
第二节 新药临床研究的伦理要求	24
第三章 新药临床研究的组织管理	32
第一节 新药临床研究申报与审批	32
第二节 临床药理基地的设立及任务	33
第三节 新药临床研究实施的管理	35
第四章 新药临床研究方案制定及总结报告	43
第一节 新药临床研究方案的制定	43
第二节 新药临床研究总结报告	48
第三节 病例报告表的设计及记录	50
第四节 主观指标的量化记分原则和方法	52
第五章 新药临床研究的误差控制及质量保证	57
第一节 误差及其控制	57
第二节 临床研究中病人的依从性	59
第三节 临床不同意见的分析和防止	61
第四节 新药临床研究的质量保证	63
第六章 新药临床研究试验设计	65
第一节 试验设计的原理、原则及随机化方法	65
第二节 试验设计的三个要素	72
第三节 新药临床研究中常用的设计方法	74
第四节 样本含量的估算及检验效能	83
第七章 新药临床研究数据处理及统计分析	93
第一节 数据的收集及处理	93
第二节 组间比较的均衡性检查	94
第三节 疗效的统计分析	97
第四节 安全性评价	99
第五节 其它统计分析	101

第六节	临床试验的期中分析与成组序贯设计	106
第八章	计量资料的统计分析	110
第一节	描述性统计	110
第二节	总体均数估计及两样本均数的比较	116
第三节	多组均数间的比较	126
第四节	协方差分析	135
第五节	时序性资料的统计分析	140
第九章	计数资料的统计分析	148
第一节	描述性统计	148
第二节	率的标准误与区间估计	153
第三节	两组率的比较	154
第四节	$R \times C$ 表的统计分析	163
第十章	计量资料组间比较的非参数统计	168
第一节	非参数统计概述	168
第二节	两组间比较的非参数统计方法	169
第三节	多组间比较的非参数统计方法	172
第四节	多组间的两两比较	175
第十一章	等级资料的非参数统计	178
第一节	秩和检验	178
第二节	Ridit 分析	181
第三节	双向有序列联表的相关分析	185
第四节	两种等级观测结果的一致性分析	189
第十二章	交叉设计资料的统计分析	192
第一节	计量资料的统计分析	192
第二节	计数资料的统计分析	202
第三节	交叉设计的非参数统计分析	204
第四节	交叉设计试验中应注意的问题	205
第十三章	分层随机分组设计资料的统计分析	207
第一节	分层随机两组资料的统计分析	207
第二节	分层随机多组资料的统计分析	212
第十四章	相关与回归分析	217
第一节	两变量间的相关与回归分析	217
第二节	两种定量观测方法的一致性分析	227
第三节	多元线性回归	231
第四节	Logistic 回归分析	235
第五节	秩相关分析	240

第十五章	病例随访资料的统计分析	243
第一节	基本概念	243
第二节	未分组生存资料的生存率分析	244
第三节	分组生存资料的生存率分析	249
第四节	多因素 Cox 模型分析	254
第十六章	药物临床研究的 Meta 分析与循证医学	262
第一节	Meta 分析概述	262
第二节	Meta 分析的步骤及质量评价	265
第三节	Meta 分析的统计学技术	268
第四节	循证医学与 Meta 分析	275
第十七章	统计表与统计图	279
第一节	统计表	279
第二节	统计图	284
第十八章	I 期临床试验设计与评价	296
第一节	试验前的准备	296
第二节	耐受性试验	298
第三节	药物代谢动力学研究	303
第四节	I 期临床试验上报资料整理纲要	312
第十九章	生物利用度比较试验及其等效性评价	316
第一节	生物利用度概述	316
第二节	生物样品分析方法的考证	319
第三节	普通制剂生物利用度比较试验技术要求	322
第四节	缓释制剂生物利用度比较试验技术要求	329
第五节	生物等效性评价的统计分析	336
第二十章	计算机统计软件应用基础	346
第一节	统计软件概述	346
第二节	数据与文件	348
第三节	数据库的建立及统计分析	352
附录一	药品临床试验管理规范(试行)	355
附录二	统计用表	366
附录三	英汉名词对照及索引	392

第一章 绪 论

第一节 新药及其临床研究

一、新药的定义及分类

(一)新药的定义

我国《药品管理法》中关于药品(pharmaceutical product)的定义,是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能,并规定有适应症、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。药品一般又分为新药和一般药(或称为老药)。一般药系指在我国已由卫生行政部门正式批准生产的原料药及其制剂。

