

Design and Statistical Analysis of
Clinical Trials

临床试验 设计与统计分析

主编 邓 伟 贺 佳



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



临床试验设计与统计分析

主 编 邓伟 贺佳

副 主 编 马修强 王炳顺 唐健元

主 审 金丕焕

编 委 (按姓氏笔画排序)

马 骏 王 杨 王 骏 王 睿
王素珍 付 蓉 刘 闵 刘 勤
许金芳 李 卫 李婵娟 杨 焕
吴美京 汪萱怡 张 菁 张新佶
陆 健 陈 涛 罗剑锋 祝 蓉
顾娟红 郭 晋 唐欣然 谢 珺
颜崇超 魏朝辉

学术秘书 王 睿 许金芳

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床试验设计与统计分析/邓伟等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2012. 9

ISBN 978 - 7 - 117 - 16354 - 5

I. ①临… II. ①邓… III. ①临床医学 - 试验 -
设计 - 医学院校 - 教材②临床医学 - 试验 - 统计分
析 - 医学院校 - 教材 IV. ①R4 - 33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 186067 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医 师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

临床试验设计与统计分析

主 编: 邓伟 贺佳

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 16

字 数: 389 千字

版 次: 2012 年 9 月第 1 版 2012 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 16354 - 5/R · 16355

定 价: 30.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)



前 言

创新药物研发是各国医药企业发展和投入的重点。我国的企业也一直为创新药物能进入国际市场而努力。药物临床试验是药物研发过程中的一个关键环节。国家食品药品监督管理局于1999年发布并实施《药品临床试验管理规范》，并着手制定各类指南，要求国内的临床试验要按照国际标准规范化管理和实施。同时，各种国际多中心临床研究在我国地开展，也带动了我国自身临床试验水平的提升。但我国临床试验的总体水平与国际标准还存在一定的差距，特别是在临床研究方案设计、规范化管理和数据统计分析方面。

各类临床研究需要在统计理论的帮助下，经过周密设计、科学实施、严格管理、细致的数据处理和严谨的统计推断，从而获得可靠的结论。目前，医学界对于临床试验中的一些原则，如随机、对照等概念已经逐步普及。我们于2004年编写了《临床试验》一书，对临床试验中的理论、方法、统计学原理进行介绍。近些年，随着国内外临床试验的迅速发展，新的理论、方法的应用也日益广泛。有鉴于此，我们在原书的基础上修改、补充撰写了本书。

本书第一部分(第一~十六章)为总论，介绍临床试验方案撰写、实施以及各种统计学考虑、常见统计方法和样本量估计方法，主要介绍临床试验中各种统计概念，通过例子介绍各种统计方法的应用，至于统计方法的具体原理请参考相关统计学著作。第二部分(第十七~二十二章)是各论，对I期、生物等效性试验，以及某些药物(如抗肿瘤药物、抗菌药物、疫苗等)和医疗器械临床研究中的特殊性进行介绍。

本书在编写中参考了国际协调组织(International Conference on Harmonization, ICH)的相关文件，国家食品药品监督管理局的有关法规以及国内外相关书籍，并结合临床试验的实例。对于临床试验，各国都有许多法规(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。本书的重点不是对这些法规的介绍，而是介绍临床试验的基本原理和技术。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，还需要对法规有所了解。在本书的提法中凡有与法规不一致的地方，在新药申报的工作中应当遵循法规的规定。

