



科爱传播
KE'AI COMMUNICATIONS

中文版

美国国立卫生研究院(NIH)临床中心经典课程讲义

临床研究 原理与实践 (第二版)

Principles and Practice
of Clinical Research

〔美〕约翰·I. 加林 弗雷德里克·P. 奥格尼本/编
张玉峰 等/译



科学出版社
www.sciencep.com



原版引进

临床研究

临床研究

临床研究

临床研究



PRINCIPLES AND PRACTICE OF
CLINICAL RESEARCH

Second Edition

临床研究原理与实践

(第二版)

[美] 约翰·I. 加林 编
弗雷德里克·P. 奥格尼本

张玉峰等 译

科学出版社

北京

图字：01-2007-4866 号

This is a translation of
Principles and Practice of Clinical Research, second edition
John I. Gallin, Frederick P. Ognibene.

Copyright © 2002, 2007, Elsevier Inc.

* ISBN-13: 978-0-12-369440-9
ISBN-10: 0-12-369440-X

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY
本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

临床研究原理与实践/(美)加林(Gallin, J. I.)等编;张玉峰等译. —北京:科学出版社, 2008

书名原文: Principles and Practice of Clinical Research

ISBN 978-7-03-021704-2

I. 临… II. ①加…②张… III. 临床医学 IV. R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 063246 号

责任编辑:田慎鹏 贾明月 马伟伟 李晓枫/责任校对:郑金红

责任印制:钱玉芬/封面设计:耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京佳信达艺术印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008 年 7 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2008 年 7 月第一次印刷 印张:33 1/2

印数:1—3 000 字数:765 000

定价:88.00 元

如有印装质量问题,我社负责调换

译者名单

主 译 张玉峰

主 审 钟大放

副主译 高丽辉 黄碧宏 柏建岭 盛玉成

参译人员(按姓名汉语拼音顺序排列)

柏建岭	曹学琳	封 华	冯志华	高丽辉	贺兴冬
胡哲一	黄碧宏	姜俊敏	李文娜	刘燕佳	毛洪军
彭 宙	乔 建	盛玉成	史培颖	佟红岩	王东兴
王 芳	王小均	魏兵华	谢晓炜	许文杰	杨秀伟
张 勇	张玉峰	郑明华	周小明	朱 伟	邹 俊



感谢丁香园生物医药网

对本书翻译工作的鼎力支持和积极协调,感谢所有参译人员付出的不懈努力。

译者序

新药研发中最重要、投入最多，且风险最大的环节是什么？为什么拜尔公司的 Trasylo1 面临被召回的命运？“文迪雅”风波又给了我们什么样的思考？这一切的发生无不与“临床研究”息息相关。以美国为代表的西方，经过 20 世纪近百年的发展，已形成非常完备的临床研究体系，这体现在 NIH 对医学研究的大量投入和 FDA 对药品和生物制品非常苛刻的监管上。即便如此，临床研究仍需不断发展，FDA 也在思考为什么经其批准的新药还被频频召回，是不是现在的临床评价体系有待完善？相对于美国临床事业的蓬勃发展，这个被作为重中之重的一环，在我国却没有引起足够的重视，长期存在重临床前、轻临床的情况。一方面临床研究的方案不能被严格、有效地执行，另一方面缺乏相关的监督机制，或现有的机构不能充分发挥其职能，最终导致大量效果不突出，又没有特点的所谓“新药”的上市！此外，中国临床数据的记录和存储、查询都亟需规范化、数字化，以方便数据的累积、挖掘和共享。鉴于与国际水准的巨大差距，提高国内临床研究水平成为刻不容缓的问题。但至今，中国仍没有权威的临床研究教材。此次受科学出版社之托，翻译爱思唯尔出版集团的《临床研究原理与实践》一书，正好可以满足对中国临床工作者再教育的需要。此书不仅适用于临床专业的研究生，也适用于 CRO 以及所有致力于提高中国临床研究水平的人阅读。

