



21世纪复旦大学研究生教学用书

复旦博学·公共卫生与预防医学系列 复旦博学·公共卫生与预防医学系列 复旦博学·公共卫生与预防医学系列

博  
學



Gonggong Weisheng yu Yufang Yixue Xi

公共卫生与预防医学系列

# 临床试验

● 编著 金丕焕 邓 伟

复旦大学出版社

**图书在版编目(CIP)数据**

临床试验/金丕焕,邓伟编著. —上海:复旦大学出版社,  
2004. 12

(复旦博学·公共卫生与预防医学系列)

ISBN 7-309-04264-6

I. 临… II. ①金…②邓… III. 临床药学-药效试验  
IV. R969. 4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 117827 号

**临床试验**

金丕焕 邓 伟 编著

---

出版发行 **复旦大学出版社**

上海市国权路 579 号 邮编 200433

86-21-65118853(发行部) 86-21-65109143(邮购)

fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com

---

**责任编辑** 宫建平

**装帧设计** 马晓霞

**总 编 辑** 高若海

**出 品 人** 贺圣遂

---

**印 刷** 上海市崇明裕安印刷厂

**开 本** 787×1092 1/16

**印 张** 8.75 插页 2

**字 数** 213 千

**版 次** 2004 年 12 月第一版第一次印刷

**印 数** 1—3 100

---

**书 号** ISBN 7-309-04264-6/R·875

**定 价** 16.00 元

---

如有印装质量问题, 请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

## 编辑出版说明

21 世纪,随着科学技术的突飞猛进和知识经济的迅速发展,世界将发生深刻变化,国际间的竞争日趋激烈,高层次人才的教育正面临空前的发展机遇与巨大挑战。

研究生教育是教育结构中最高层次的教育,肩负着为国家现代化建设培养高素质、高层次创造性人才的重任,是我国增强综合国力、增强国际竞争力的重要支撑。为了提高研究生的培养质量和研究生教学的整体水平,必须加强研究生的教材建设,更新教学内容,把创新能力和创新精神的培养放到突出位置上,必须建立适应新的教学和科研要求的有复旦特色的研究生教学用书。“21 世纪复旦大学研究生教学用书”正是为适应这一新形势而编辑出版的。

“21 世纪复旦大学研究生教学用书”分文科、理科和医科三大类,主要出版硕士研究生学位基础课和学位专业课的教材,同时酌情出版一些使用面广、质量较高的选修课及博士研究生学位基础课教材。这些教材除可作为相关学科的研究生教学用书外,还可供有关学者和人员参考。

收入“21 世纪复旦大学研究生教学用书”的教材,大多是作者在编写成讲义后,经过多年教学实践、反复修改后才定稿的。这些作者大多治学严谨,教学实践经验丰富,教学效果也比较显著。由于我们对编辑工作尚缺乏经验,不足之处,敬请读者指正,以便我们在将来再版时加以更正和提高。

复旦大学研究生院

## || 前 言 ||

人类在与疾病的斗争中不断积累经验,使医学得到了发展,祖国的传统医学在其发展过程中保证了中华民族的繁衍生长,经验医学在人类的发展中起到了重大的作用。但是,由于人类机体的复杂性,其病理生理变化受到十分复杂的外界和内在因素的影响,所以治疗往往具有一定的不确定性,例如同样的治疗方法对有些病人有效,而对患同样疾病的另一些病人则无效;有时有效,有时又无效;不少疾病还有自愈的倾向。这种不确定性导致医疗经验的积累变得十分困难。不仅使经验积累需要很长的时间,而且也会使一些糟粕混入精华之中。因此,对于新疗法的研究,需要十分科学严格的方法,从而也表明了这门临床试验学科的必要性。

目前,医学界对于临床试验中的一些原则,如随机、对照等已经逐步普及,国外许多医学院校已开设了临床试验课程。国内虽然有许多医师和研究生在进行临床试验工作,但一般并未真正了解临床试验的原理和方法,往往花费了不少人力物力却得不到正确可靠的结论。由此也使一些无效甚至有害的“医疗方法”得到推广,这是十分遗憾的。为此,笔者于1996年首次为原上海医科大学公共卫生学院的临床博士生开设了临床试验课,并于1997年出版了《临床试验——设计与统计分析》一书。但由于当时时间紧迫,内容尚有不够完整与严谨之处,加之国家食品和药品监督管理局近年来又有不少新的法规陆续公布。为此,笔者对原书作了较大的补充和修改,编写了这本《临床试验》。

