

新药临床试验 统计分析新进展

主 编 苏炳华

副主编 何清波 姚 晨

主 审 金正均 史秉璋



上海科学技术文献出版社

新药临床试验统计分析新进展

主 编 苏炳华
副主编 何清波 姚 晨
主 审 金正均 史秉璋

上海科学技术文献出版社

图书在版编目(CIP)数据

新药临床试验统计分析新进展/苏炳华主编. —上海:
上海科学技术文献出版社, 2000.6

ISBN 7-5439-1552-9

I.新… II.苏… III.①临床医学-药效-试验-统计
分析②药物-安全试验-统计分析 IV.R969.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 26383 号

责任编辑: 张科意

封面设计: 徐 利

新药临床试验统计分析新进展

主 编 苏炳华

副主编 何清波 姚 晨

主 审 金正均 史秉璋

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路2号 邮政编码200031)

全 国 新 华 书 店 经 销

上海教育学院印刷厂印刷

*

开本 787×1092 1/16 印张 17 字数 424 000

2000年8月第1版 2000年8月第1次印刷

印数: 1—6 500

ISBN 7-5439-1552-9/R·411

定价: 30.00元

《科技新书目》540-549

前 言

新药临床试验是指对任何在人体(病人或健康志愿者)中进行试验的药物的系统性研究,以证实或揭示试验用药品的作用、不良反应,以及(或)试验用药品的吸收、分布、代谢和排泄情况,目的是确定试验用药品的疗效和安全性。

在国外,如美国食品与药物管理局(FDA)、欧盟、加拿大和日本等国,以及人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH),都有成套的规范、法规,用以指导临床试验的进行,严格按新药临床试验管理规范(GCP)执行。

中国的新药临床试验工作起步较晚,国家药品监督管理局成立后公布了一系列文件,特别是1999年9月1日颁布了新药临床试验管理规范。这些文件加快了中国药品临床试验与国际接轨的步伐。为了指导执行这些规定,国家药品监督管理局又组织国内专家起草了化学药品临床试验指导原则,中药临床试验技术要求,中药临床试验的指导原则等文件。

本书作者在欧洲学习与参加临床试验三年有余,熟悉欧美关于临床试验的各项规定,1996年8月回国又担任卫生部及国家药品监督管理局的药品审评专家,在新药审评中心领导下参加许多项国内外药品的临床试验及统计分析工作,积累有丰富经验。在参加起草国内药品临床试验生物统计学指导原则及中药有关临床试验技术工作中,再一次熟悉与掌握了中国的各项法规与规定。深感要提高中国新药临床试验水平,保证人民用药安全、有效,必须在规范化、科学性上下功夫,为此整理完成了这本著作。本书初稿于1996年在英国完成,又于近日增加与改写了有关章节,特别是第一章中国新药临床试验的有关规定,其中第4~10节是作者通过工作实践总结而得,得益于许多国家药品监督管理局的领导与工作人员,以及国内有着丰富新药临床试验经验的医学专家的指导,协助。中国的新药临床试验统计分析大部分还停留在普通的 t 检验、 χ^2 检验和Ridit分析等极为基础的部分,这些基础部分在中国有关教科书上都能找到,例如,本书作者所写的《医学统计学及其软件包》就是其中的一本,因此本书略去了这些基础部分。而国外近年来所使用的统计模型,即本书所说的统计分析新进展,在国内有关书籍中很少或根本未提及。作者在这一方面下了功夫,参考了许多近年来的英文参考书,写成本书。第二章专门介绍几十种样本大小的估计方法,第三、四、五章介绍多种用于临床试验的统计模型。第六、七、八章讨论流行病学研究中的统计模型,第六章为基础部分,第七章着重于Logistic回归,第八章着重于生存资料分析。以便指导中国新药临床试验统计分析方法的正确使用。

本书全部的例题及习题都来自医学新药临床试验实际资料,为保持原意,除列出参考文献外,尽量多保留英语原词,为此,书中有统计学英语词汇。

本书使用SAS(statistical analysis system)统计软件包作为统计工具,全部例题和习题都列出了SAS程序及其主要运算结果,以便指导中国新药临床试验工作者正确使用SAS统计软