本书除作为教材外，还可供从事临床试验相关工作的人员及医学科研工作者等作为参考书或工具书使用。

本书的编者来自各医学院校、医院、药企以及相关机构，他们都有丰富的临床试验实施、管理经验，为本书作出了重要的贡献。

限于我们的水平，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。

编者

2012年7月20日



目 录

第一章 绪论	1
第一节 临床试验的概念与意义	1
第二节 临床试验的发展历史	2
一、对照研究起源	2
二、盲法实施	3
三、随机化分组	3
四、安慰剂使用	3
五、多中心试验	3
六、伦理问题	4
七、管理制度	4
第三节 新药临床试验的分期	5
一、I 期临床试验	5
二、II 期临床试验	6
三、III 期临床试验	7
四、IV 期临床试验	7
五、多中心试验	8
第四节 临床试验的规范	10
第二章 临床试验的伦理问题	12
第一节 国际伦理准则的发展	12
第二节 伦理委员会	13
一、伦理委员会的组成	13
二、伦理委员会的工作程序	13
三、伦理审查内容	15
第三节 知情同意	15
一、知情同意的必要性	15
二、知情同意的要素	15
三、知情同意的免除和重新获取	17
四、执行知情同意中的问题	18
五、涉及脆弱人群的知情同意问题	18
第三章 临床试验方案概论	20



目 录

第一节 临床试验方案概要	20
第二节 临床试验方案内容	21
一、试验目的和试验背景	21
二、申办者和研究者	21
三、研究终点	22
四、研究设计概述	22
五、受试者的入选标准、排除标准和剔除标准	22
六、样本量的考虑	23
七、试验用药和合并用药	24
八、临床观察、随访和实验室检查	25
九、病例报告表和临床试验的各种资料	26
十、评价指标	28
十一、不良事件和严重不良事件	28
十二、数据管理	29
十三、统计分析计划和分析集	29
十四、临床试验的质量控制	29
十五、临床试验终止和结束的规定	30
十六、临床试验的资料的保存	30
十七、研究成果的发表	31
第三节 临床试验方案的框架	31
第四章 临床试验设计类型	33
第一节 平行组设计	33
第二节 交叉设计	34
第三节 析因设计	35
第四节 动态设计	36
一、动态剂量探索	36
二、成组序贯设计	37
三、II/III期无缝连接试验	39
四、样本量调整	40
第五章 随机化方法	42
第一节 随机化的必要性	42
第二节 随机分配的注意事项	43
一、患者的代表性	43
二、入选和排除患者的标准	43
三、知情同意的患者才能进行随机化	43
四、随机化的时间	44
五、随机分配表准备	44



六、随机分配表的编写	44
第三节 固定随机化方法	45
一、简单随机化	45
二、区组随机化	47
三、分层随机化	47
第四节 动态随机化	49
一、最小化法	49
二、最小化法的方法和步骤	50
三、最小化法的优缺点	51
第五节 中央随机化系统	52
第六章 对照与盲法	54
第一节 对照	54
一、设立对照的意义	54
二、设立对照的要求	55
三、常见的对照类型	55
第二节 盲法	58
一、盲法的意义	58
二、盲法的实施	59
三、双盲试验的可行性	61
第七章 临床试验的实施和管理	63
第一节 临床试验标准操作规程	63
第二节 临床试验项目管理概述	64
一、确立项目组织架构并确保职责清晰、沟通顺畅	65
二、项目里程碑计划	66
三、试验文件	67
四、试验监查计划	67
五、数据管理计划	68
六、受试者招募和保留	68
七、试验预算管理	69
八、质量管理	70
九、风险管理	70
第三节 研究者和申办方的职责	70
第四节 监查员的职责	71
第五节 稽查	74
第六节 视察	75
第八章 病例报告表	77