本书在编写过程中参考了国际协调联合会(International Conference of Harmonization, ICH)的一些文件、国家食品和药品监督管理局的有关法规以及国内外相关书籍,并结合国内外临床试验的实例及笔者参加一些工作的例子。临床试验中涉及到的伦理道德问题是十分复杂的,临床试验中为了更有效地得出科学结论而采用的严格科学方法与对个别病人的最佳治疗方案有时是会有矛盾的,这就涉及临床试验中的道德问题。在临床试验中,受试者的权益是最重要的,笔者在讨论中将尽可能使二者得到统一。

对于临床试验,各国都有许多法规(包括规范、办法、指导原则以及要求等)以保证临床试验的质量,这些法规对正确进行临床试验十分重要。但法规种类繁多且经常更新,本书的目的不是对这些法规作介绍,而是从学科出发对临床试验的基本原理和技术进行讨论。为了做好新药注册申请的临床试验,除了掌握本书的内容之外,还需要对相关法规有详尽的了解。本书内容凡有与法规不一致的地方,在新药申报的工作中应当遵循相关法规的规定。

参加本书编写的有复旦大学公共卫生学院卫生统计教研室的邓伟博士和汪涛博士。此外,上海日新医药发展有限公司的王倩博士和王琰硕士也参加了本书的编写,她们丰富的临床试验经验为本书作出了重要的贡献。

限于笔者的水平,本书在诸多方面会存在一些不足,恳切希望读者提出意见和建议。

金丕焕

2004年10月

# 目 录

## 第一章 绪 论

一、经验医学及其局限性	1
二、昙花一现的医疗方法	1
三、科学的临床试验	2
四、临床试验的定义	2
五、药物临床试验的分期	3
六、临床试验的基本要求和步骤	5

## 第二章 临床试验方案概论

一、临床试验方案	6
二、临床试验方案框架	6
三、临床试验方案的内容概要	7

## 第三章 随机化和随机化方法

一、随机化的必要性	21
二、随机化的合理性	22
三、随机安排病人的注意事项	22
四、随机安排表的编制方法	24
五、分层随机化	27
六、随机排列区组的计算机程序	28
七、对比组的例数分配	28
八、动态随机化	29

## 第四章 对照与盲法试验

一、对照的必要性	33
二、常见的对照	33
三、试验中的盲法	35
四、一个辐照食品试验的例子	36
五、盲法的实施	36
六、双盲试验的可行性	38

<b>第五章 临床试验的伦理问题</b>	
一、赫尔辛基宣言	40
二、伦理委员会	41
三、试验是否需要征得病人同意	41
四、道德的实际问题	42
五、随机化征求意见设计	42
<b>第六章 病例报告表</b>	
一、病例报告表的设计要求	44
二、病例报告表的内容	47
三、病例报告表的填写	54
四、试调查	55
<b>第七章 临床试验的质量控制</b>	
一、临床试验标准操作规程	56
二、监查	57
三、数据管理中的质量控制	58
四、统计分析中的质量控制	58
五、稽查	59
六、视察	59
<b>第八章 数据管理</b>	
一、研究者对数据的管理职责	60
二、监查员的职责	60
三、数据管理员的职责	61
<b>第九章 临床试验的统计分析和分析集</b>	
一、统计学与临床试验	64
二、试验统计学家	64
三、临床试验中的分析集	65
四、分析集的比较和应用	67
五、统计方法的选择	68
六、试验计划与统计分析计划	69
七、计算机分析	69
<b>第十章 差异性检验的基本统计分析方法</b>	
一、临床试验中的3种数据来源	71
二、反应变量的类型	71
三、基线测定数据的可比性	73

