

新药临床研究实用手册

设计、执行和分析

● 王瑞莲 编著



化学工业出版社

新药临床研究实用手册

设计、执行和分析

王瑞莲 编著



化学工业出版社

·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

新药临床研究实用手册 设计、执行和分析/王瑞莲
编著. —北京: 化学工业出版社, 2003. 1
ISBN 7-5025-4357-0

I. 新… II. 王… III. 临床药学-研究-手册 IV.
R97-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 106564 号

新药实用手册——临床研究、设计、执行和分析/香港理工大学 王瑞莲 编著
版权所有 合记图书出版社 2002 年
本书中文简体字版由合记图书出版社授权化学工业出版社独家出版发行。
未经出版者许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。
北京市版权局著作权合同登记号: 01-2003-1201

新药临床研究实用手册

设计、执行和分析

王瑞莲 编著

责任编辑: 唐旭华

文字编辑: 焦欣渝

责任校对: 陈 静

封面设计: 于 兵

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

http: //www. cip. com. cn

*

新华书店北京发行所经销

北京市管庄永胜印刷厂印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 17 $\frac{3}{4}$ 字数 307 千字

2003 年 3 月第 1 版 2003 年 3 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4357-0/R·144

定 价: 50.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

近年来，基础生化研究和电子科技的突飞猛进，得以帮助医学科研有长足发展，世界各地进行的临床研究数目因此大增。西方先进国家科研机构和国际药业公司纷纷扩展其研究据点至亚太地区，幅员广大、人口众多的中国成为竞相争取合作的地方；因此，中国大陆、香港地区和台湾省的中外科研合作计划迅速增长。

另一方面，为了提高医学临床研究水平、加快新药研制、更有效防治疾病，从而完善人民大众的健康，中国国家药品监督管理局于1999年9月1日发布并实施《药品临床试验管理规范》，要求国内进行的临床研究，符合世界水平；并在开始草拟指南期间，在国内临床药理基地举办“临床研究管理培训班”，自2000年开始，每年在国内六个临床药理基地继续进行。台湾省于1996年11月由行政院卫生署公告《药品优良临床试验规范》，作为临床试验在伦理和科学基础上的依据。

临床研究在统计理论帮助下，经过周密设计、科学实验、数据处理、逻辑推断，从而得到可靠的结论。《药品临床试验管理规范》对每一步骤的执行，均有详细指引，以保证研究结果的可靠性和科学性意义。

《药品临床试验管理规范》在世界各地的发展历史不同，现在国际一致公认的ICH GCP指导原则是于1997年1月17日正式实行。

在短短的发展时间里，国外出版的外文专著并不多，中文版本更只有寥寥一两本。本书希望能填补此一空缺，给予从事临床研究者一个全面概念；更希望能起到抛砖引玉的功用，引起国内临床研究专家的讨论、精益求精，增进医学研究水平。临床研究是没有国界的，国际性多中心合作渐趋普遍，因此，本书基于实际情况，以国际性标准为出发，并符合地方法规，集中讨论中国大陆、港、台三地临床研究的情况，希望能有助促进相互间的医学交流。

1996年 Sackett 氏提出循证医学 (evidence-based medicine, EBM) 是谨慎、明确、具判断力的运用现有最佳证据的医学,即以客观临床科学研究结果为依据,用以决定并应用于个别病人的医疗护理计划。这项近年在西方国家大力推行的学说,是强调医疗人员修毕医学专业、累积个人临床经验的同时,还需要不断结合外来最新的临床信息。医疗护理专业,就是终生学习之专业。

但是,每天在医学期刊上刊登数以千万计的报告论文,哪来时间一一阅读;而且,其中充斥着大量没有科学意义的糟粕文章,实在不值得如此浪费时间。所以,有效地分辨优劣,充分利用时间,选择合适的优良文献,是自我进修的第一步。首要条件便是具备这方面的认识,才可以去芜存菁,从这些论文海洋中获得最新、最具意义的专业知识。因此,就是不打算从事临床研究的医疗专业人员,也应该具备这方面的认识,以判断并吸收报告文献中的信息。