本书由三部分共 29 章组成，涉及临床、统计、法规和知识产权等多个专业，翻译人员主要来自丁香园网站临床试验及药理版和相关讨论版，参加初译的人员如下：高丽辉（第 1 章），史培颖（第 2 章），杨秀伟（第 3 章），张玉峰（序言、致谢及第 4 章），周小明（第 5 章），郑明华（第 6 章），盛玉成（第 7 章），朱伟（第 8 章），贺兴冬（第 9 章），姜俊敏（第 10 章），许文杰（第 11 章），刘燕佳（第 12 章），李文娜（第 13、14、28 章），毛洪军（第 15 章第 1 部分），柏建岭（第 15 章第 2 部分及第 19 章），张勇（第 15 章第 3 部分），胡哲一（第 16 章），彭宙（第 17 章），曹学琳（第 18 章第 1、2 部分），王芳（第 18 章第 3 部分），冯志华（第 20 章），王小均（第 21 章），黄碧宏（第 22、29 章），王东兴（第 23 章第 1 部分），佟红岩（第 23 章第 2 部分），谢晓炜（第 24、25 章），魏兵华（第 26 章），封华（第 27 章第 1 部分），乔建（第 27 章第 2、3 部分），邹俊（第 29 章）；初译完成后由参加初译的人员交叉校对，限于篇幅，这里不再一一指出，特别感谢胡雅芳和颜美秋对校对工作的积极支持；全书第一部分（第 1~14 章）由张玉峰和高丽辉终校，第二部分（第 15~21 章）由盛玉成和柏建岭终校，第三部分（第 22~29 章）由黄碧宏终校；最后全书经钟大放研究员审阅，张玉峰统稿。

感谢丁香园网站对本书翻译工作的鼎力支持和积极协调，感谢所有参译人员付出的不懈努力。

由于本书涉及多个学科，工作量大，任务紧，给翻译工作带来了很大的挑战，书中一定会存在一些不妥之处，衷心希望得到各位专家、老师和同行读者的指正。

张玉峰

2008 年 4 月

序 言

《临床研究原理与实践》的第一版受到了广泛的赞誉，这促使了第二版的出现。自2002年发行第一版以来，临床研究作为一门独立的学科得到了持续的发展和壮大，这也正是第二版的写作背景。本书第一版是在美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）临床中心课程的基础上写就的。这些课程已经存在10年多了，现在每年有接近1000位来自美国本土和国际合作机构的学员在NIH临床中心和各地远程教育中心学习这些课程。

第二版新增的章节有：患者眼中的临床研究，管理临床研究中的利益冲突（译者注：实际上相关章节名称为“避免临床研究者进行人体实验时发生利益冲突的规则”），临床研究者与媒体，从制药行业视角看临床研究，临床试验数据管理，试验方案预算评估，人类基因组计划、基因组学和临床研究。其他章节都进行了更新，尤其是技术转让和如何让基金申请顺利通过NIH同行评议这两章有较大改动。

我们希望本书让读者了解临床研究的方方面面，并成为安全、有效地开展临床研究的工具。作为研究者，我们的目标是在确保研究受试者安全的前提下，争取在总体上提高患者的健康水平。

约翰·I. 加林, M. D.

弗雷德里克·P. 奥格尼本, M. D.

美国国立卫生研究院临床中心

马里兰州 贝塞斯达市

致 谢

编者尤其感谢 Benita Bazemore 女士为发行本书第二版所作的大量协调工作；感谢 Patricia Piringer 女士协助设计本书的封面和她在获取封面和正文中大量图片时提供的援助；感谢 Rona Buchbinder 出色的编辑工作；感谢爱思唯尔（Elsevier）出版集团的 Tari Broderick, Renske van Dijk 和 Philip Bugeau，是他们将本书的出版变为现实。也非常感谢给第二版提供出色最新内容的所有作者。

著者名单

Paul S. Albert Biometric Research Branch, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Steven Banks Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland

Olivia T. Bartlett Research Programs Review Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Angela Bates Office of Research on Women's Health, Office of the Director, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Craig B. Borkowf Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

John Burklow Office of Communications and Public Liaison, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Susan Lowell Butler DC Cancer Consortium, Washington, DC

Robert M. Califf Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina

Ezekiel J. Emanuel Department of Clinical Bioethics, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland

Bradley D. Freeman Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri

Lawrence M. Friedman Formerly, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

John I. Gallin National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland

Lynn H. Gerber Center for Study of Chronic Illness and Disability, College of Health and Human Services, George Mason University, Fairfax, Virginia

Bruce Goldstein Office of Technology Transfer, National Institutes of Health, Rockville, Maryland

Michael M. Gottesman Office of the Director, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Christine Grady Section on Human Subjects Research, Department of Clinical Bioethics, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland

Jack M. Guralnik Laboratory of Epidemiology, Demography, and Biometry, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Laura Lee Johnson Office of Clinical and Regulatory Affairs, National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Miriam Keltz National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Bruce R. Korf Department of Genetics, University of Alabama, Birmingham, Alabama

Patricia A. Kvochak NIH Legal Advisor's Office, Office of the General Counsel, U. S. Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland

Helen N. Lyon Division of Genetics, Program in Genomics, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts

Teri A. Manolio National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Margaret A. Matula Clinical Research Management Branch, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of

Health, Bethesda, Maryland

Mitchell B. Max Pain and Neurosensory Mechanism Program, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Charles Natanson Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland

Robert B. Nussenblatt Laboratory of Immunology, National Eye Institute and Office of Protocol Services, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland

Vivian W. Pinn Office of Research on Women's Health, Office of the Director, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Elliott Postow Division of Biologic Basis of Disease, Center for Scientific Review, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Denise T. Resnik Medical Research Consulting Services, Yonkers, New York

Stephen Rosenfeld MaineHealth, Portland, Maine

Joan P. Schwartz Office of Intramural Research, Office of the Director, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Joanna H. Shih Biometric Research Branch, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

sion of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Jack Spiegel Office of Technology Transfer, Office of the Director, National Institutes of Health, Rockville, Maryland

Stephen E. Straus Laboratory of Clinical Infectious Disease, National Institute of Allergy and Infectious Diseases and Office of the Director, National Center for Alternative and Complementary Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Anne Tompkins Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Alison Wichman Office of Human Subjects Research, Intramural Research Program, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Robert A. Yetter Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Rockville, Maryland

Kathryn C. Zoon Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

目 录

译者序

序言

第1章 临床研究发展史回顾	1
1. 最早的临床研究	1
2. 希腊和罗马的影响	2
3. 中世纪和文艺复兴时期	2
4. 17 世纪	4
5. 18 世纪	4
6. 19 世纪	7
7. 20 世纪以后	12
致谢	14
参考文献和注释	14

第一部分：伦理与法规问题

第2章 临床研究的伦理原则	17
1. 区分临床研究和临床实践	17
2. 伦理学与临床研究有什么关系？	17
3. 临床研究中伦理关注的历史	18
4. 临床研究的伦理法规和规章	20
5. 临床研究的伦理框架	21
6. 随机临床试验的伦理思考	26
7. 结论	29
参考文献	29
第3章 生物伦理学问题的研究	32
1. 生物伦理学问题的类型	32
2. 生物伦理学研究方法的分类	32
3. 重要的生物伦理学研究示例	33
4. 生物伦理学研究的特殊考虑	43
参考文献和注释	44
第4章 研究诚信：个人和研究机构的责任	47
1. 实施研究的指南	47
2. 科学诚信和不端行为	47
3. 导师与学员的关系	49

4. 数据的采集、管理、共享和所有权	49
5. 涉及人和动物受试者的研究	50
6. 科研合作	51
7. 利益冲突和义务冲突	52
8. 同行评议 (Peer Review)	52
9. 论文发表与作者的责任	53
致谢	55
参考文献	55
第 5 章 机构审查委员会	57
1. 当前人体试验研究所遵循规则的历史、伦理和监管基础	57
2. 机构审查委员会 (IRB)	60
3. 临床研究者和 IRB	67
4. 对当前 IRB 制度的评价	68
5. 结论	69
参考文献和注释	70
第 6 章 数据与安全监查委员会	72
1. 数据与安全监查委员会概述	72
2. 数据与安全监查委员会的职能	73
3. 数据与安全监查委员会的决策	74
4. 实例	75
5. 结论	78
参考文献	78
第 7 章 临床试验数据管理	81
1. 研究团队	81
2. 试验设计	83
3. 数据在哪里?	83
4. 谁能收集数据?	84
5. 实地启动访问	84
6. 知情同意	85
7. 纳入标准	86
8. 登记	87
9. 收集什么样的数据?	88
10. 治疗方案	88
11. 合并治疗	88
12. 监查不良事件	88
13. 常规监查访问	89
14. 稽查跟踪	90
15. 电子数据库	90
16. 总结	91