四、定性数据的统计描述与统计推论·····	73
五、定量数据的统计描述与统计推论·····	76
六、统计学检验的逻辑推理及其检验结果的正确理解·····	80
七、可信区间·····	81
<b>第十一章 差异性检验的样本量</b>	
一、决定试验样本大小要考虑的问题·····	82
二、定性结果样本大小的计算方法·····	83
三、定量结果样本大小的计算·····	84
四、长期随访研究样本大小的计算·····	85
五、小样本阴性试验的问题·····	85
<b>第十二章 优效性、等效性和非劣效性试验的统计检验和样本大小的估计</b>	
一、概述·····	86
二、优效性试验的统计检验·····	87
三、等效性试验的统计检验·····	88
四、非劣效性试验的统计检验·····	89
五、可信区间估计·····	89
六、样本大小的估计·····	90
<b>第十三章 交叉试验设计及统计分析</b>	
一、概述·····	93
二、交叉试验设计的一些基本概念·····	93
三、2 处理 2 阶段交叉试验设计及统计分析·····	94
四、多处理多阶段的交叉试验设计·····	98
五、反应变量为非正态类型数据时的统计分析·····	98
<b>第十四章 预后因素及生存分析</b>	
一、多元回归分析·····	100
二、多元 Logistic 回归分析·····	101
三、顺序分类变量的预后因素分析·····	103
四、寿命表生存曲线·····	104
五、时序检验·····	106
六、COX 回归分析·····	108
<b>第十五章 临床试验统计分析报告和临床总结报告</b>	
一、统计分析报告·····	109
二、临床试验总结报告·····	114

附录一 世界医学协会赫尔辛基宣言 .....	117
附录二 随机数字表 .....	120
附录三 统计用表 .....	121
附表 3-1 正态分布表 .....	121
附表 3-2 $t$ 值表 .....	122
附表 3-3 符号等级和检验表(Wilcoxon 成对比较用).....	123
附表 3-4 等级总和数临界值表(双侧检验) .....	123
附录四 自动编制随机区组排列表的 C 语言程序 .....	125
参考文献 .....	127



# 第一章 绪 论

## 一、经验医学及其局限性

随着人类历史的发展,医学也在发展。人类在与疾病的斗争中不断积累行之有效的医疗经验,摒弃经不住考验的医疗方法,使医学得到发展。各种传统医学的发展,大致都经过了这样一个过程。

祖国的传统医学在其发展过程中保证了华夏民族的繁衍生长。但是,由于人类机体十分复杂,其病理生理的变化受到各种外界和内在因素的影响。同样的治疗方法对有些病人会很有效,而对患同样疾病的另一些病人又会无能为力;一些疾病有自愈的倾向,在这种病人身上使用了某些药物而病愈了,其实是自愈的结果;有些疾病随季节的变化而加重或减轻,因而某种药物有时显示出很有效,有时则无效。凡此种使医疗经验的积累十分困难,这种情况不仅使经验积累需要很长的时间,而且也会使一些糟粕混入精华之中,很难清除。

## 二、昙花一现的医疗方法

在医疗方法(包括新药)没有走上法制化管理的年代,曾经涌现出许多所谓“十分有效”的治疗方法。

20世纪50年代在前苏联出现了“活质”学说,说碳酸钠溶液(苏打水)洗澡可以长寿,但很快就被淘汰了。

20世纪70年代早期,鸡血疗法风行一时,出现了许多宣传鸡血可以治百病的小册子,一时间到处是公鸡啼叫之声。但曾几何时鸡血疗法已烟消云散。

在20世纪70年代,“针刺麻醉”被吹得神乎其神,使许多病人在手术过程中不得不忍受着极大的痛苦。但现在还有谁愿意接受这种非人道的“麻醉”呢?

20世纪70年代晚期,卤碱疗法治百病的传说又风行一时,甚至有医师用这种在歌剧“白毛女”中杨白劳用以自杀的卤碱治疗心脏病病人,其结果当然不难想象。这种经不住考验的方法不久就无声无息了。

这些昙花一现的方法也正是由于上述的疾病病理过程受外界和内在因素影响的复杂性,一种毫无作用甚至有害物质的应用与疾病的好转或痊愈的偶然巧合,加上人们的传说和夸大造成了一时的轰动。其实,从医学的观点来看,“能治百病”的药本身就是不科学的,而“可以长寿”又由谁来验证?这些治疗方法的共同特点是没有经过严格的临床试验。

目前,传媒中有许多从未经过试验的“非常有效”的“营养品”、“药品”、“治疗仪”甚至“保健帽”、“保健鞋”,以及从几千里之外发功治疗病人的“气功”等,如果这些都是可信的话,那

么医师和医院就是多余的了。这些广告至今仍充斥于市,随着人们文化知识的日益提高,虚假广告最终都会消声匿迹。但在现实生活中,一些似是而非的所谓“新事物”还会冒出来骗人的。因此,推广临床试验的科学知识,进行科学的临床试验是十分必要的。

### 三、科学的临床试验

因疾病病理生理过程的复杂性及存在个体差异,要决定一种新的治疗方法是否对某种病的治疗有效,或要在几种治疗方法中比较哪种疗法更有效,并不是一件简单的事情,而是需要以非常认真的态度,科学地进行严格的试验和分析。