本书从临床研究的历史开始,然后系统地详述每一个执行步骤。最后简单地介绍有关的基本统计学和方法,不是希望用三言两语涵盖医学统计学,只希望即使没有统计学概念的读者也能明了临床研究里的统计学基础理论、应用和意义,所以并没有详细探讨其背景理论。

每章节后基本没有参考文献,因为个别专题研究,各有专家不断钻研发表专著或论文,详见于临床研究专题杂志和医学期刊。不过,书后附有已出版的临床研究专著,以作参考。

作者

2002年10月

内 容 提 要

《药品临床试验管理规范》(GCP)是执行临床研究的国际标准,其目的在于确保受试者安全及符合道德,使研究结果具有科学意义和可信度。各国新药注册,国际医学杂志等,一般均只接受严格遵照 GCP 执行的临床研究结果。

本书从临床研究的历史开始,系统地详述每一个执行步骤,最后简单地介绍有关的基本统计学和方法。书中并未详细探讨统计学理论,只希望即使没有统计学概念的读者也能理解临床研究中的统计学基础理论、应用和意义。

目 录

1 新药临床研究与开发	1
1.1 新药研究过程的不同阶段	2
1.1.1 I期临床研究 (最初/药代动力学)	4
1.1.2 II期临床研究 (试验疗效/安全性)	6
1.1.3 III期临床研究 (新药报批之前)	6
1.1.4 III B期临床研究 (已送呈新药审批但未获通过)	7
1.1.5 IV期临床研究 (产品被批准注册上市销售之后)	7
1.2 研究者手册	8
2 临床研究法规	10
2.1 中国大陆的临床研究法规	10
2.1.1 新药分类	10
2.1.2 临床研究审批过程	10
2.1.3 临床药理基地	12
2.1.4 新药注册和临床研究	12
2.1.5 伦理委员会审批	13
2.2 台湾省的临床研究审批过程	13
2.2.1 人体试验审查委员会审批	13
2.2.2 药品临床试验申请	14
2.3 香港地区的临床研究审批过程	14
2.3.1 药物进出口证	14
2.3.2 伦理委员会批准	15
2.3.3 临床试验/药物测试证明书	15
2.3.4 药物进出口证	15
3 药品临床试验管理规范	17
3.1 世界医学大会和《赫尔辛基宣言》	18
3.2 国际医学科学组织委员会	19
3.3 美国药物管理发展	20
3.4 纽伦堡法案	21
3.5 药品临床试验管理规范	21
3.5.1 世界卫生组织临床研究管理规范	23

3.5.2	欧洲的临床研究管理规范	23
3.5.3	亚洲的临床研究管理规范	23
3.5.4	注册人用药品技术规格国际协调会议	24
3.5.4.1	组织结构	24
3.5.4.2	目的	25
3.5.4.3	协调内容	25
3.5.4.4	工作进程	25
4	临床研究的筹划	27
4.1	立题、选题	27
4.2	研究项目的科学性	27
4.3	研究项目的可行性	27
4.4	研究效益	29
4.5	申办者研究——挑选研究员	29
4.6	多中心研究	31
4.6.1	多中心研究的好处	31
4.6.2	多中心研究的困难	32
4.6.3	管理	32
4.7	研究员——资源、经费	33
4.8	研究合同	36
5	临床研究立题和目的	38
5.1	目标取向	38
5.2	立题	38
5.3	设定研究目的	39
6	临床研究设计	41
6.1	医学科研分类	41
6.1.1	纵向、追踪观察研究	42
6.1.1.1	临床研究	42
6.1.1.2	回顾性/个案对照研究	42
6.1.1.3	前瞻性/定群研究	43
6.1.2	横断面研究	43
6.2	临床研究设计	44
6.2.1	基本平行设计	44
6.2.2	基本交叉设计	44
6.3	对照	45
6.4	比较	46
6.4.1	组间比较	46
6.4.2	配对比较	46