我国国家药品监督管理局(state drug administration, SDA)新修订并于5月1日起施行的《新药审批办法》第二条对新药(new drug)的定义是“新药系指我国未生产过的药品。已生产的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应症或制成新的复方制剂,亦按新药管理”。对我国未生产过的药品可理解为国内外均未生产过的创制药品以及国外已有生产或仅有资料报道的仿制药品,也包括由一般药品配制的新组方药品。为了对新药进行药政管理,尽管各国的卫生行政部门都结合本国有关药品管理的要求,对新药的定义有不同的界定,但总的精神还是一致的。例如,美国关于新药的概念是:具有新的结构及其组成的药品、已知药物新的组成、已知药物新的组分配比、已知药物新的用途、已知药物新的用法剂量;日本厚生省药政局曾确定新药的范畴为:完全是新的化合物(包括以前作其它用途的物质被发现可用来作为药物时,需按新药处理)、对药物提出新的或不同的适应症、改变给药的途径以及改变给药的剂量,并规定即使已上外国药典的药物,如首次在日本出现,仍需作为研究中的新药对待,这和我国对新药的定义是相仿的。

由于药品应用于人体,必须保证足够的安全性和有效性,因此新药在大范围内使用上市前需进行符合要求的临床研究。

(二)新药的分类

新药分为中药、化学药品和生物制品。为了便于对新药的审批管理,各类新药又相应地分为几类。由于生物制品的特殊性,新生物制品的审批管理按《新生物制品审批办法》实施。

1. 中药

第一类:①中药材的人工制品。②新发现的中药材及其制剂。③中药材中提取的有效成分及其制剂。④复方中提取的有效成分。

第二类:①中药注射剂。②中药材新的药用部位及其制剂。③中药材、天然药物中提取的有效部位及其制剂。④中药材以人工方法在动物体内的提取物及其制剂。⑤复方中提取的有效部位群。

第三类:①新的中药复方制剂。②以中药疗效为主的中药和化学药品的复方制剂。③从国外引种或引进养殖的习用进口药材及其制剂。

第四类:①改变剂型或改变给药途径的制剂。②国内异地引种或野生变家养的动植物药材。

第五类:增加新主治病症的药品。

2. 化学药品

第一类:指首创的原料药及其制剂。①通过合成或半合成的方法制成的原料药及其制剂。②天然物质中提取的或通过发酵提取的有效单体及其制剂。③国外已有药用研究报告,尚未获一国药品管理当局批准上市的化合物。

第二类:①已在国外获准生产上市,但未载入药典,我国也未进口的药品。②用拆分、合成的方法首次制得的某一已知药物中的光学异构体及其制剂。③国外尚未上市的由口服、外用或其他途径改变为注射途径给药者,或由局部用药改为全身给药者(如口服、吸入等制剂)。

第三类:①由化学药品新组成的复方制剂。②由化学药品与中药新组成的复方制剂并以化学药品发挥主要作用者。③由已上市的多组分药物制备为较少组分的原料药及其制剂。④由动物或其组织、器官提取的新的多组分生化药品。

第四类:①国外药典收载的原料药及制剂。②我国已进口的原料药和/或制剂(已有进口原料药制成的制剂,如国内研制其原料药及制剂,亦在此列)。③用拆分或合成方法制得的某一已知药物中外已获准上市的光学异构体及制剂。④改变已知盐类药物的酸根、碱基(或金属元素)制成的原料药及其制剂。此种改变应不改变其药理作用,仅改变其理化性质(如溶解度、稳定性等),以适应贮存、制剂制造或临床用药的需要。⑤国外已上市的复方制剂及改变剂型的药品。⑥用进口原料药制成的制剂。⑦改变剂型的药品。⑧改变给药途径的药品(不包括第二类新药之③)。

第五类:指已上市药品增加新的适应症者。①需延长用药周期和/或增加剂量者。②未改变或减少用药周期和/或降低剂量者。③国外已获准此适应症者。

在新药审批过程中,新药的类别由于在国外获准上市、载入国外药典或在我国获准进口注册等原因而发生变化,如国家药品监督管理局业已受理该药之申请,则维持原受理类别,但申报资料的要求按照变化后的情况办理。不同单位申报同一品种应维持同一类别。