设计和实施不良的临床试验却可能导致错误的结论,而这种错误的结论更易被人所误信,因它是经过“临床试验”得出来的。有些未经严格的临床试验而在临床上被广泛应用的治疗方法并不一定是有效的。例如,间歇性正压氧呼吸曾被广泛应用于慢性阻塞性肺病的治疗。但临床试验结果表明,这种治疗方法没有什么大作用。同样,高浓度氧曾用于早产儿,而临床试验结果证明实际上它是有害的。有一个临床试验说明常用抗心律失常药物对于曾经有过心肌梗死的病人是有害的,并由此对这些病人常规应用抗心律失常药物提出了异议。

### 四、临床试验的定义

许多学者对临床试验作出了不同的定义。国际协调会议(International Conference of Harmonization, ICH)的定义是:“任何旨在揭示或证实产品的临床、药理学、其他药物动力学的效应,识别、研究产品的不良反应、安全性或效果,或试验药物的吸收、分布、代谢以及排出而在人身上进行的研究”。

我国国家药品监督管理局在《药品临床试验质量管理规范》第13章附则中所作的定义为:“临床试验(clinical trial),指任何在人体(病人或健康志愿者)进行药品的系统性研究,以证实或揭示试验用药物的作用、不良反应及(或)试验药物的吸收、分布、代谢和排泄,目的是确定试验药物的疗效与安全性”。

伦敦大学热带病研究所的 Pocock 教授提出了一个十分简明的定义:“为了阐明对未来患某种疾病(或有某种医学情况)的病人最合适的处理而进行的有病人参加的试验。”美国国立卫生研究院 Friedman 的定义为:“临床试验是对人进行的,与对照相比较的,研究干预的效果和价值的前瞻性研究。”

以上这些定义并不一致,着重点也有所不同,我们认为以下一些问题是需要注意的:

动物研究显然不属于临床试验的范畴,而对健康志愿者进行的一期临床试验则属于临床试验,是探讨一种新疗法极为重要的一步。个案研究不能归入临床试验。临床试验的特点之一是由基于一定数量病人(样本)的结果来推论在将来应当如何处理同样的病人(总体)。

这里“干预”或“处理”是指对病人或其他研究对象所采取的措施。绝大部分的处理是药物治疗,有许多情况是药厂(或委托其他机构)为开发新药而进行的临床试验。但是,临床试验不仅限于药物。临床试验中的处理,除药物外还有手术、放射、术后护理、饮食干预等,都各有其特殊性。例如艾滋病(AIDS)预防疫苗的试验;在肝癌病人的治疗中是否采用手术,手术开始前是否采取局部组织冷冻,是否采用介入疗法,是否用免疫治疗如白细胞介素-2、

淋巴因子激活杀伤细胞(LAK 细胞)等,都属处理范畴。此外,各种新的治疗设备以及医学建议,如心肌梗死后病人的饮食和活动方案,以及病人的管理方案,如白内障手术后病人应当住院还是回家休养等。在手术或放射治疗的研究中,应当注意到外科医师和放射科医师的技术熟练程度对疗效会有较大影响,而以是否手术来比较则会有道德上的问题和其他困难。

吸烟和饮食对冠心病影响的卫生宣教效果的研究也是一种非药物试验。Hjermarson 等<sup>[20]</sup>对奥斯陆 1 200 例冠心病高危人群随机化分配为干预组与对照组,结果干预组的心肌梗死比对照组少 47%。这些处理都需要由严格的临床试验加以评价。但后面几种非药物治疗的处理常常得不到严格的临床试验评价。在本书中主要讨论新药的临床试验,其他各种处理的临床试验的原则是一样的。

## 五、药物临床试验的分期

对药物的临床试验首先要通过药物临床前研究(pre-clinical investigation),或称药物非临床研究,并经过有关部门的批准才能进入临床试验。临床前研究包括:药物的合成工艺、提取方法、理化性质及纯度、剂型选择、处方筛选、制备工艺、检验方法、质量指标、稳定性、药理、毒理、动物的药代动力学等。中药制剂还包括原药材的来源、加工及炮制等;生物制品还包括菌毒种、细胞株、生物组织等起始材料的质量标准、保存条件、遗传稳定性及免疫学的研究等。新药的研究还应当进行临床前试验或生物等效性试验,本书仅涉及临床试验。药物临床试验一般分为以下 4 期。国家食品和药品监督管理局于 2002 年 12 月 1 日起施行的《药品注册管理办法(试行)》中的第 26 条规定<sup>[2]</sup>:临床试验分为 I、II、III、IV 期。申请新药注册应当进行 I、II、III 期临床试验,有些情况下可仅进行 II 期和 III 期,或者 III 期临床试验。