目 录

第一节 病例报告表的设计要求	77
一、内容要求	77
二、设计和制作要求	78
第二节 病例报告表的内容设计	80
一、内容的组织	80
二、具体内容	81
第三节 病例报告表的填写	88
第九章 数据管理	89
第一节 与临床数据质量有关的人员	89
一、研究者对数据的管理职责	89
二、监查员对数据的管理职责	89
三、数据管理员的职责	90
第二节 数据管理计划	90
第三节 数据管理过程	91
一、数据管理过程的基本要求	91
二、数据管理的流程	92
第四节 数据管理的标准操作规范	96
第五节 编码	97
第六节 数据管理系统、电子化数据采集系统与计算机系统验证	98
一、数据管理系统	98
二、电子化数据采集系统	100
三、计算机系统的验证	100
第十章 临床试验中的统计分析	104
第一节 统计学与临床试验	104
第二节 临床试验中的统计分析集	105
一、分析集问题	105
二、分析集的种类	105
三、全分析集的注意点	106
四、符合方案集的注意点	107
五、安全集的注意点	107
六、分析集的比较和应用	107
第三节 统计分析	108
一、统计分析计划	108
二、统计分析方法	109
三、缺失值和离群值	110
四、数据变换	110
五、注意事项	110



第四节 期中分析	111
一、期中分析的定义及目的	111
二、期中分析计划	112
三、独立数据监测委员会	112
四、期中分析的实施	113
第五节 统计分析中的质量控制	113
第十一章 差异性检验的基本统计分析方法	115
第一节 反应变量的类型	115
一、定性变量(分类变量)	115
二、定量变量	116
三、时间变量	116
第二节 基线测定数据的可比性	117
第三节 定性数据的统计描述与统计推论	117
一、定性反应数据的统计描述	117
二、两个样本率的比较	118
三、顺序资料的统计检验	119
第四节 定量数据的统计描述与统计推论	120
一、成组比较的 t 检验	120
二、配对 t 检验	121
三、成组比较的两样本 Wilcoxon 检验	121
四、配对比较的符号等级和检验	123
五、多处理组比较的检验	124
第五节 统计学检验的逻辑推理及其检验结果的正确理解	124
一、统计学检验的逻辑推理	124
二、统计检验结果的正确理解	124
三、可信区间	125
第十二章 差异性检验的样本量	126
第一节 样本量计算前的准备	126
第二节 率的比较的样本量估计	127
一、两样本率双侧检验的样本量估计	127
二、两样本率单侧检验的样本量估计	128
三、多样本率比较的样本量估计	128
第三节 均数比较的样本量估计	129
一、平行设计的两独立样本均数比较	129
二、平行设计的多独立样本均数比较	130
第四节 样本量计算的几个问题	131
一、长期随访研究样本量的计算	131



目 录

二、小样本阴性试验的问题	131
三、对比组的例数分配	132
第十三章 优效性、等效性和非劣效性试验	134
第一节 概述	134
一、优效性试验	134
二、等效性试验	134
三、非劣效性试验	135
第二节 优效性试验的统计推断	136
一、两样本率比较	136
二、两样本均数比较	137
第三节 等效性试验的统计推断	138
一、两样本率比较	138
二、两样本均数比较	139
第四节 非劣效性试验的统计推断	140
一、两样本率比较	140
二、两样本均数比较	140
第五节 样本量估计	141
一、优效性试验	141
二、等效性试验	142
三、非劣效性试验	143
第十四章 疗效评价	146
第一节 结局指标	146
一、主要指标和次要指标	146
二、复合指标	146
三、全局评价指标	147
四、替代指标	147
五、定量指标转换为分类指标	147
第二节 疗效分析的考虑	148
一、分类变量	148
二、定量变量	148
三、生存分析资料	148
四、亚组分析	148
五、重复测量资料的分析	149
六、多重比较问题	149
第三节 桥接试验的统计分析	150
一、桥接试验的概念和目的	150
二、桥接试验的应用情形和桥接策略	150