件包,完成统计分析。

《新药临床试验统计分析新进展》的读者对象为各级从事新药研制及临床试验的专业人员。它提供了新药临床试验的操作规程,也提供了很多有效的统计分析方法,可以作为专业工作者及有关人员的学习参考书。鉴于中国的新药临床试验工作尚处于初创阶段,很多方面还有待于逐步提高,本书的出版希望能起到抛砖引玉的作用,认真学习国际上的先进经验,在实践中不断充实和完善,力求早日和国际接轨,这些都要求有志者的共同努力,来促成这一目标的实现。

这本书的出版得到上海科学技术文献出版社的编辑及有关人员的大力支持,在此对为本书出版而尽力的朋友们表示感谢。并且书中疏漏、不妥之处,敬请专家、读者不吝指正,以便弥补不足、修订再版,使本书更加符合现代医学和新药临床试验统计分析工作发展的需要。

苏 炳 华

上海第二医科大学

生物统计教研室

目 录

第一章 新药的临床试验	(1)
第一节 概述	(1)
一、生物等效性试验	(1)
二、临床试验	(2)
三、生物统计	(2)
第二节 新药的分类和临床试验分期	(3)
一、中药的分类	(3)
二、化学药品的分类	(3)
三、新药临床试验的分期	(4)
四、I 期临床试验	(4)
第三节 新药临床试验管理规范	(5)
一、受试者权益安全性保障	(5)
二、新药临床试验过程规范	(6)
第四节 多中心临床试验	(8)
一、多中心临床试验的优点与存在的问题	(8)
二、多中心临床试验的计划与组织	(9)
三、多中心临床试验的质量控制	(10)
四、统计模型	(11)
第五节 双盲临床试验	(13)
一、什么是双盲临床试验	(13)
二、双盲临床试验的实施	(14)
三、双盲临床试验的进一步讨论	(18)
第六节 数据管理	(22)
一、研究者填写病例报告表	(22)
二、监查员对病例报告表的监查	(23)
三、数据管理员的职责	(23)
四、统计分析	(24)
五、药品监督管理部门的视察	(25)
第七节 病例报告表	(25)
一、病例报告表的设计原则	(26)
二、病例报告表的标准模式	(28)
三、其他和病例报告表有关材料	(30)
第八节 临床试验中对照组的选择	(30)

一、设立对照组的必要性	(30)
二、对照组的类型	(31)
三、安慰剂对照	(31)
四、空白对照	(32)
五、剂量-反应对照	(32)
六、阳性药物对照	(33)
七、外部对照	(33)
八、讨论	(34)
第九节 观察指标和研究设计	(35)
一、观察指标	(35)
二、研究设计的类型	(37)
三、优效性与等效性试验设计	(38)
四、样本含量	(39)
第十节 新药临床试验的统计分析	(39)
一、统计分析计划书	(39)
二、统计分析方法	(39)
三、统计分析报告	(40)
四、临床方案的制订	(40)
练习题	(45)
第二章 样本大小的估计方法	(46)
第一节 概述	(46)
第二节 率的单样本情况	(47)
一、关于总体率的估计	(47)
二、关于单个总体率的假设检验	(47)
第三节 率的两样本情况	(49)
一、两总体率相差的估计	(49)
二、关于两个总体率的假设检验	(50)
第四节 病例对照研究中的样本大小	(51)
一、比数比在真值的 $\epsilon(\%)$ 范围内的估计	(51)
二、关于比数比的假设检验	(52)
第五节 队列研究中的样本大小	(52)
一、相对危险度在真值的 $\epsilon(\%)$ 范围内的估计	(52)
二、相对危险度的假设检验	(53)
第六节 生存数据发病率的样本大小	(54)
一、情况 1: 无截尾数据	(54)
二、情况 2: 有截尾数据	(56)
第七节 连续反应变量的样本大小	(57)
一、单样本情况	(57)
二、两样本情况	(58)