**I 期临床试验:**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和药代动力学,为制定给药方案提供依据。

**II 期临床试验:**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证病人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。

**III 期临床试验:**治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应证病人的治疗作用和安全性,评价利益与风险关系,最终为药物注册申请获得批准提供充分的依据。试验一般应为具有足够样本量的随机盲法对照试验。

**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。其目的是考察在广泛使用条件下的药物疗效和不良反应,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。

以下我们将对各期进行较详细的说明。

### 第一期:临床药理学、毒理学研究

第一期是解决药物对人的安全问题而非研究药物的疗效。实验一般在志愿者身上进行,他们常常是参加研究的人员自身。但有时如放射治疗等,则必须是在病人身上进行。第一期试验的主要目的是确定单一剂量。通常采用药物递增试验,即受试者按预先确定的计

划接受某一剂量。

药物评价的第一步是估计在达到病人不能接受的毒性前的最大剂量。这种剂量称为最大耐受剂量(maximum tolerance dose, MTD)。开始剂量可由动物试验所得数据推导,然后增加剂量,以达到 MTD。在做剂量递增试验时,同一病人只能接受一种剂量的试验。第一期试验的对象例数一般在 20~80 例<sup>①</sup>。

在肿瘤药物开发中可以由一种很低的剂量开始直到达到一个预先确定的毒性水平为止。以下是肿瘤药物开发中的一种试验方法。首先由少数对象开始。一般为 3 名对象。如果没有发生预定水平的毒性,则用预定的更高一级的剂量于另外一批对象,一般也是 3 人。如果任何一人有不可接受的毒性发生,则再以同样剂量对另外 3 名对象进行试验,如没有再发生毒性,则再提高一级剂量进行试验。如果仍有不可接受的毒性发生,则终止试验,并以此剂量或前一级的剂量作为 MTD。

一些学者提出了其他估计 MTD 及其标准误的方法,不少是用序贯法。最简单的是由一位对象开始,逐步增加剂量直到出现毒性。进一步增加或减少剂量是依据该剂量是否出现毒性。当该过程围绕某一剂量收敛时则停止试验,并由此计算 MTD 的估计值。

由于 I 期试验有其特点,与 II、III 期有所不同,本书主要针对 II、III 期试验进行说明。

### 第二期:疗效的初步临床研究

第二期是小规模的药物效果和安全性研究,这一期试验需要对每一个病人进行严密观察。目的是筛选出有效药物,排除无效或毒性过大的药物,为第三期试验打基础。第二期试验一般为 100~200 例<sup>②</sup>。

在癌症研究中最常用的 II 期试验设计是 Gehan 提出的两阶段设计方法。在第一阶段,研究者的目的是排除没有生物活性或有很少生物活性的药物。可以指定药物应有一个最低的疗效,例如,排除病人有效率在 20% 以下的药物。如果有效率小于 20%,则不再考虑这一药物。如果不能确定此药疗效小于 20%,则可增加病例,以更精确地估计疗效。

排除 20% 以下疗效的典型方法是入组 14 例病人,如果先进入的这 14 例病人未见疗效,则该药被认为疗效不会大于 20%。因为,如果药物疗效在 20% 或以上,14 例病人都无效的概率小于 5%,即  $(1-0.2)^{14}=0.04398$ 。进一步增加的病人数根据需要的精度,一般为 10~20 例。因而典型抗癌药物的 II 期试验为估计有效率可以少于 30 例病人。

### 第三期:全面的疗效评价

在证明了药物有相当的效果之后,就需要与当前的标准治疗方法进行比较。这种比较应在条件相同的情况下进行,并需要较大数量的病例。III 期临床试验的病例数应当根据统计学原理进行计算确定。