三、桥接试验的评价	151
四、桥接试验结论的外推	152
第四节 缺失数据	152
一、忽视缺失值 (ignore/disregard missing data)	153
二、数据填补 (data imputation)	153
第十五章 安全性评价	155
第一节 临床试验安全性数据评价与管理	155
一、临床试验安全性相关术语定义及分析评价	155
二、临床试验安全性数据的报告管理	159
三、与严重不良事件相关的破盲	160
四、临床试验安全性信息更新	161
第二节 实验室安全性数据分析	161
一、实验室数据的分析	161
二、实验室数据的转换	164
第十六章 统计分析报告和临床试验报告	166
第一节 统计分析报告	166
一、试验概述	166
二、统计分析方法	167
三、统计分析结果	168
第二节 临床试验报告	169
一、临床试验报告的格式	170
二、临床试验的报告封面、摘要和分中心报告的格式	171
第十七章 I 期临床试验及药动学/药效学研究	174
第一节 I 期临床试验概述	174
第二节 耐受性试验设计	174
一、单剂耐受性试验	175
二、多剂耐受性试验	178
第三节 药代动力学试验	178
一、单剂给药的药代动力学研究	178
二、进食对口服药物制剂药代动力学影响的研究	179
三、多次给药的药代动力学研究	180
第四节 I 期临床试验结果分析	180
一、单剂药代动力学研究	181
二、进食对口服药物制剂药代动力学影响的研究	182
三、多剂药代动力学结果分析	182
四、I 期临床试验的总结及报告内容	182



第五节 PK/PD 研究的设计和分析	182
一、研究设计	183
二、PK/PD 分析	183
第十八章 生物等效性研究	185
第一节 生物等效性研究的设计与方法	185
一、生物等效性研究设计	185
二、生物等效性研究方法	186
第二节 生物等效性研究的实施	187
一、生物样本分析方法的建立和验证	187
二、试验实施	188
第三节 生物等效性分析和报告	190
一、等效判断标准	190
二、等效性分析方法	190
三、群体生物等效性和个体生物等效性	191
四、结果评价	192
五、临床报告内容	192
第十九章 抗肿瘤治疗的临床试验	194
第一节 抗肿瘤治疗的临床试验中常用的观察指标	194
一、总生存期 (overall survival, OS)	194
二、无病生存期 (disease free survival, DFS)	194
三、无进展生存期 (progress free survival, PFS)	195
四、疾病进展时间 (time to progression, TTP)	195
五、客观缓解率 (objective response rate, ORR)	195
第二节 抗肿瘤治疗的 I 期临床试验	196
第三节 抗肿瘤治疗的 II 期临床试验	198
第四节 抗肿瘤治疗的 III 期临床试验	200
第五节 生存分析方法	202
一、寿命表及生存曲线	202
二、时序检验	204
三、Cox 回归分析	205
第二十章 抗菌药物的临床试验	207
第一节 概述	207
一、抗菌药物的定义及其特点	207
二、抗菌药物的临床试验	208
第二节 临床试验基本要求	208
一、I 期临床试验	208



二、Ⅱ期及Ⅲ期临床试验	209
第三节 统计分析	213
一、统计分析数据集	213
二、统计推断的类型	214
第二十一章 疫苗的临床试验	216
第一节 预防性疫苗和治疗性疫苗	217
第二节 预防性疫苗的临床研究	218
一、Ⅰ期临床试验	218
二、Ⅱ期临床试验	219
三、Ⅲ期临床试验	220
四、Ⅳ期临床试验	220
第三节 预防性疫苗临床研究的设计和评价	221
一、设计前的考虑	221
二、伦理学要求	222
三、研究设计类型	222
四、研究终点和有效性评价	223
五、安全性评价	224
第四节 治疗性疫苗的临床试验设计与挑战	227
一、受试对象的选择	228
二、临床试验终点的确定	229
三、试验终点的观察时间	229
四、临床试验结果的分析	229
第二十二章 医疗器械临床试验和诊断试验的设计与统计分析	231
第一节 医疗器械的定义和分类	231
第二节 医疗器械临床试验的设计	232
一、医疗器械临床试验设计类型	232
二、医疗器械临床试验比较类型	232
第三节 样本量估计	232
一、诊断试验样本量估计	232
二、诊断试剂的样本量要求	233
第四节 医疗器械临床试验与诊断试验的统计分析	233
一、单组目标值法的统计分析	234
二、诊断试验的一致性评价	235
三、倾向性评分	237