6.4.3	自身比较	46
6.5	设盲	46
6.5.1	盲法种类	47
6.5.2	设盲方法	48
6.5.3	解盲/破盲	48
6.6	随机取样	49
6.6.1	随机分组种类	50
6.6.1.1	简单随机	50
6.6.1.2	区组随机	50
6.6.1.3	分层取样	51
6.6.2	随机编码方法	51
6.6.2.1	随机数字表法	51
6.6.2.2	计算机输出	53
6.6.3	随机执行方法	53
6.6.3.1	信封	53
6.6.3.2	中央随机编码系统	53
7	研究对象：样本含量与纳入/排除标准	55
7.1	确定样本含量	55
7.2	设定条件	56
7.2.1	设定检验假设	56
7.2.2	研究设计	56
7.2.3	检验水准	57
7.2.4	期望检验效能、把握度	57
7.2.5	单侧和双侧检验	57
7.3	常用方法	57
7.3.1	序贯设计	57
7.3.2	定量样本	59
7.3.2.1	两样本均数比较 (I)	59
7.3.2.2	两样本均数比较 (II)	60
7.3.2.3	比较基线平均变化 (I)	60
7.3.2.4	比较基线平均变化 (II)	60
7.3.2.5	样本率 (P_1) 与总体率 (P_0) (二项分布) 的比较	61
7.3.2.6	两样本率 (二项分布) 比较——卡方 (χ^2) 检验	61
7.3.2.7	两样本率 (二项分布) 比较——泊松 (Poisson) 分布	62
7.4	纳入/排除标准	62
8	疗效指标和研究流程	64
8.1	研究反应指标	64

8.1.1	指标特质	64
8.1.2	指标标准分类	65
8.1.3	常用指标	65
8.1.4	安全性指标	65
8.2	研究流程	65
8.2.1	一般治疗阶段分期	65
8.2.2	研究流程表	66
9	知情同意书	68
9.1	目的	68
9.2	知情同意书内容	68
9.3	一般知情同意书	70
9.4	特别知情同意书——I期健康自愿者	71
9.5	特别知情同意	72
9.6	签署知情同意书过程	72
10	研究/试验方案	74
10.1	偏离方案	75
10.2	方案内容	75
10.2.1	标题页	75
10.2.2	研究协作人员名单和签署表	76
10.2.3	摘要	76
10.2.4	目录	76
10.2.5	前言/背景(立题的依据)	76
10.2.6	目的	76
10.2.7	研究设计	76
10.2.7.1	样本含量,观察例数	77
10.2.7.2	纳入/排除标准	77
10.2.7.3	用药方案	77
10.2.7.4	研究程序的安排(具体管理和执行计划)	78
10.2.7.5	疗效指标	78
10.2.7.6	不良反应/剂量调节	79
10.2.7.7	提早退出	79
10.2.8	伦理道德	79
10.2.9	数据搜集、统计分析方法	79
10.2.10	协作单位与分工	80
10.2.10.1	协作单位	80
10.2.10.2	研究者职责	80
10.2.10.3	保密和记录的保存	80

10.2.10.4	监视计划/研究的管理和/或稽查/视察	80
10.2.10.5	经费预算	80
10.2.10.6	发表研究结果的规定	80
10.2.10.7	研究地点与起止时间	81
10.2.11	流程图	81
10.2.12	附件	81
10.2.13	修正方案	81
11	病例报告表	82
11.1	病例报告表的一般要求规格	82
11.2	一般病例报告表	84
11.2.1	标准页面	84
11.2.2	特殊页面	85
11.3	填写协议	86
11.4	校对	86
11.5	研究进行期间的修正	87
11.6	研究者职责	87
11.7	监察员查阅项目	87
12	安全报告与严重不良反应事件	88
12.1	不良反应事件	89
12.1.1	药物不良反应	89
12.1.2	非预期的不良药物反应	90
12.1.3	严重不良事件	90
12.2	国际监察组织	90
12.2.1	世界卫生组织	91
12.2.2	国际医学科学组织委员会	91
12.2.3	地方监察组织	92
12.3	侦察和报告不良反应事件	92
12.3.1	需要报告的不良反应事件	93
12.3.2	不良事件的“严重性”	93
12.3.3	事件与研究药物的“相关性”	94
12.3.4	报告严重不良反应事件	94
12.3.4.1	严重不良反应事件报告内容	94
12.3.4.2	报告时限	95
12.3.4.3	跟进严重不良反应事件	96
12.4	提早披露研究信息	96
13	原始资料	97
13.1	原始资料库	98