III 期试验是最全面的严格的新药临床科学研究,有些人把临床试验作为 III 期临床试验的同义词,这也是本书主要讨论的内容。

### 第四期:销售后的监测

在研究结果经有关部门批准,新药在市场上销售后,仍然要进行不良反应的调查,以及

<sup>①</sup> 我国《药品注册办法(试行)》附件二中规定 I 期试验试验组病例数为 20~30 例。

<sup>②</sup> 我国《药品注册办法(试行)》附件二中规定 II 期试验试验组最低病例数为 100 例,III 期试验试验组最低病例数为 300 例。

长期的病死率和死亡率的研究。

## 六、临床试验的基本要求和步骤

### 1. 临床试验的基本要求

临床试验涉及到病人,因而应该是非常慎重、严格的。首先,它应当符合道德的要求,不能因试验而给病人带来危害。其次,由于机体受到内外因素的影响,变异性大,因而试验必须是严格、科学的,否则会得不出结论,甚至得出错误的结论。此外,良好的组织工作也是保证试验正常、顺利进行的十分重要的一环。研制单位和临床研究单位进行新药临床研究,均须符合国家药品监督管理局《药品临床试验质量管理规范》(GCP)的有关规定。

### 2. 临床试验的基本步骤

临床试验的基本步骤如图 1-1 所示。

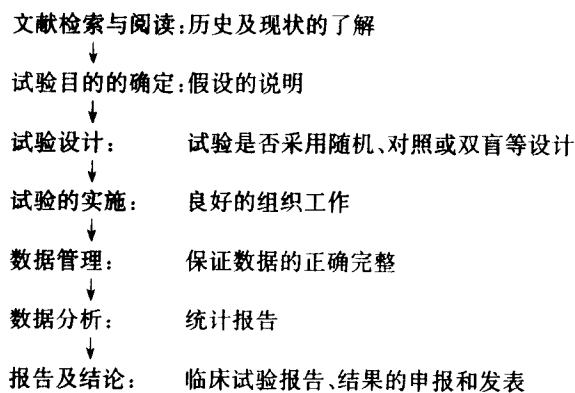


图 1-1 临床试验的基本步骤

(金丕焕)

## 第二章 临床试验方案概论

本章将对试验方案的内容作一概要介绍,有些重要内容还将在以后的章节中专门进行较详细的讨论。

### 一、临床试验方案

临床试验的重要步骤之一是进行试验设计,写出一份详细的试验方案(protocol)。它是说明研究目的、组织以及如何进行试验细节的文件。整个试验将按照试验方案有条不紊地、科学地进行,试验方案的好坏对整个试验的质量起着极其重要的作用。

编写试验方案是一项科学性很强、极为细致的工作,需要有较丰富的临床试验经验的临床医师和临床试验统计学家参加。在我国《化学药品和生物制品临床试验的生物统计学指导原则(试行)》<sup>[1]</sup>中有这样一段说明:“生物统计学家必须自始至终地参与整个临床试验,包括研究方案的制订和修订。”所以要有临床试验统计学家参加是因为在临床试验中所研究的药物对病人的疗效受到许多因素的影响,是一种随机事件,所以临床试验的设计必须用到许多研究随机事件的统计学原理。

### 二、临床试验方案框架

我国《药物临床试验质量管理规范》<sup>[3]</sup>指出,临床试验方案应包括以下内容:

- (1) 试验题目。
- (2) 试验目的,试验背景,临床前研究中有临床意义的发现和与该试验有关的临床试验结果,已知对人体的可能危险与受益,试验药物存在人种差异的可能。
- (3) 申办者的名称和地址,进行试验的场所,研究者的姓名、资格和地址。
- (4) 试验设计的类型,随机化分组方法及设盲的水平。
- (5) 受试者的人选标准、排除标准和剔除标准,选择受试者的步骤,受试者分配的方法。
- (6) 根据统计学原理计算要达到试验预期目的所需的病例数。
- (7) 试验用药品的剂型、剂量、给药途径、给药方法、给药次数、疗程和有关合并用药的规定,以及对包装和标签的说明。
- (8) 拟进行临床和实验室检查的项目、测定的次数和药代动力学分析等。
- (9) 试验用药品的登记与使用记录、递送、分发方式及储存条件。
- (10) 临床观察、随访和保证受试者依从性的措施。
- (11) 中止临床试验的标准,结束临床试验的规定。
- (12) 疗效评定标准,包括评定参数的方法、观察时间、记录与分析。
- (13) 受试者的编码、随机数字表及病例报告表的保存手续。