第一章 绪论

临床试验是针对“人体”进行的有“干预”的医学研究,其目的是观察“干预”作用。其发展过程中经历了盲法实施、随机化对照、安慰剂使用、伦理问题、管理制度等多个阶段。新药临床试验分为 I、II、III 和 IV 期,每期临床试验都有其各自的作用和特点,逐步探索和验证新药在人群中的有效性和安全性。为了确保临床研究结果的可信度和适用面,一般将多个研究机构联系在一起,进行多中心试验。临床试验必须在规范化的条件下进行,才能获得可靠科学的结论。

第一节 临床试验的概念与意义

临床试验 (clinical trial), 指任何在人体 (患者或健康志愿者) 进行的药物的系统性研究, 以证实或揭示试验药物的作用、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。(引自国家食品药品监督管理局 2003 年颁布的《药物临床试验质量管理规范》的第六十八条。)

国际协调组织 (international conference on harmonisation, ICH) 1996 年制定的《临床试验管理规范》(guideline for good clinical practice) 中对临床试验的定义是: 临床试验或临床研究是指在人类对象进行的任何意在发现或证实一种试验用药品的临床、药理学和 (或) 其他药效学作用; 和 (或) 确定一种试验用药品的任何不良反应; 和 (或) 研究一种试验用药品的吸收、分布、代谢和排泄, 以确定药物的安全性和 (或) 有效性的研究。

根据美国国立卫生研究院 L. M. Friedman 的定义, 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。

以上定义, 虽然内容不尽相同, 略有差异, 但存在一些共同的信息。

首先, 临床试验的研究对象确定为“人”, 既可以是患者, 也可以是正常人。动物研究的结果并不能直接证实药物在人身上的效果, 因而不属于临床试验的范畴。另外, 个案病例的研究由于没有考虑患者个体间的差异, 也不应算是临床试验。而 I 期临床试验虽然在健康正常人中进行, 但能为治疗疾病的研究提供极其重要的证据, 因而也属于临床试验范畴。

其次, 临床试验存在“干预 (intervention)”。 “干预” 一般是指药物, 也可以是手术、放疗、运用器械的诊断治疗手段、护理方法、宣教指导等。例如, 早期肝癌患者手术切除治疗和肝移植治疗的疗效比较; 腹腔镜胃旁路手术治疗肥胖症合并 2 型糖尿病的短期疗效探讨; 预防卒中合理用药的宣教; 骨折患者不同材料钢板固定治疗的效果比较; 肝脏手术过程中止血药粉和缝合止血的效果比较等, 都属于“干预”的范畴。

最后, 临床试验需观察“干预”的作用。“干预”作用可以是对人有利的疗效, 也可以是



与人体安全性有关的不良反应,还可以是药物在人体内的代谢过程。“干预”作用不仅仅需观察短期的疗效和安全性,还需观察远期的效应,尤其是长期“干预”导致的不良反应。

因此,临床试验的核心就是针对人体进行一系列有计划的试验,目的是探索或验证在相同条件下,对未来同类患者的一种合适有效的处理方法,保护人体摆脱疾病的困扰,提高患者日常生活的质量。

临床试验的基本原理是利用样本(现有参与试验、接受干预处理的患者)的数据,对总体(所有同类病情且接受同样处理的患者)的信息进行统计推断,权衡干预处理的有效性和安全性,对未来患者的治疗处理提出指导性意见。

很多临床试验的“干预”因素都是药物,新药的临床试验显然也包含在此范围之内。然而,对于药物和药品的概念,还是有所区别。药品是一个法律上的概念,我国《中华人民共和国药品管理法》中对药品的定义是,用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、血液制品和诊断药品等。而对于那些处于研发状态,根据前期研究已证实具有预防、治疗、诊断人的疾病的物质,则属于药物范畴。只有经国家有关部门批准上市的药物,才能称之为药品。

