

A MANAGER'S GUIDE TO

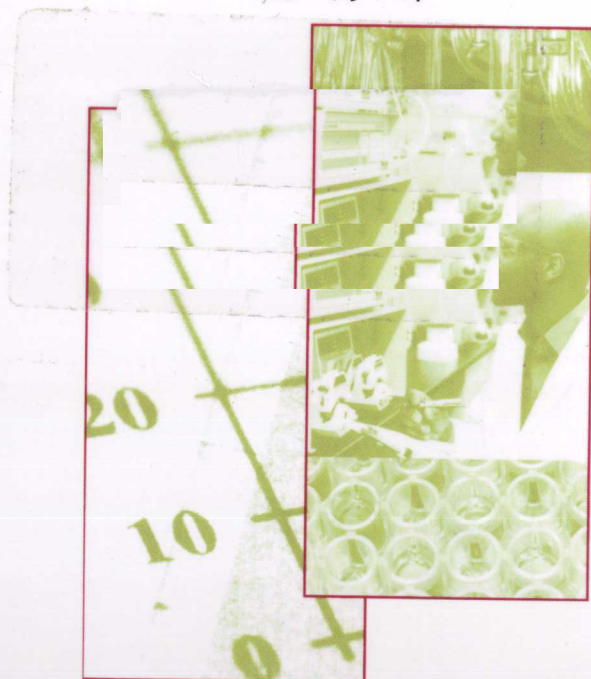
THE DESIGN AND CONDUCT OF CLINICAL TRIALS

临床试验设计与实施 管理者指南

(第2版)

[美] Phillip I. Good 著

王 涛 译



北京大学医学出版社

A HANDBOOK FOR CLINICAL TRIALS

THE DESIGN AND CONDUCT OF CLINICAL TRIALS

临床试验设计与实施 管理指南

（第2版）

【美】Philip I. Chow 等著

王 卫 译



Elsevier 科学出版社出版

**A MANAGER'S GUIDE TO
THE DESIGN AND CONDUCT OF CLINICAL TRIALS
(SECOND EDITION)**

临床试验设计与实施管理者指南
(第 2 版)

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床试验设计与实施管理者指南: 第2版/ (美) 古德 (Good, P. I.) 著; 王涛译. —北京: 北京大学医学出版社, 2010

书名原文: A Manager's Guide to the Design and Conduct of Clinical Trials

ISBN 978-7-81116-612-5

I. 临… II. ①古…②王… III. ①临床药学—药效试验—设计—指南②临床药学—药效试验—实施—指南 IV. R969.4-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 127543 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2008-5808

A Manager's Guide to Design and Conduct of Clinical Trials, 2nd Edition
Phillip I. Good

Copyright © 2006 by John Wiley & Sons, Inc. All Rights Reserved.

Original edition published by John Wiley & Sons, Inc.

No part of this publication may be reproduced, stored in retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, scanning, or otherwise, without prior written permission of the Publisher.

Limit of Liability/Disclaimer of Warranty: While the publisher and author have used their best efforts in preparing this book, they make no representations or warranties with respect to the accuracy or completeness of the contents of this book and specifically disclaim any implied warranties of merchantability or fitness for a particular purpose. No warranty may be created or extended by sales representatives or written sales materials. The advice and strategies contained herein may not be suitable for your situation. You should consult with a professional where appropriate. Neither the publisher nor the author shall be liable for any loss of profit or any other commercial damages, including but not limited to special, incidental, consequential, or other damages.

Simplified Chinese translation copyright © 2010 by Peking University Medical Press. All Rights Reserved.

This translation published under license.

临床试验设计与实施管理者指南 (第2版)

译者: 王涛

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地址: (100191) 北京市海淀区学院路38号 北京大学医学部院内

网址: <http://www.pumppress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经销: 新华书店

责任编辑: 邱阳 责任校对: 杜悦 责任印制: 郭桂兰

开本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 10 字数: 245千字

版次: 2010年2月第1版 2010年2月第1次印刷

书号: ISBN 978-7-81116-612-5

定价: 60.00元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

**A MANAGER'S GUIDE TO
THE DESIGN AND CONDUCT OF CLINICAL TRIALS
临床试验设计与实施管理者指南
(第 2 版)**

中文版序

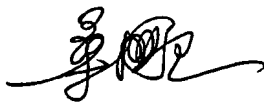
以 2009 年 5 月 5 日我国“重大新药创制”科技重大专项启动为契机，中国民族医药产业开始了从以仿制为主向自主创新、创仿结合的战略转移。国家斥巨资对“重大新药创制”专项进行资助，以期攻克制约我国自主创新新药、大型医疗器械、医用材料和释药系统创制的关键技术，加快建立并完善国家综合性和单元性创新药物研究开发技术平台，推进重大新药和医疗器械的自主创新。众所周知，任何重大新药和医疗器械的自主创新，都需要通过临床试验来获取有效性与安全性数据，以确认与平衡患者的获益与风险。临床试验，是所有创新药物研发的必经环节，是药物研发能否成功的最后关键和重中之重。但是，长期以来我国医药产业创新能力薄弱，生产药品的 95% 为仿制药。因此，大多数国内企业或研究机构拘泥或习惯于仿制药临床试验的“通过性”审评的经验，因而缺乏“以严格科学的临床为导向进行药物研发”的基本认识，也没有凝练出开展系统临床试验所不可或缺的基本能力，国内创新药物临床试验整体水平与国际差距仍大，且与之配套的法规、制度和技术要求也不够完善，相比于 ICH GCP 的要求仍然有相当大的差距，不能适应我国医药事业发展的急需。