(14) 不良事件的记录要求和严重不良事件的报告方法、处理措施、随访方式、时间和转归。

(15) 临床试验用药品编码的建立和保存,揭盲方法和紧急情况下破盲的规定。

(16) 统计分析计划,统计分析数据集的定义和选择。

(17) 数据管理和数据可溯源性的规定。

(18) 临床试验的质量控制与质量保证。

(19) 临床试验相关的伦理学。

(20) 临床试验预期的进度和完成日期。

(21) 临床试验结束后的随访和医疗措施。

(22) 各方承担的职责及其他有关规定。

(23) 参考文献。

### 三、临床试验方案的内容概要

下面我们将对临床试验中的许多问题进行说明,但有些重要部分将在以后的各章节中进行较为详细说明的此处只作简单介绍。

#### 1. 试验目的和试验背景

试验目的一般是研究某种新药(或其他新的医疗措施)的疗效和安全性。

背景部分主要说明了为何要进行这项试验,以及提出过去与这项试验有关的研究成果。试验方案应当对于过去及目前的研究情况有一个总结,类似简要的综述,但应围绕本试验所需要的内容。这有利于强调本试验的必要性,也可避免不必要地重复别人的工作和失败。这里提出的许多资料应当有文献的支持,而更重要的是提出进行研究理由的有力说明。

#### 2. 申办者和研究者

临床试验一般由制药公司开发新药在完成临床前试验后进行新药注册申请时进行。申请者即申报主办者(sponsor,简称申办者)是发起一项临床试验,并对该试验的启动、管理、财务和监查负责的公司、机构或组织。

药物临床研究批准后,申请者应当从具有药物临床试验资格的机构中,选择承担药物临床试验的机构,商定临床研究的负责单位。

研究者(investigator)是实施临床试验并对临床试验的质量及受试者安全和权益的负责者。研究者必须经过资格审查,具有临床试验的专业特长、资格和能力。在多中心研究时,应当选出一位主要研究者(principle investigator, PI)总负责,并作为临床试验各中心间的协调研究者(coordinating investigator),主要负责该项目的研究,各中心也各有一位研究者负责该中心的研究。中心的选择尤其是主要研究者的选择,对于一个临床试验的成败具有非常重要的作用。应当选择有临床试验经验的机构,有经验且易于合作的主要研究者。有许多研究者工作繁忙,主要研究者往往更是如此。如果能有一位有经验的医务人员作为临床研究协作者(clinical research coordinator, CRC)协助研究者进行工作则更为理想,但研究者不能放弃其应有的责任。

### 3. 随机、盲法、对照试验

试验设计应包括是否设立对照,平行或交叉试验,双盲、单盲或非盲(不设盲),随机化的方法和步骤以及单中心或多中心试验等。

临床试验的设计是很复杂的。一般都应当设立对照,交叉设计有其优点,但也有许多困难。如果可能,应当做双盲设计,以避免人为的偏性。随机化是临床试验中十分重要的内容,是统计分析的基础。如果没有正确的随机化,统计检验是无效的。以上这些内容在临床试验中极为重要,因而在本书随后几章中将进行比较详细的讨论。

I期试验一般在一个中心(医院)进行,III期试验为了使试验具有代表性,一般在多个中心进行,称为多中心临床试验(multi-center clinical trials)。多中心研究由于有较多的中心和研究者参加,因而良好的组织工作非常重要。

对所有合乎参加试验条件的病人,要用随机化的方法分到试验组或对照组。对照组采用阳性对照药或采用安慰剂(placebo),安慰剂是一种与试验药的外形、气味都相同而无药效的试验药物。应用安慰剂是有一定条件的,它应符合伦理学要求,以不损害病人的健康为前提。

为了避免病人由于知道自己服用的是试验药还是安慰剂所造成的情绪方面的影响和研究者由于知道病人吃的哪一种药而引起在判断方面的影响,对医师、病人均不告知所服用的是哪一种药,这就叫双盲试验。不应告知的对象还应包括其他所有与病人医护有关的人员、数据处理和统计分析人员等。这样,只有试验的组织者或负责进行随机化的人员才知道哪位病人用的是哪一种药。双盲试验有许多具体做法,将在“对照与盲法试验”一章中介绍。

为了公平,无偏性的比较处理,避免在评定时偏向,应该采用双盲法。但是,有许多情况双盲法并不可行。例如,一种新的外科手术方法,不可能对手术医师保密。这时,可采用不知道情况的另一位医师对结果进行评定。这在用X线照片进行评定时十分理想。