本书讨论的大部分内容都和药品注册申报所需的临床试验有关,但这些内容对于其他非药品注册申报的临床试验也同样有借鉴作用。

第二节 临床试验的发展历史

一、对照研究起源

公元前 605 年,古巴比伦王 Nebuchadnezza 二世做出一个决定,要求大家的饮食只能是饮酒吃肉,但是有几位皇家血统的孩子却用面包和水。十天以后,那些转为吃面包和喝水的人比那些只饮酒吃肉的人显得更加健康。这个比较被看作最早的对照研究(control study)。

1061 年,宋代的《本草图经》中提到:“当使二人同步,一与人参含之,一不与,度走三五里许,其不含人参者必大喘,含者气息自如”。这个评价人参效果的试验可看作中国最早进行对照研究的记录。

1600 年,水手们在前往东印度的途中,在饮食中加入了酸橙和柠檬,结果发现这能使他们更加健康,更重要的是能挽救他们的生命。1747 年,英国皇家海军外科医生 James Lind 做了一个试验,他挑选 12 名病情相似的患者分成 6 组,其中一组安排他们每天吃橘子和柠檬,其他人则喝苹果酒、醋等。最后发现那些吃橘子和柠檬的患者症状均好转了,而其他患者的病情依然。James Lind 用这个试验证明了柠檬汁治疗维生素 C 缺乏病(坏血病)的有效性,他的试验被视为第一个严格意义上的对照设计临床试验,James Lind 被誉为现代临床试验之父。



二、盲法实施

1796年,美国医生 Elisha Perkins 研发的“伯金斯牵引器(Perkins Tractor)”申请了专利,该设备由两根金属棒组成,他声称该设备能够转移存在于所有病痛根源的有害电流。1799年,英国医生 John Haygarth 制作了一个木棒代替金属棒的设备。用这两种设备分别对5名和10名风湿疼痛患者进行了治疗,结果两组患者的疼痛改善情况差不多。该研究被认为是较早采用盲法(blinding)的临床试验。1880年,Potter 和 Storke 报道了一项对比研究,密尔沃基医学院分别用顺势疗法和安慰剂(糖片)治疗慢性病患者,为了控制研究者的偏倚,使用了盲法,即主治医师和患者都不清楚患者的分组情况,该研究被认为是最早的双盲试验(double-blind trial)。20世纪后半叶,盲法开始在临床试验中得到广泛应用。

三、随机化分组

1816年,Alexander Hamilton 描述了一项评价放血疗法效果的大型对照试验。336名患者被交替分配到接受放血治疗组和非放血治疗组。这是至今为止发现的采用交替方法产生对比组的最早记载之一,为随机化分组(randomized allocation)思想的雏形。随着 Ronald Aylmer Fisher 在农业研究中提出了实验设计的随机化思想,真正意义上的第一个随机化分组的临床试验随之产生,Burns Amberson 在1926年进行的治疗肺结核的药物研究中,将24名患者采用分层随机的方法分成两组,一组采用硫代硫酸金钠治疗,另一组采用盐注射治疗进行对照。该试验同时采用了双盲法设计,只有2名研究设计者和主管病房的护士了解分组情况,而医生和患者均不知情。

四、安慰剂使用

1863年,人们开始发现安慰剂(placebo)在临床试验中的作用。伦敦 Guy's 医院的 Gull 医生在21例风湿热患者的治疗中使用了薄荷水,证实了安慰剂治疗在评估疾病自然病程和自发痊愈中的重要性。Placebo 最早来源于教文,在拉丁语中,“Placebo”的字面意思是“我愿意”。法国著名药师艾迈·库耶被看作最早发现安慰剂功能的人。当时一位患者坚持要买给他看病的医生开的药,却忘了带处方。于是库耶就向这位患者推荐了另一种药品。其实这种药并没有库耶说得那么有效,只不过是一种普通的药。然而几天后,这位患者却康复了。这是因为患者对医生、药师、药品充分信任,并相信自己能痊愈。1933年,产生了第一个使用安慰剂进行的临床试验,这个试验是用以评价治疗心绞痛药物的作用。Evans 和 Hoyle 安排了一部分患者使用安慰剂,另一些患者则使用其他药物。