3. 生物制品

新生物制品系指我国未批准上市的生物制品;已批准上市的生物制品,当改换制备疫苗和生物技术产品的菌毒种、细胞株及其它重大生产工艺改革对制品的安全性、有效性可能有显著影响时按新生物制品审批。新生物制品实行国家一级审批制度。

新生物制品分为五类。

第一类:国内外尚未批准上市的生物制品。

第二类:国外已批准上市,尚未列入药典或规程,我国也未进口的生物制品。

第三类:①疗效以生物制品为主的新复方制剂。②工艺重大改革后的生物制品。

第四类:①国外药典或规程已收载的生物制品。②已在我国批准进口注册的生物制品。③改变剂型或给药途径的生物制品。

第五类:增加适应症的生物制品。

二、新药临床研究的必要性

(一) 新药临床研究的概念

新药研究的内容包括临床前研究和临床研究。新药临床前研究的内容包括制备工艺(中药制剂包括原药材的来源、加工及炮制)、理化性质、纯度、检验方法、处方筛选、剂型、稳定性、质量标准、药理、毒理、动物药代动力学等研究。

新药临床研究系上述临床前一系列规定的研究内容完成后,向卫生行政部门申请并获得批准的以人(包括病人或健康者)作为受试对象,在一定条件的控制下,科学考察和评价新药对特定疾病的治疗或预防、诊断的有效性及其安全性进行评价的过程,它和临床前的基础研究及上市常规应用后的监测一起构成了新药研究开发的全过程。新药的临床研究包括临床试验和生物等效性试验,现已不再使用“临床验证”的概念。各类新药视类别不同进行Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期临床试验,某些类别的新药可仅进行生物等效性试验。新药的临床研究有别于其它的医学研究,一方面该研究必需由国家药品监督管理局批准,承担研究的临床负责和参加单位要有一定的资格,为国家药品监督管理局确定的药品临床研究基地并由上级主管部门指定,另一方面在临床研究方案的制订和实施中必须遵循有关的技术要求和规范,既要符合伦理要求,又要达到技术标准。

实际中,我们常常遇到的临床试验(clinical trial)一词,并不仅指新药而言,临床试验是更广泛意义上的临床研究,是包括各种临床治疗措施如药物、手术、针灸、理疗、放疗等在正式常规应用之前的各种人体应用试验。新药临床试验仅是其中的一种,本书所介绍的许多原理及方法,对非药物治疗的临床试验一般也是适用的。

(二) 进行药物临床研究的必要性

(1) 一种新药疗效如何?是否安全?不通过严密的科学研究是难以得出可靠结论的。新药在临床使用效果的未知性,只有通过足够数量的、良好设计的临床研究考察才能得到答案,也才能保证临床用药的安全性和有效性。只有通过科学的研究,才能得出药物临床评价的可靠结论。过去曾有过未经临床研究便任凭感觉和臆断使用的金制剂疗法、鸡血疗法等,而危害多年的教训。

(2) 疾病谱的改变并未减少危害人类健康的疾病,尽管新的诊断治疗技术层出不穷,新技术、新药的研制亦日益增多,但在治疗疾病的方法上依然存在远未解决的问题。许多疾病的疗效仍不够理想,有些原来疗效较好的药物也可能随着事物的变化而变得不够敏感甚至耐药。我们可改变药物的目前剂量、剂型乃至改换其它的药物以寻求优选增加疗效的药物,这也是不断研制新药的目的所在。无论是新药还是老药的疗效都必须经过临床上的进一步研究方可证实。

(3) 人和动物物种及疾病各有差异,动物实验在许多情况下虽不可缺省,但其结果绝不可代替人体实验,新药临床研究前的各种结果为临床使用奠定了基础,提供了参考而不可能替代临床。此外,人有不同于动物的社会属性、情感思维以及生理特征等,人类某些特有的疾病是不可能仅用动物建立模型来解决的。科学的人体实验是保障人类健康、促进医学发展的必要环节及重要手段。

(4) 广大的医务工作者只有尽最大努力去借助新的更有效的治疗手段,同时也尽其所

能尽快地淘汰不良的治疗方法才称得上是符合伦理道德的,有新的疗法不去用以及不良的疗法继续用都是不道德的。这也是进行临床研究的道德价值所在。当前,人们常不以为将一种只经过粗劣的或不充足的考证的药物介绍给群众使用是不道德的。媒体广为宣传的一些药物是否真正经过了严格的临床研究、到底有多少疗效、安全性如何等是值得怀疑的。其实,新药临床研究中的道德问题不仅仅是用人做试验的问题,同时也可以说是制止不良药物在人体上使用的问题。