### 4. 病人的知情同意(informed consent)

临床试验应该征求病人的同意,因此事先必须对病人说明情况(让病人知情)。应当明确地告诉病人可能会有的不良反应,以及他的权利和义务,如他可以在任何时候退出试验等。在双盲试验中,应当告诉病人他也有可能被分配到对照组等情况。但有时实施比较困难,因而各个国家的做法也不一致。病人的同意可以是书面的、口头的,也有不必征求病人同意的。这将在第五章中介绍。

### 5. 受试者的入选标准、排除标准和剔除标准

1) 对于参加试验病人的规定:首先,病人的诊断必须准确,不能将误诊的病人混入。例如,笔者在从事老年慢性支气管炎病人的药物临床试验时,坚持对每一位病人拍摄胸部X线片,以排除慢性气支管炎之外的其他呼吸系统疾病。结果,其中有一例“老年慢性支气管炎”病人竟是慢性纤维空洞型肺结核病人。显然,这样的病人混在试验中一定会干扰对结果的观察。

2) 难以确定参加试验标准的病人:有些疾病其严重程度在不同时期有较大变化,甚至有时是一过性症状,如原发性高血压病和抑郁症。如果一位病人测量一次血压其结果偏高就确定他参加临床试验,其实他仅是一过性的血压升高,而在以后未经治疗血压即正常。收



集这样的病人参加试验,必然会影响试验的准确性。对于这类情况,应如何确定病人入选的标准呢?下面介绍一个在轻度原发性高血压病临床试验中病人入选参考标准的实例。

首先对病人近3天不用药的情况下进行血压测定,取2个数值。如果2次测定的平均数为舒张压 $>12$  kPa(90 mmHg),收缩压 $<26.6$  kPa(200 mmHg),则在测定后用安慰剂的情况下于第2、3周请病人回来再作2次同样的测定,以计算出收缩压和舒张压的均数。如果 $12$  kPa(90 mmHg) $\leq$ 平均舒张压 $<14.6$  kPa(110 mmHg),同时,平均收缩压 $<23.9$  kPa(180 mmHg),则病人可参加试验,随机分配到降压药治疗组或安慰剂组。

用重复测定来决定病人是否入选,可以保证试验中不包括那些不治疗也会好转的一过性症状的病人,这不仅对试验有好处,也可使病人避免不必要的治疗。

以上方法在测定期间只给安慰剂的做法是否合乎道德是值得讨论的。但这里是对轻、中度高血压的研究,若测得较高血压,应让病人退出试验并立即采用降压治疗。

3) 病人的病情、病理类型等规定:对于病人的病情、病理类型等也要有明确的规定。例如,乳腺癌可有各种手术方式及淋巴结转移情况,可定义为组织学上确定有淋巴结转移的乳房根治手术后的病人。同时也要确定哪些病人不应包括在内,如规定,有严重的心、肝、肾疾病病人,年龄大于70岁、妊娠或哺乳期病人等应排除在外。

4) 病人的代表性:病人必须有代表性。住院病人往往病情较重,代表性差,由此得到的样本不能代表一般情况。有时很难得到有代表性的病人,则在试验的I、II期可以对不够典型的病人进行试验。但在III期则必须以有代表性的病人进行试验,这样的结果才能用于将来的病人。由于参加研究的医师都是比较优秀的,有时一些病情疑难的病人都集中到他这里,这样就形成了一个有选择性的病人组,不具代表性,将影响试验结果的代表性。由多个单位合作完成的多中心研究是部分解决代表性的方法之一。

5) 受试者的入选和排除标准:临床试验中应确切地规定受试者的入选标准和排除标准,在试验方案中必须写明病人的入选、排除和剔除标准。对于这些接受或排除标准,应当列成一张表格,用于筛选病人。在入选标准中,病人必须都选择“是”,在排除标准中都选择“否”者才能入选。有些研究中,把这张表放在病例报告表中,这样比较方便,但增加了费用(因为没有入选病人的整本病例报告表都浪费了)。对于这份筛选表,应当妥善保存,以便查阅。表2-1是一个临床试验方案中的稳定型心绞痛病人入选标准的例子。

表 2-1 病人筛选表

初访一病人筛选

入选标准:以下全部选择“是”才能入选		
	是	否
(1) 年满18岁	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(2) 至少1个月以上的典型稳定型心绞痛史	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(3) 心绞痛发作能用短效硝酸甘油(NTG)缓解	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(4) 试验期间病人不进行其他心血管疾病的治疗	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(5) 能够签署书面知情同意	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>