第八节 抽样调查的样本大小	(59)
一、简单随机抽样和系统抽样	(59)
二、分层随机抽样	(60)
三、整群抽样	(61)
练习题	(62)
第三章 试验设计与分析	(63)
第一节 概述	(63)
第二节 平行组设计	(63)
一、基本概念	(63)
二、固定作用模型例	(64)
三、随机作用模型例	(64)
四、协变量的校正	(66)
第三节 方差分析后的检验及多重比较	(67)
第四节 使用随机区组设计的单因素试验分析	(71)
一、完全区组设计的方差分析	(71)
二、平衡不完全区组设计的方差分析	(72)
三、不平衡不完全区组设计的方差分析	(73)
第五节 拉丁方、希腊-拉丁方、尧顿方设计	(74)
一、拉丁方设计	(74)
二、重复拉丁方设计	(75)
三、希腊-拉丁方设计	(77)
四、尧顿方设计	(78)
第六节 析因试验设计	(79)
第七节 嵌套试验设计	(80)
第八节 裂区设计	(82)
第九节 反应曲面方法	(83)
第十节 成组序贯设计	(85)
练习题	(89)
第四章 交叉试验	(91)
第一节 概述	(91)
一、什么是交叉试验设计	(91)
二、交叉试验的优缺点	(92)
三、交叉试验统计分析的一般步骤	(92)
第二节 2×2 交叉试验计量资料的统计分析	(93)
一、数据的安排	(94)
二、统计检验内容	(94)
三、SAS 程序及结果	(96)
四、伴有协变量的统计分析	(103)
五、样本大小估计	(105)

第三节 多个处理交叉试验的计量资料的统计分析	(107)
一、拉丁方设计	(107)
二、析因设计	(112)
三、不完全区组设计	(114)
第四节 2×2 交叉试验定性资料的统计分析	(116)
一、两分类资料	(116)
二、有序类别资料	(121)
练习题	(125)
第五章 重复测量设计	(127)
第一节 概述	(127)
一、什么是重复测量	(127)
二、重复测量的基本数据	(127)
三、重复测量统计分析的基本原理	(128)
第二节 统计分析方法	(132)
一、一个因子,二个组别	(133)
二、因子水平间的比较	(137)
三、协变量的校正	(140)
四、二个因子,一个组别	(142)
练习题	(146)
第六章 流行病学研究中的统计模型基础	(148)
第一节 概率模型和似然值	(148)
一、概率模型	(148)
二、条件概率模型	(149)
三、似然值	(151)
第二节 两种类型的研究设计	(153)
一、队列研究	(153)
二、病例对照研究	(155)
练习题	(160)
第七章 Logistic 回归模型	(162)
第一节 概述	(162)
一、一个自变量的 Logistic 回归模型	(162)
二、系数的显著性检验	(164)
三、拟合适度检验	(164)
四、预测值	(165)
五、多自变量的 Logistic 回归模型	(165)
第二节 Logistic 回归系数的解释	(167)
一、两值自变量	(167)
二、多值类别自变量	(169)
三、连续型自变量	(174)

第三节	交互影响和多反应 Logistic 回归模型	(175)
一、	交互影响	(175)
二、	多反应 Logistic 回归	(177)
第四节	逐步 Logistic 回归	(180)
第五节	配对病例对照研究的 Logistic 回归	(188)
一、	1:1 配对研究	(189)
二、	1:M 配对研究	(197)
第六节	剂量反应的 Logistic 回归	(200)
一、	Logistic 曲线拟合	(200)
二、	有效剂量估计	(202)
三、	剂量反应的趋势检验	(203)
第七节	Logistic 回归的其他应用	(208)
一、	Logistic 回归用于分层病例对照研究	(208)
二、	Logistic 回归用于判别分析	(210)
三、	Logistic 回归用于生存资料分析	(216)
	练习题	(218)
第八章	生存资料分析	(220)
第一节	概述	(220)
一、	截尾数据的类型	(220)
二、	生存时间函数	(221)
三、	生存时间函数间的关系	(222)
四、	几个著名的生存分布	(223)
第二节	估计生存函数的非参数方法	(225)
一、	概率模型	(225)
二、	生存函数的积限法估计	(226)
三、	生存函数的寿命表法估计	(231)
四、	寿命表法与积限法的比较	(235)
五、	比较生存分布的非参数方法	(235)
第三节	拟合生存分布的回归方法	(237)
第四节	Cox 回归模型	(239)
一、	基本概念	(240)
二、	Cox 回归结果的解释	(240)
三、	计算 Cox 回归的 SAS 过程	(241)
四、	逐步 Cox 回归	(243)
五、	Score 检验与 Logrank 检验的关系	(246)
第五节	参数回归模型	(247)
	练习题	(252)
附录一	SAS 统计过程索引	(254)
附录二	参考文献	(256)