五、多中心试验

1944年,多中心试验(multicentre trial)开始出现。多中心试验是按照一个试验方案,在一个以上试验单位实施,因此由一名以上研究者完成的临床试验(引自 ICH《临床试验管理



规范》)。第一个多中心临床试验的报告是由英国医学研究委员会开展的一项评价棒曲霉素(patulin)治疗感冒效果的试验,结果显示棒曲霉素的疗效很小或根本无效。除了在一个国家内开展多中心临床试验外,国际多中心试验也逐渐形成,20世纪80年代ISIS(international study of infarct survival)协作组开展了急性心肌梗死临床试验,参加该研究的单位涉及三十多个国家,上千家医院,在两年的时间内入选了近五六万名患者参加试验,大大提高了临床研究的效益,该项研究成果对于治疗急性心肌梗死产生了深远的影响。

1948年,在英国医学研究会(British medical research council)领导下开展了世界上第一个临床随机对照试验,该研究将107例年龄在15~30岁的肺结核病患者随机分为两组,对照组52例患者采用常规方法治疗(主要是卧床休息),试验组55例患者采用卧床休息加链霉素治疗。6个月后,试验组的生存率为93%,对照组的生存率为73%,经 χ^2 检验, $\chi^2 = 7.71, P = 0.0055$,从而提示了链霉素能提高肺结核患者的生存率。虽然该研究例数不多,但是,由于经过了科学的设计,进行了严格的随机化分组,并且保证两组患者的病情基本一致,因而取得了合理的结果。该研究被确立为临床试验领域一个里程碑式的事件,从此,临床试验进入了全新的阶段。该研究结果由Bradford Hill发表在《英国医学杂志》(BMJ)上,题目为《链霉素治疗肺结核的随机对照试验》。1962年,Bradford Hill出版了名为《临床与预防医学统计方法》(Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine)的专著,该著作在临床试验的发展史上占据着极为重要的地位。

六、伦理问题

随着临床试验不断的开展,伦理问题也越来越受到关注。例如,二战期间,德国逼迫被征服国家的人民参加了一些残忍的人体试验,包括了减压和诱导低温研究、创伤和烧伤试验、长期饥饿试验等。这些试验给受试者带来了许多痛苦和死亡。1948年,诞生了《纽伦堡法典》(Nuremberg Code),第一次提出了知情同意(informed consent)的概念,一切以受试者的最大利益为出发点,同时这也是第一部规范人体研究的伦理方面的法规。《纽伦堡法典》建立了临床试验中保护受试者和患者的十个要点,这些原则要求临床试验具有试验参与者自愿的知情同意书;试验参与者有权全面了解试验的性质、宗旨以及潜在风险;试验参与者有权在任何时候退出试验等等。

1964年,在芬兰召开的第18届世界医学大会上,《赫尔辛基宣言》(Declaration of Helsinki)被大会采纳,并在1975年日本东京举行的第29届世界医学大会上正式通过。《赫尔辛基宣言》成为医学伦理学的基石。这部宣言确定了进行人体临床研究的基本原则和依据。在这部宣言中第一次规定了应该由一个独立的伦理委员会(ethics committee)批准研究方案,宣言还引入了研究者应对受试者的医疗照顾负责的观念。参加者的知情同意最好以书面形式,即签署知情同意书。赫尔辛基宣言后来在1983年、1989年、1996年、2000年、2001年、2008年分别发布了修正版本。

七、管理制度

在新药发展过程中,人们逐步认识到新药上市前,必须经过科学、规范的临床试验,以充