13.2	临床研究的原始记录要求	98
14	研究药物管理	100
14.1	研究药物的准备	100
14.2	标签	101
14.3	存放条件	102
14.4	研究药物文件	102
14.4.1	一般文件	102
14.4.2	特别文件	102
14.5	管理	103
14.6	随机密码	106
14.7	特别处理	106
14.7.1	再供应	106
14.7.2	延长失效期	106
15	研究监察	107
15.1	监察员	107
15.2	访视	108
15.2.1	研究前访视	109
15.2.2	研究开始访视	110
15.2.3	常规访视	112
15.2.4	电话监察	114
15.2.5	研究结束访视	114
15.3	访视装备	115
15.4	监察特殊情况	116
15.4.1	偏离方案	116
15.4.2	早期退出	117
16	数据库处理	118
16.1	报告和分析计划	118
16.2	数据处理和复核	119
16.2.1	数据输入	119
16.2.2	编码	119
16.2.3	复核数据、发出存疑数据更正表	120
16.3	统计分析	121
16.4	数据库处理	122
16.5	临床研究总结报告	122
16.5.1	原则	123
16.5.2	临床研究总结报告大纲	123
17	制药行业的合作组织	127

17.1	药业公司	127
17.2	申办者	128
17.3	合同研究组织	128
17.4	中心管理机构	129
17.5	政府机构	130
17.6	品质保证、稽查和查核	130
17.6.1	稽查	131
17.6.2	视察/查核	133
18	研究者职责	135
18.1	具备条件	135
18.2	研究前准备	136
18.3	研究的执行	137
18.4	准确填写病例报告表	138
18.5	研究结束后管理	138
19	研究档案库	140
19.1	填写及保存原则	140
19.2	研究员档案	140
19.3	申办者档案	141
20	临床道德伦理	143
20.1	有道德的临床研究	143
20.2	不道德的临床研究	144
20.3	个人与大众道德	144
20.4	伦理委员会、人体试验委员会	145
20.4.1	伦理委员会	146
20.4.2	书面制定工作程序、功能	146
20.4.3	研究批核标准	147
20.5	提早披露研究结果	148
20.6	利益冲突	149
21	市场临床研究	150
21.1	IV期临床研究/市场研究	150
21.2	目的	150
21.2.1	有效性和效能	151
21.2.2	安全性监察	151
21.2.3	健康生活质量	152
21.3	研究设计特性	152
21.4	受试者入选/剔除标准	153
21.5	讨论	153

22 健康生活质量	154
22.1 背景	154
22.2 健康生活质量问卷	155
22.2.1 通用健康生活质量问卷	155
22.2.2 专用问卷	155
22.3 健康生活质量问卷设计	155
22.4 研究设计	157
22.5 完成问卷方式	157
22.6 测量方法	157
22.6.1 基本评分制	158
22.6.2 标准赌博	158
22.6.3 时间交换	159
22.7 讨论	160
22.8 预防偏倚的建议	160
22.9 参考文献	161
23 欺诈、偏倚、偏离方案、混杂因素	162
23.1 欺诈	162
23.2 偏倚	163
23.3 偏离方案	165
23.3.1 错误招收受试者	166
23.3.2 受试者依从性欠佳	166
23.3.3 早期退出	167
23.3.4 方案偏离的统计法	168
23.4 混杂因素	168
24 撰写医学研究报告	169
24.1 投稿标准	169
24.2 生物医学杂志的统一技术规格	171
25 基础生物统计学	199
25.1 资料数据分类	200
25.1.1 计量资料,定量资料	200
25.1.2 计数资料,定性资料	201
25.1.3 等级资料,有序分类资料,半定量资料	201
25.2 变数、参数和统计量	201
25.3 正态分布	202
25.4 可信区间和特异点	203
25.5 概率、显著性检验和假设检验	204
25.6 疗效差别的可信区在统计推断中的应用	207