第一章 新药的临床试验

第一节 概 述

1984年9月20日由第六届全国人民代表大会常务委员会第七次会议通过,并于1985年7月1日施行的《中华人民共和国药品管理法》的第一条指出:制订执行药品管理法的目的是加强药品监督管理,保证药品质量,增进药品疗效,保障人民用药安全,维护人民身体健康。第21条又指出:国家鼓励研究,创制新药。研制新药,必须按照规定向国务院、国家药品监督管理局及省、自治区、直辖市药品监督管理局报告研制方法,质量指标,药理与毒理试验结果等有关资料和样品,经批准后方可进行临床研究。完成临床研究并通过鉴定的新药,由国家药品监督管理局批准发给证书。

国家药品监督管理局于1999年5月1日以第2号令的形式颁布《新药审批办法》于1999年9月1日以第13号令的形式颁布《药品临床试验管理规范》。这些文件指导了新药临床试验设计及生物统计分析工作,必须严格遵照执行。新药临床研究包括临床试验和生物等效性试验。

一、生物等效性试验

中国的新药审批办法规定,第四类新药应作生物等效性(bioequivalence)试验。如系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的比较研究。但用于生物等效性试验的药品,一般应由拟生产该药品的企业,提供符合生物等效性试验要求的样品。难于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,以求证是否临床等效。

生物等效性试验常用于下列两种情况:①当某种药物专利期过后,制药企业生产的仿制品,应与原制品比较;②新开发的剂型与原剂型比较,是否具有等价的疗效和安全性。

生物等效性常通过检验生物利用度等参数的等同性来实施。

生物利用度(bioavailability)是研究制剂中的药物被生物体吸收进入血液循环的速度和程度。它是评价药物制剂有效性和安全性的一组重要参数,也是验证不同制剂是否具有生物等效性的常用方法。生物利用度的三项重要参数是:①血药浓度-时间曲线下的面积(AUC)能够反映药物的吸收程度;②药物到达峰浓度的时间(T_{max})能评价药物的吸收速度;③血药峰浓度(C_{max}),它与疗效及毒性水平有关。

生物利用度又分为绝对生物利用度和相对生物利用度两大类。绝对生物利用度是以静

脉注射制剂为标准参比制剂,主要用于原料药及新剂型的研究评价;相对生物利用度用于评价剂型和制剂之间生物等效性。

生物等效性的试验设计常用交叉试验设计,这里需涉及到两时期两处理的交叉设计。叁处理叁时期的使用 2 个 3×3 拉丁方的交叉试验设计,它们的统计分析方法参见第四章。

二、临床试验

新药临床试验(clinical trial)是指对任何在人体(病人或健康志愿者)中进行试验的药品系统性研究,以证实或揭示试验用药品的作用,不良反应及(或)试验用药品的吸收、分布、代谢和排泄情况,目的是确定试验用药品的疗效与安全性。

事实上,临床试验系指任何一种有病人(受试者)参加的有计划的试验,目的是寻求在相同的条件下,对未来病人的一种最合适的治疗方法。其基本特征是利用有限个病人的样本(sample)得出的结果,对未来的具有相似条件的病人总体(population)作出统计推断,给未来病人的治疗方案提出指导性的意见。新药临床试验仅仅是临床试验的一种形式。

动物研究显然不属于临床试验的范畴,个案研究(individual case study)由于个体差异的存在,一般不能构成临床试验。确切地说健康志愿者参与的试验,只属于临床试验的边缘,它只能对病人的研究提供间接的证据,但是常常是探测一种新的治疗方法的极其重要的一步。由于受试者通常为病人(患者),故本书中有时根据需要称之为病人或患者。

临床试验可以按照处理(treatment)的不同类型加以划分,绝大多数的临床试验中的处理是药物,用于评价药物的安全和疗效,这就是新药的临床试验。其他类型的处理有手术方法,化疗方法,各种类型的医疗指导(如心脏病人的食疗法,体育锻炼法等)以及对于病人的各种医疗护理方法等。