总之,不论是新药还是已经上市的老药进行临床研究都是必要的。只要用药物治疗疾病,就需进行药物的临床研究,以达到推陈出新,不断提高疗效的目的

三、新药临床研究的分期及与一般治疗的区别

临床试验一般分四期进行。生物等效性试验不分期,仅适于化学药品的第四类、第五类新药。对于可进行生物利用度试验的药品,可以与适宜参比制剂进行生物利用度试验比较研究;对难以进行生物利用度比较试验的药品,则需按此类别要求进行随机双盲对照的临床研究,以求证是否生物等效。

(一) 新药临床试验的分期

1. I 期临床试验(phase I clinical trial)

在人身上进行新药研究的起始期,系初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度(tolerance)和药物代谢动力学(pharmacokinetics),为制定给药方案提供依据。

2. II 期临床试验(phase II clinical trial)

通过盲法的随机对照临床试验(randomized controlled clinical trial)对新药的有效性 & 安全性作出初步评价,推荐临床给药剂量。

3. III 期临床试验(phase III clinical trial)

是扩大的多中心临床试验。应遵循随机对照原则,进一步评价有效性、安全性。

4. IV 期临床试验(phase IV clinical trial)

为新药上市后的监测(postmarketing surveillance),指在广泛使用条件下考察疗效和不良反应(adverse drug reactions),应注意罕见不良反应。该期临床试验在第一类化学药品及第一、二类中药批准为试生产后 2 年试生产期内进行;其他各类新药在完成 I、II、III 期临床试验符合要求后即予批准,发给新药证书,一般不需进行 IV 期临床试验。

新药临床试验是在完成临床前一系列的研究工作后而进行的,其实施过程需按照不同的分期分段依次进行,各期之间不可同时进行,而且各期有其相应的具体要求,不同的药物其要求也不尽相同。表 1-1 列举了各期临床试验的基本要求。

表 1-1 我国新药临床试验分期与要求

分期	研究内容	受试者	试验例数与要求	备注
I	耐受程度、药代动力学	健康志愿者	20~30 例	必要时可包括病人
II	随机盲法对照试验	病人	试验、对照不少于 100 对	随机盲法对照设计
III	扩大的多中心临床试验	病人	试验组不少于 300 例	第一类避孕药需 1000 例
IV	上市后监测	病人	开放试验 2000 例以上	某些新药可不做

生物等效性试验中的随机双盲对照试验需不少于 60 对,生物利用度比较试验需 18~24 例。

(二) 新药临床研究与一般药物治疗的区别

乍看新药临床研究和一般的药物治疗均是医生诊断、护士护理,将药物用于疾病的治疗,实际上两者间仍有着根本的区别。新药临床研究是未上市尚在研究中的新药在人体进行的安全性、有效性评价。研究者对新药开发与对受试者均负有责任,需在有临床药理研究经验并有本专业丰富临床经验的临床药理医生指导下进行。我国最新颁布的《新药审批办法》中规定新药临床研究需经国家药品监督管理局批准且在其核准的医院中进行。而一般药物治疗则是已上市的药物用于病人的治疗,是临床医生的日常医疗工作,对医院的资格并无要求,仅以合理用药改善疾病疗效为目的。尽管其中也不乏临床研究的内容,但其政策性及技术性的要求远无新药临床研究来得严格和规范。表 1-2 列举了新药临床研究与一般药物治疗的主要区别。

表 1-2 新药临床研究与一般药物治疗的区别

新药临床研究	一般药物治疗
1. 使用未上市的新药	使用已获批准的上市药物
2. 需国家药品监督管理局批准	无需批准
3. 目的在于治疗病人、考察新药	仅以治疗病人为目的
4. 需对新药作出评价结论	无需对药物作出评价结论
5. 剂量确定后要保持不变性	剂量可随时变化
6. 用药确定后保持不变	可随时换用药物
7. 要求有对照组	一般无对照组
8. 病例数有一定要求	病例数无要求
9. 持续时间有规定	持续时间原则上无规定
10. 按规定严格记录、数据准确	记录不固定,要求不甚严格
11. 通常要求单盲或双盲	治疗开放,病人医生皆知
12. 病人应签知情同意书	无需签知情同意书
13. 要做研究所需的检查(项目多)	仅做诊断、治疗需要的检查(项目少)
14. 根据事先的方案选定病人	根据病种和病情等优选治疗方案
15. 尽可能使病人间的情况相近	病人间差别很大
16. 尽可能消除医生病人间的相互作用	医生病人间影响较大
17. 参与的医生需经过临床药理培训	无需对医生进行临床药理培训
18. 临床试验多以健康人开始,按分期逐步在病人身上进行	用药的对象均为病人,无分期