参考文献	91
第 8 章 临床研究中的未预知风险	92
1. 动机	94
2. 药物	95
3. 靶点	97
4. 试验	97
5. 卡珊德拉的预言	99
6. 进一步的研究	99
7. FIAU 的毒性	100
8. 临床前试验的再评估	102
9. 研究监督	103
10. 调查开始	104
11. 科研不端	104
12. 美国食品药品监督管理局 (FDA)	105
13. 美国国立卫生研究院 (NIH)	106
14. 美国医学研究所 (IOM)	107
15. 媒体	108
16. 国会	109
17. 法律	109
18. 尾声	110
致谢	113
参考文献	113
第 9 章 美国食品药品监督管理局对药品和生物制品的管理	117
1. 引言	117
2. 背景	117
3. 使命、组织和术语	118
4. 药物和生物制品的生命周期	120
5. 总结	129
第 10 章 法律问题	130
1. 关于临床治疗和临床研究知情同意的法律问题	130
2. 预先指示/代理许可	132
3. 儿童受试者	134
4. 医疗或研究记录	135
5. 机密性	135
6. 法律责任	137
7. 利益冲突	138
8. 数据的署名和所有权	139
参考文献和注释	140
补充阅读材料	141

附录 NIH 关于医疗和参加医学研究的预先指示	141
第 11 章 避免临床研究者进行人体试验时发生利益冲突的规则	144
1. 预防 NIH 院内研究项目中临床研究的利益冲突	146
2. 预防机构审查委员会成员的利益冲突	147
参考文献	147
附录 NIH 人体研究中防止经济利益和非经济利益冲突的指南	147
一、什么是临床研究者潜在的利益冲突?	148
二、本指南适用于哪些人?	148
三、研究员和 IRB、DSMB 成员出现经济利益冲突的例子	148
四、发生于 IRB 和 DSMB 成员的现实或可能的非经济利益冲突的例子	149
五、NIH 用于协助确认、防止临床研究中研究者发生经济利益冲突的制度	149
六、IRB 和 DSMB 对利益冲突 (COI) 的审批许可	150
七、NIH 的知识产权和版税	150
第 12 章 美国国立卫生研究院关于招募女性和少数民族作为临床研究受试者的政策	152
1. NIH 政策	153
2. 科学考虑的焦点	156
3. NIH 女性卫生研究办公室 (ORWH) 的职责	157
4. 同行评议的职责	158
5. 机构审查委员会的职责	159
6. 志愿者和志愿者社区的职责	159
7. 受试者登记的人口数据	162
8. 育龄女性、孕妇和儿童	163
9. 未来问题	165
10. 结论	166
致谢	166
参考文献和注释	166
第 13 章 患者眼中的临床研究	172
1. 科研人员同患者的合作关系	172
2. 离开试验: 为什么患者拒绝参与临床试验	175
3. 临床试验开始了: 理解患者的感受	177
4. 理解陪护者	179
5. 姑息疗法的作用	180
6. 成功地处理难以应付的消息	181
7. 与患者进行有效的交流: 建议和注意事项	181
8. 自信的患者: 与科学研究结盟	183
9. 结论	184
补充阅读材料	185

第 14 章 临床研究者与媒体	187
1. 什么样的消息能成为科学和医学界的新闻	188
2. 为什么要接受记者的采访?	190
3. 为什么记者想要采访你?	190
4. 为什么你应该接受记者的采访?	191
5. 接受媒体采访的过程	191
6. 浅谈电子邮件和互联网	192
7. 采访	193
8. 如果你的谈话被误引, 该如何应对?	195
9. 哪些有关科学的事情不为公众了解?	195
10. 意想不到的问题	195
11. 当负面消息出现时	196
12. 浅议调研记者 (investigative reporter)	196
13. 信息自由法案	197
14. 静默期 (embargo)	197
15. 英杰芬格规则	198
16. 临床警示	198
17. 什么时候与你的宣传办公室联系	198
18. 结论	199