新药临床试验全过程包括:方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析总结和报告。

三、生物统计

生物统计学(biostatistics)是运用数理统计原理结合生物学实际研究数字资料的收集、整理、分析和推断的一门学科。如果主要针对医学研究资料,又可称为医学统计学(medical statistics),生物统计学是新药临床试验所必需的重要手段,其主要内容有研究设计、统计描述和统计推断。

参与新药临床试验的生物统计学家必须熟悉新药临床试验的有关规定、操作规范,与临床试验的研究者紧密合作完成设计、统计分析任务。生物统计学家必须自始至终地参加整个新药的临床试验,其主要任务为:①协助研究者完善与修订研究方案(protocol),设计病例报告表(case report form);②按标准操作规范完成随机化、双盲设计方案、数据管理等各项工作;③制订统计分析计划书,并完成全部资料的统计分析,写出统计分析报告。协助主要研究者完善临床试验总结报告。

参加新药临床试验的生物统计学家必须保证研究方案,病例报告表,试验总结报告中所述及的统计分析方法,统计学用词正确。新药临床试验中所使用的统计分析方法必须是国内外所认可的统计方法,使用的统计软件必须是国内外通用的统计分析软件。为此本书所采用的软件包是国际上公认的 SAS 统计软件包,所有的统计分析都是用这一软件包完成的。

第二节 新药的分类和临床试验分期

新药按中药与化学药品分类如下。

一、中药的分类

第一类：①中药材的人工制成品；②新发现的中药材及其制品；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制取物及其制剂；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。

二、化学药品的分类

第一类为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，中国也未进口的药品；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由已上市的多组份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中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，国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）。

第五类为已上市药品增加新的适应证者：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国外已获准此适应证者。

三、新药临床试验的分期

新药的临床试验分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期。

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物代谢动力学,为制定给药方案提供依据。

Ⅱ期临床试验:随机盲法对照临床试验。对新药有效性及安全性作出初步评价,推荐临床给药剂量。

Ⅲ期临床试验: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。

Ⅳ期临床试验:新药上市后监测。在广泛使用条件下考察疗效和不良反应(注意罕见不良反应)。

本书所述及的大部分内容与Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ期临床试验有关,Ⅰ期临床试验比较特殊,专门阐述如下:

四、Ⅰ期临床试验

1. 目的意义

研究人对新药的耐受程度并通过研究提出新药安全有效的给药方法。

2. Ⅰ期临床试验的设计

必须由有经验的临床药理研究人员和有经验的医生根据临床前药理研究结果进行周密的试验设计和观察,并在有必要的设备条件下进行这一期试验。

3. 受试者

选择正常成年人(进行过体格检查,无严重的心、肝、肾、血功能障碍者)及少数适宜的病人,均以自愿为原则,男女数量最好相等,例数可在20~30例。怀孕妇女和儿童(除非儿科方面的特殊需要)不作为受试者。

必须自始至终对受试者的安全与健康负责,必须准备好应付意外的急救措施,对用药后出现的不良反应要给予有效的治疗。应给受试者必要的报酬。

4. 初试剂量的确定

确定新药的初试剂量必须十分慎重,保证安全为原则。应由有经验的临床药理研究人员和临床医生参考动物实验的剂量(半数有效量、半数致死量和慢性毒性剂量以及药代动力学参数等),共同讨论估计出一个预测剂量。然后以该预测剂量的分数值(一般不超过预测剂量的1/10),作为人用的起始剂量,并应事先规定耐受性试验的最大剂量,一般以临床应用该药物单次最大剂量为限。从起始量至最大量之间用几个剂量级别,需视药物的安全范围大小,根据需要而定。在到达最大剂量仍无毒副反应,一般即可终止试验。若在剂量递增过程中出现了某种不良反应,虽未到规定的最大剂量,亦应终止试验。耐受性试验时,每名受试者只能接受一个剂量的试验,不得对同一受试者进行剂量递增与累积耐受性试验。以确保受试者安全。对有明显药理活性的新药,起始剂量还应更小,切不可机械地按动物的剂量折算为人用剂量,因动物与人有着明显的种属差异。