四、新药临床研究的药政法规及一般原则

(一) 新药临床研究的药政法规

药品是一种特殊商品,其在人体上的使用必须以安全有效为前提。常见的毒性反应和副作用可以通过临床试验发现,但是罕见的、或长潜伏期的副作用只有通过较长期的人群监测才能加以判断。40 年代以前,临床用药以对症治疗和短程疗法为主,随着制药工业的发展,新药不断涌现,合并用药和长程疗法不断增加,不良反应的发生率和严重性日益突出,但并未引起足够的重视。直到 60 年代初期,在西德和英国等地发生了震惊世界的“反

应停(Thalidomide)惨剧”,全世界妊娠期妇女在怀孕初期服用了当时认为是安全有效的反应停致使出生畸形的海豹肢婴儿(四肢部分或全部长骨缺损)总数高达万人左右。这一严重不良反应发生后,世界各国对新药的审批加强了管理,建立了一套严格的审批规定和程序,尤其是纷纷加强了对新药上市前的安全性试验以及上市后的不良反应监测工作。

我国于1984年9月由国家主席颁布《中华人民共和国药品管理法》,1985年7月1日起正式实施。这是建国以来,我国制定的第一部药品管理法,和已颁布的其它法律一样,是我国社会主义法律体系中的一个重要组成部分,是加强和改革药品管理、保障人民健康的重要法律手段和依据。根据药品管理法的有关规定,原国家卫生部药政局制订了《新药审批办法》并同时实施。由于我国社会经济生活的深刻变革和科技发展,原有规章已不能完全适应形势的需要和人民用药日益多样化的要求,国家药品监督管理局于1999年4月22日颁发了新的《新药审批办法》并于5月1日起施行。其中对新药的临床研究给予了相应的规定。

由于不同药物的作用不同,为了使我国新药的临床研究工作逐步达到国际规范的要求,1993卫生部药政局下发了中药及西药的《临床研究指导原则汇编》,分门别类地给予了具体详细的要求,为帮助和指导新药临床研究单位应用科学规范的方法开展新药临床研究工作,以期得到可靠的研究结果提供了蓝本,也为新药审评机构及药政管理机构提供了充分的审批依据。虽然这些指导原则不具备行政法规的强制性效力,但新药临床研究单位最好能采用汇编中推荐的方法。因此新药临床研究的参加单位除了应仔细阅读研制单位提供的临床药理与毒理资料外,还应结合新药的品种认真对照学习和遵守相应的指导原则,若有明显的修改,尽量能在研究方案及研究总结报告中申明充分的理由,以赢得他人的理解。

另外,为了保证药品临床试验的过程规范可信,结果科学可靠,尊重受试者的权益并保障其安全,根据我国有关法规,参照国际上公认原则,我国已于1998年3月2日颁发了《药品临床试验管理规范(试行)》(见附录一)并将逐步推行实施。临床试验管理规范本身也不具有法规的强制效力,但起着类似法规的作用。今后,新药临床试验必须逐步按此规范进行。

由于生物统计在临床研究中所处的重要地位,要求在方案设计及其结果的表达和分析过程中均必须采用标准统计学分析方法,以确保研究的设计科学合理、结果准确可靠、结论可信无误。药政管理部门已组织统计学家着手制订有关新药统计的指导原则。对于临床研究中统计学的重要性,从各国临床试验管理规范的有关要求中也不难看出。统计学家从研究设计开始的全程参与是保证新药临床研究质量的重要方面,这已形成共识。

随着我国药品监督管理制度的不断完善,与之相配套的有关新药临床研究的技术要求、指导原则等亦相继修订、补充和完善,这对新药临床研究的规范进行和保证质量具有重要的指导意义。

(二) 新药临床研究的一般原则

新药临床研究必须遵循以下的原则。

(1) 符合法规要求:一项新药的临床研究,只有在提交完整的科学资料并按规定程序进行申报,经上级主管部门批准,在指定的临床医院按《药品临床试验管理规范》进行的研