26 医学统计分析方法	209
26.1 可分析例	209
26.2 统计描述	210
26.3 数据调整	211
26.4 统计分析方法	211
26.4.1 一个样本均数的检验	213
26.4.2 两个独立样本均数的检验	213
26.4.2.1 正态总体,不同方差	213
26.4.2.2 配对均数检验	214
26.4.3 比较样本率:卡方检验(χ^2)	214
26.4.4 四格表的检验法	215
26.4.5 一个构成比的检验:近似正态法(<i>U</i> 检验)	216
26.4.6 比较两个独立组别的构成比	216
26.4.7 其他统计法	216
26.5 多中心研究	217
26.6 交叉设计分析方法	217
26.6.1 计量资料	217
26.6.2 计数资料	218
26.7 复核阴性结果	218
26.8 相关因素及其应用	219
26.9 检验和诊断检验	220
26.10 荟萃分析,汇后分析	221
26.10.1 荟萃分析	222
26.10.2 Cochrane Database of Systemic Reviews (CDSR)	222
27 文献查阅	223
27.1 疗效文章的阅读	224
27.1.1 序言	224
27.1.2 临床问题	224
27.1.3 方法	224
27.1.4 统计结果	225
27.1.4.1 基线	225
27.1.4.2 统计分析结果	225
27.1.5 结论	225
27.2 推演	226
28 医学文献检索	227
参考文献	229
附录 I 中国——新药临床研究申请	230

附录 II	台湾省——药品临床试验申请	233
附录 III a	香港地区临床试验/药物测试申请	240
附录 III b	香港地区——药物进口证	243
附录 IV	《赫尔辛基宣言》(2000 年爱丁堡修订本)	246
附录 V	中国——药品不良反应报告表	253
附录 VI	台湾省——药物不良反应通报	257
附录 VII	CIOMS 表	260
附录 VIII a	FDA——严重不良反应报告:自发性报告	262
附录 VIII b	FDA——严重不良反应报告:制造、分销商强制性报告	264
附录 IX	FDA——财务披露	266

1

新药临床研究与开发

随着人口老化和城市污染化,很多新的疾病类型逐渐显现、患病人口增多,社会经济转型,人们生活富裕之余,开始追求健康生活。这些原因,均促成人类对药物的热切需求。

以前的新药开发,除了很多优秀科学家们锲而不舍的努力外,还多少带点运气,好像青霉素的发现。

英国的细菌学者佛莱明(Alexander Fleming)博士,于1928年在母校伦敦大学任教授,从事葡萄球菌的培养基实验时,忘了将培养皿覆盖,几天后才察觉而想将内容物舍弃倒掉,却在当时无意中发现几个霉菌斑点,且发现斑点周围的葡萄球菌有灭亡状态,于是他将那些霉菌取出察看,证实那就是容易在面包发现的一种青霉征菌,就这样发现了青霉素的抑菌作用,进而发展出世纪的神药,抗生素就这样由来。Fleming和后来加入一起共同研究的牛津大学的Howard W. Flory和E. B. Chain三位博士,因发现青霉素的功绩,1945年获得该年诺贝尔医学生理奖。

时至今日,由于科技发展迅速,并应用于药学界帮助了解人体和疾病成因之谜,例如人类基因图谱的完成,有利于研发新药。科学家们可以掌握研究方向,追本溯源,从疾病成因方面着手,进行干扰治疗;或甚至早于发病时间,识别潜在患者,加以预防校正。但这些技术依赖于高精尖科技,不是一般制药企业可以负担;而可以负担的研发机构,是否能早着先机,从此占据新药市场,还有待时间证明。

有着数千年中医药历史的中医药发源地中国,现在是否雄踞中医药的国际市场?日本、韩国的品牌药在国际市场上,占着一个什么位置?中国又有多少中药品牌药在国际市场?这些值得我们思考。

无论新药是利用新科技或是用传统方法识别出来,它们不同的只是缩短前期实验室摸索和研究时间,和帮助随后的研究方向,并大大增加成功机会。但是,药物最终都是给人类服用,一定要通过既定的安全和疗效确认程序。所以,新药开发程序都是由动物试验开始、研究它们的化学特性,然后是I~III期临床