5. 给药途径

根据新药的药理及用药目的选择给药途径(常用口服法,根据需要也可采用注射法或其

他给药途径)。为安全起见,无论采用何种给药途径,均须准备好相应的抢救措施。

6. 药代动力学研究

应创造条件尽量采用灵敏的检测技术测定药物的浓度,以研究单剂给药的药代动力学。药代动力学研究对于指导临床安全有效用药具有特殊重要的意义。

7. 结果的观察和记录

给药后必须仔细观察各项效应并做好详细记录,尽量采用灵敏的及性能良好稳定的实验仪器,由技术熟练的实验人员操作,以便得到可靠结果。凡是在新药毒理研究中发现它对某些器官有较明显的毒性时,在此期应对有关器官的功能作相应的化验检查,此期有条件的单位可在本单位进行。

第三节 新药临床试验管理规范

制订新药临床试验管理规范(good clinical practice, GCP)的目的在于保证新药临床试验过程规范,结果科学可靠,保护受试者的权益并保障其安全。

国家药品监督管理局根据中华人民共和国药品管理法,并参照国际公认原则如赫尔辛基宣言和人用药品注册技术要求国际协调会议(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use, ICH)的 E6 文件临床试验管理规范,结合中国实际制订了中国的新药临床试验研究管理规范,即中国的 GCP,并于 1999 年 9 月 1 日公布执行。药品临床试验管理规范内容包括:第一章,总则;第二章,临床试验前的准备与必要条件;第三章,受试者的权益保障;第四章,试验方案;第五章,研究者的职责;第六章,申办者的职责;第七章,监查员的职责;第八章,记录与报告;第九章,统计分析与数据处理;第十章,试验用药品的管理;第十一章,质量保证;第十二章,多中心试验;第十三章,附则。以及附录 1,赫尔辛基宣言——指导医生进行人体生物医学研究的建议;附录 2,名词释义;附录 3,临床试验保存文件。

一、受试者权益安全性保障

保护受试者的权益并保障其安全性是制订药品临床试验管理规范的第一个目的。中国 GCP 对受试者的保护是多方位的,并通过下列各条实现。其中伦理委员会和知情同意书是保障受试者权益的主要措施。

1. 审批

临床试验必须获得国家药品监督管理局的批准,并能保证新药临床试验有充分的科学依据,需有周密考虑的目的和解决的问题,预期的治疗效果及可能产生的危害,这样也保证了预期的受益超过可能出现的损害。

2. 伦理委员会

为确保受试者的权益,为之提供公众保证。中国 GCP 规定参加临床试验的医疗机构应成立伦理委员会(ethics committee)。其组成应有从事非医药相关专业的工作人员,法律专家及其他单位的人员,至少由 5 人组成,并有不同性别的委员。伦理委员会的组成和工作应相对

独立,不受任何参与试验者的影响。试验方案需经伦理委员会审议同意,并签署批准意见后方可实施。试验进行期间,试验方案的修改需经伦理委员会批准后方可执行。试验期间发生任何严重不良事件均应向伦理委员会报告。

3. 药品临床研究基地

中国 GCP 规定参加临床试验的研究单位必须是国家药品临床研究基地,需有良好的医疗设备,且具备处理紧急情况的一切措施,确保受试者安全。

4. 研究者的条件

中国 GCP 规定,负责临床试验的研究者(investigator)必须具备的条件,其中包括合法的任职行医资格,具有丰富的专业知识和临床经验,熟悉与临床试验有关的资料和文献,有权支配参与试验的工作人员与设备,和熟悉 GCP,遵守国家有关法律、法规和道德规范。

5. 必要的措施

中国 GCP 规定,申办者(sponsor)应与研究者共同迅速研究所发生的严重不良事件,采取必要措施,以保证受试者的安全。申办者应对临床试验中发生与试验相关的损害或死亡的受试者提供保险,承担治疗的经济补偿。

6. 知情同意书(informed consent form)