国内与临床试验相关的专著很多，但目前尚没有一部用于指导临床试验管理者的手册。事实上，临床试验管理者是决定一项临床试验成败的总负责人，必须对临床试验设计与实施过程进行全面系统的有效控制，以保障临床试验质量。因而，真正在创新药物开发的临床试验环节上实现降低开发成本和增加回报的目标。笔者欣喜地注意到《临床试验设计与实施管理者

指南》，是一部由美国学者菲利普·古德博士为临床试验管理者编撰、十分有助于设计和实施临床试验的工具书。该书凝聚了作者 20 多年的制药和医疗器械公司的宝贵经历和丰富的临床试验设计与管理经验，是一本不可多得的临床试验管理参考手册。该书从成本效益的独特视角，为临床试验管理者开展大规模临床试验提供了基本思路和总体框架。该书紧扣临床试验目的，逻辑主线清晰，为临床试验的设计、实施和核对等三个重要环节提出了具体的可操作性指导建议。作者有着丰富临床试验实践与咨询经验，通过讲述临床试验轶事，轻松道出如何避免临床试验常见错误的玄机。该书 2002 年一经出版即受到业界的普遍好评，并于 2006 年再版，新版丰富了一些新的案例和最新管理指南，其中包括电子提交程序和计算机化直接数据获取等内容，极有参考价值。国家食品药品监督管理局药品审评中心临床专业审评员王涛同志，利用业余时间将本书第二版译成中文，为国内临床试验管理者贡献出一部有实用价值的临床试验参考工具书。

在此，我谨向国内药物研发企业及临床试验研究机构推荐这本书，希望借助国外临床试验管理的经验与教训，对从事或将要从事临床试验管理的有识之士提供帮助。笔者相信，临床试验各个环节专业人士、医学统计分析师，甚至是公共卫生专业的学生，也会发现本书兴趣之所在。相信本书对提升我国新药临床试验质量会有很大的推动和促进作用。

中国药学会理事长、中国工程院院士



2010 年 1 月

目 录

第一章 削减成本和提高利润	1
不为浪费寻找借口	2
前置解决问题方案	2
缩减规模	3
跨境考虑	4
结 论	5
第二章 指导方针	9
从试验报告着手	9
错误的方法	11
将数据保存在计算机内	12
不要与监管当局博弈	13
简单化原则 (KISS 原则)	14
堵塞漏洞	16
为试验结果而非意向支付费用	16
计划、实施与核对	16

第一篇 计 划

第三章 成功之路	21
计 划	21
A. 临床试验设计前阶段	21
B. 临床试验设计阶段	22
实 施	23
C. 临床试验获得药政管理当局的许可	23

D. 组建执行小组	24
E. 组建医生小组	24
F. 开发数据录入软件	24
G. 测试软件	24
H. 培训	25
I. 招募病人	25
J. 设立外部评审委员会	25
K. 实施临床试验	25
L. 开发数据分析程序包	26
M. 分析与解释数据	26
核 对	26
N. 完成提交	26
第四章 成功团队	27
你需要的人员	27
设计小组	27
获得药品监管当局许可	29
项目进程跟踪	30
执行小组	30
开发数据录入软件	30
测试软件	31
研究小组	32
外部实验室	32
机构协调员	33
外部评审委员会	33
病人招募与登记	34
跨境临床试验	35
实施临床试验	35
数据分析程序	36
数据分析与解释	37

你不需要的人员	38
第五章 设计决策	39
应该进行该研究吗?	40
临床试验应跨境进行吗?	41
研究目的	41
研究终点	43
次要终点 (二级终点)	45
我们需要开展大规模临床试验吗?	47
三级终点	47
基线数据	47
谁来收集数据?	48
质量控制	48
研究人群	50
制订时间表	52
试验终结	53
按预期终结	53
非预期终结	55
小心谨慎, 审查, 重写, 再审查	57
试验设计一览表	58
预算和支出	59
第六章 试验设计	65
基线值测量	66
随机对照临床试验	67
随机试验	69
随机区组	69
分层随机分组	71
单盲和双盲试验	72
分组隐藏	73
例外情况	73