第二部分: 生物统计学与流行病学

第 15 章 生物统计学导论: 随机抽样, 假设检验, 样本量估算	200
1. 前言	200
2. 随机化问题	202
3. 假设检验概述	212
4. 样本大小与置信度	227
5. 特殊考虑	234
6. 结论	238
参考文献	238
第 16 章 观察性研究和临床试验的设计与实施	241
1. 流行病学研究设计类型	241
2. 生态学研究 (关联性研究)	243
3. 病例报告和病例丛	243
4. 现况调查或横断面研究	244
5. 病例-对照研究	246
6. 前瞻性或纵向队列研究	250
7. 观察性研究中的因果推断	252
8. 临床试验	253

9. 流行病学研究的实施: 研究方案	256
参考文献	263
第 17 章 小型临床试验	265
1. 简介	265
2. 在对照临床试验的短暂历史中我们位于何处	265
3. 探索性与确证性临床试验: 在试验设计中的应用	266
4. 小型临床试验中的问题: 既检验疾病机制又验证治疗的有效性	268
5. 临床试验中的安慰剂效应	276
6. 结论	282
参考文献	282
第 18 章 大型临床试验与注册——临床研究所	288
1. 介绍	288
2. 历史	288
3. 治疗评价的分期	288
4. 主要的常用概念	289
5. 临床试验结果表述	291
6. 试验设计的一般性概念	293
7. 一般设计考虑	295
8. 伦理学与合法性问题	297
9. 形成假设	302
10. 发表偏倚	302
11. 统计学考虑	303
12. 荟萃分析和系统回顾	305
13. 理解协变量和亚组	306
14. 治疗学基础	307
15. 研究机构	308
16. 实践中的整合	312
17. 争论和个人见解	313
18. 展望	315
参考文献	316
第 19 章 二次数据在统计分析中的应用	320
1. 荟萃分析方法	320
2. 抗感染因子治疗败血症临床试验的荟萃分析	322
3. 结论	324
参考文献	325
第 20 章 生存分析入门	329
1. 生存数据的特征	329
2. 生存函数	331
3. 特殊问题分析	338

4. 结论	340
参考文献	341
第 21 章 功能健康相关生活质量的测定与评价	342
1. 功能生活质量概述	342
2. 生活质量的定义 (范畴)	343
3. 健康相关生活质量量表	344
4. 其他 (可考虑使用的) 量表	348
5. 评价医疗保健的生活质量量表的重要性	348
参考文献	349
 第三部分: 技术转让、方案制定、资助及其他	
第 22 章 技术发展概述	352
1. 引言	352
2. 故事情节: 灾难将从天而降	353
3. 第一个而且是最大的错误: 签署了各种合同	355
4. 不得泄露秘密的协议: 商业秘密和机密性文件的披露协议	357
5. 材料转让的协议	361
6. 协作和发明: 产品研究与开发的合作协议	369
7. 材料的所有权: 材料性 CRADA	377
8. 政府科学家的相关商标权和著作权	378
9. 结论	381
参考文献和注释	381
第 23 章 技术转让	386
1. 什么是技术转让?	386
2. 作为知识产权的专利	387
3. 使用专利的原理	388
4. 专利的历史起源	390
5. 美国法典第 35 卷第 101 条款: 新的和实用的概念	391
6. 美国法典第 35 卷第 102 条款: 新颖的概念	394
7. 美国法典 35 卷第 103 条款: 易见性的概念	399
8. 等价交换系统的建立还需更多的努力	401
9. 美国法典 35 卷第 112 条款与公开的要求	401
10. USPTO 专利申请审查程序	403
11. 获得外国专利	405
12. NIH 申请专利的途径	406
13. NIH 许可程序	408
14. OTT 的其他职能	409
15. 总结: NIH 技术转让成功的标志	410