研究者必须向受试者说明有关临床试验的详细情况,包括:受试者参加试验应是自愿的,在任何阶段有权随时退出试验而不受到歧视和报复,个人资料受到保密,受试者预期可能的受益和可能发生的风险和不便,可能被分配到试验的不同组别,受试者可随时了解其有关的信息资料,以及如果发生与试验相关的损害时,受试者可获得治疗和适当的保险补偿。最后受试者或其法定代理人在知情同意书上签字并注明日期,研究者及其代表也需在知情同意书上签字并注明日期,在取得受试者的知情同意书后才可以进行临床试验。

7. 应急信件

在双盲临床试验中,从伦理学角度考虑,规定为每一个受试者准备一份应急信件,内密封有关该受试者所分入之组别,由研究单位的研究者保存,在发生紧急情况时,如严重不良事件,进行紧急揭盲。这是保证受试者安全的一个措施。

二、新药临床试验过程规范

保证新药临床试验过程规范,结果科学可靠,是制订药品临床试验管理规范的第二个目的。新药临床试验全过程的标准规定包括:方案设计、组织、实施、监查、稽查、记录、分析总结和报告。首先新药临床试验必须获得国家药品监督管理局的批文同意,伦理委员会的审核批准并取得受试者的知情同意书。下列标准规范是必须的。

1. 试验方案(protocol)

又称研究计划,研究方案。它是由研究者和申办者共同制订并签字,报伦理委员会审批后实施。试验方案包括以下内容:

(1) 题目 临床试验的题目和立题理由。

(2) 试验目的和目标(general aims),试验的背景(back ground) 包括试验用药品的名称、非临床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。

(3) 场所、申办者、研究者 进行试验的场所,申办者的姓名和地址。试验研究者的姓名、资格和地址。

(4) 试验设计 包括,对照、平行或交叉;双盲、单盲或开放;随机化方法和步骤、单中心或多中心试验等。

(5) 受试者选择标准、步骤 受试者的入选标准(selection criteria)和排除标准(exclusion criteria),选择受试者的步骤,受试者分配的方法及受试者退出试验的标准。

(6) 病例数 根据统计学原理计算要达到试验预期目的所需的病例数(sample size)。

(7) 给药规定 根据药效学与药代动力学研究的结果及量效关系,制定试验用药品和对照药的给药途径、剂量、给药次数、疗效和有关合并用药的规定。

(8) 检验项目 拟进行临床和试验室检查的项目,测定的次数和药代动力学分析等。

(9) 试验用药 包括安慰剂、对照药的登记与使用记录、递送、分发方式及储藏条件的制度。

(10) 观察、随访等措施 临床观察、随访步骤和保证受试者依从性的措施。

(11) 中止、停止、结束试验的规定 中止和停止临床试验的标准,结束临床试验的规定。

(12) 规定的疗效评定标准 包括评定参数的方法、观察时间、记录与分析。

(13) 编码、各种表的保存手续 受试者的编码、治疗报告表、随机数字表及病例报告表的保存手续。

(14) 不良事件 不良事件的记录要求和严重不良事件的报告方法,处理并发症的措施以及随访的方式和时间。

(15) 密码、破盲等规定 试验密码的建立和保存,紧急情况下何人破盲和破盲方法的规定。

(16) 评价方法、剔除病例依据 评价试验结果采用的方法和必要时从总结报告中剔除病例的依据。

(17) 数据处理规定 数据处理与记录存档的规定。

(18) 质量 临床试验的质量控制与质量保证。

(19) 进度 临床试验预期的进度和完成日期,

(20) 医疗措施 试验结束后的医疗措施。

(21) 职责、论文发表等规定 各方承担的职责和论文发表等规定。

(22) 参考文献 所参阅的参考文献须写明。

试验方案是新药临床试验的极其重要的文件,必须在临床试验开始前予以完善确定。它至少有两个用途。

(1) 它是科学的设计(scientific design) 研究计划描述了试验的背景、目的、设计方案,且从伦理学上、财政上、管理上、科学设计上作出了多方位的考虑,严格按此执行,能保证临床试验的顺利进行。

(2) 它是操作手册(operations manual) 研究方案指导研究者怎样去选择病人,如何用药,如何观察等,具体地说明了应该做什么,不应该做什么,因此又是一本操作手册。

试验方案一经确定,在试验过程中一般不宜修改。如果确实需要修改应按照 GCP 规定的程序列出修改方案,报伦理委员会批准后执行。