样本含量	74
哪种样本含量估算方式?	75
估算精确度	76
确定 I 类错误和 II 类错误边界	79
等效性	81
软件	81
子样本	81
病人流失调整	82
临床研究机构数量	83
备选设计	83
将费用纳入考虑范围	85
第七章 例外情况处理	91
与病人相关的情况	91
漏服药物	91
错过访视	91
不依从	92
不良反应	92
报告不良事件	93
什么时候破盲?	93
与研究者相关的情况	94
招募工作滞后	94
试验方案偏差	95
与研究机构相关的问题	95
试验结束	96
意向性治疗	97
你的计划完整吗?	97

第二篇 实 施

第八章 编制文件	101
指导方针.....	102
通用技术文件.....	102
报告不良事件.....	105
呈交给药政管理当局的初步申请.....	107
申办人数据.....	107
对研究的判断.....	107
目的.....	108
病人筛选.....	108
治疗计划.....	109
结果测定和评价.....	110
操作规程.....	110
临床随访.....	110
不良事件.....	111
数据管理、监查与质量控制	111
统计学分析.....	112
研究人员职责.....	113
伦理和注册管理考虑.....	113
研究委员会.....	114
附 录.....	114
知情同意书样本.....	115
操作手册.....	116
医生操作手册.....	117
实验室指南.....	118
中期报告.....	119
招募情况报告.....	119

现有数据.....	120
不良事件报告.....	120
注解性摘要.....	122
最终报告.....	125
呈交给管理机构的报告.....	125
电子提交 (e-Subs)	126
发表文章.....	127
第九章 医生和病人的招募和保留	131
临床机构选择.....	131
医生招募.....	132
教学医院.....	133
临床资源中心.....	134
寻找动力.....	134
留住医生.....	135
让试验处于进行状态.....	136
病人招募.....	137
影响招募的因素.....	137
计划的重要性.....	139
道德因素.....	140
批量招募.....	140
留住病人.....	141
不懈努力.....	142
洗脱期.....	143
预算和支出.....	145
第十章 计算机辅助数据录入	151
数据录入界面开发一览表.....	153
开发数据录入软件.....	153
避免事先定义反应分组.....	155
界面开发.....	156

单选按钮.....	157
下拉菜单.....	159
键入与验证栏.....	159
完成输入时.....	160
稽查跟踪.....	161
电子数据收集.....	162
数据存储：临床数据交换标准协会（CDISC）指南.....	163
测 试.....	168
正式测试.....	169
强化测试.....	170
培 训.....	171
提 醒.....	172
支 持.....	172
预算和支出.....	173
第十一章 数据管理	175
选项.....	175
平面文件.....	175
分层数据库.....	177
网络数据库模型.....	179
关系数据库模型.....	179
选用哪种数据库模型？	183
面向对象数据库.....	184
客户机和服务器.....	184
没有通用的软件.....	185
合并多个数据库.....	186
导致灾难的做法.....	187
传送数据.....	189
质量保证和安全性.....	190
保护病人的机密信息.....	190

文件访问.....	191
保持稽查随访.....	192
数据安全.....	192
第十二章 你准备好了吗?	195
药品/器械	195
软 件.....	196
硬 件.....	196
文 件.....	196
研究人员.....	197
外部实验室.....	197
审查委员会.....	197
病 人.....	198
管理机构.....	198
测试阶段.....	198
第十三章 试验监查	199
监查员作用.....	199
试验开始前.....	202
启动会议.....	204
试验过程中的职责.....	204
拜访试验点.....	204
访问之间.....	205
其他职责.....	208
保持医生在漫长试验过程中的兴趣.....	209
第十四章 试验管理	211
招 募.....	212
供 应.....	214
表格递交滞后和填写不完整.....	214
脱落和退出.....	215
方案违背.....	215

不良事件.....	216
质量控制.....	217
数据可视化.....	218
委员会的作用.....	220
终止和延长试验	222
延长试验.....	224
预算和开支.....	225
第十五章 数据分析	229
报告涵盖内容.....	229
数据解读.....	231
分类数据.....	231
计量数据.....	233
统计分析.....	236
分类数据.....	239
有序数据.....	240
计量数据.....	241
范 例.....	242
时间事件数据.....	243
循序渐进.....	246
研究人群.....	247
报告主要终点.....	248
例外情况.....	249
不良事件.....	252
其他分析方法	253
当统计师意见不一致时.....	253
等效性检验.....	255
辛普森悖论.....	256
估计精度.....	257
不良统计.....	259

采用错误的方法.....	260
Deming 回归	260
选择最有利的统计方法.....	261
重复检验同一数据.....	261
专门假设和事后假设.....	263
解 释.....	265
记录文件.....	265

第三篇 核 对

第十六章 核 对	275
结 束.....	275
病人护理.....	276
数 据.....	276
发布新闻.....	276
上市后监测	277
预 算.....	277
控制开支.....	278
过程审评委员会.....	278
试验审评委员会	279
研究药物或器械.....	279
相互作用.....	281
不良事件.....	281
相关研究.....	283
未来的研究.....	283
附录 软 件	287
选 择.....	288
全能软件.....	288
多功能软件.....	289