

# 药物临床试验机构管理实践

总主编 蒋 萌

副总主编 王慧萍 刘 芳 张 坤

下 册

## 临床试验设计规范与机构建设

主 编 刘 芳 张 军

副主编 邹 冲 殷俊刚 王慧萍



科学出版社

# 药物临床试验机构管理实践

总主编 蒋 萌

副总主编 王慧萍 刘 芳 张 坤

下册

临床试验设计规范与机构建设

主 编 刘 芳 张 军

副主编 邹 冲 殷俊刚 王慧萍

科学出版社

北 京



## 内 容 简 介

本书名为《药物临床试验机构管理实践》，分为上、下两册；上册为临床试验机构管理制度与 SOP；下册为临床试验设计规范与机构建设。上册共三章，内容包括药物临床试验管理制度/岗位职责、药物临床试验应急预案、药物临床试验标准操作规程；下册共五章，内容包括药物临床试验文件设计、药物临床试验机构质量管理、伦理审查认证及评估、药物临床试验实验室认可、药物临床试验机构信息化管理。本书所推荐的模板仅为药物临床试验机构制订管理制度和岗位职责、标准操作规程、设计规范等文件提供参考，针对机构质量管理、认证评估、信息化管理等管理需求，本书介绍了一些实用的内容。

本书可供药物临床试验机构管理人员、临床研究人员、临床医生、伦理委员会成员、制药企业、合同研究组织等相关人员参考使用，也可供医学院、药学院研究生、科研人员查阅。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

药物临床试验机构管理实践·下册, 临床试验设计规范与机构建设/蒋萌主编; 刘芳, 张军分册主编. —北京: 科学出版社, 2018.2

ISBN 978-7-03-056475-7

I. ①药… II. ①蒋… ②刘… ③张… III. ①临床药学-药效试验-医药卫生组织机构-管理-研究 IV. ①R969.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 019996 号

责任编辑: 戚东桂 / 责任校对: 张小霞

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

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>

天津市新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2018 年 2 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2018 年 2 月第一次印刷 印张: 10 3/4

字数: 243 000

定价: 48.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

# 《药物临床试验机构管理实践》编委会

总主编 蒋 萌

副总主编 王慧萍 刘 芳 张 坤

## 上 册

主 编 王慧萍

副主编 翟紫红 谢 波 贺 晴

## 下 册

主 编 刘 芳 张 军

副主编 邹 冲 殷俊刚 王慧萍

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 红	陈 莹	高维敏	贺 晴	蒋 萌	厉伟兰
刘 芳	刘必成	史伟斌	王 卯	王慧萍	王晓骁
吴 静	谢 波	杨 玥	殷俊刚	于 茜	翟紫红
张 军	张 坤	张 磊	张莉莉	周 人	朱玉先
庄冬云	邹 冲				

# 前 言

药物临床试验是新药研发过程中非常重要的环节。保证药物临床试验设计科学严谨，实施过程合法合规，研究结果真实可信，受试者权益得到充分保障是政府医药监管部门、临床试验机构、研究者、医药研发企业和合同研究组织等共同追求的目标。其中，药物临床试验机构管理工作对保证药物临床试验质量有举足轻重的作用。编者长期从事机构的管理工作，熟悉机构管理工作中的各个环节，对此有深切的体会和经验。我们愿意将自己多年的管理经验和同行进行交流，如果能够为提高机构药物临床试验管理水平、保证药物临床试验质量、造福广大患者贡献绵薄之力，我们将感到十分欣慰。

本书名称为《药物临床试验机构管理实践》，分为上、下两册；上册为临床试验机构管理制度与 SOP；下册为临床试验设计规范与机构建设。本书按照“坚持实用，注重操作，紧跟形势，瞄准前沿”的编写原则，根据党中央、国务院提出的关于药物临床试验监管方面的文件精神，结合国家食品药品监督管理总局近期发布的关于药物临床试验质量管理、数据核查等方面一系列的文件要求，对目前药物临床试验管理及实施存在的问题进行剖析，并提出如何解决问题的相关建议。

本书依据 ICH GCP、WHO GCP 及 CFDA GCP 对药物临床试验过程中涉及的临床试验方案和相关文件设计，以及对试验药物管理、数据管理和试验资料保存等方面的有关技术要求，在阐述管理制度和人员职责、标准操作规程、设计规范的制订原则和要点的同时附上各类文件的设计模板，以加深读者对药物临床试验的感性认识，同时对撰写此类文件提供一些工具。本书所推荐的模板仅为药物临床试验机构制订管理制度和岗位职责、标准操作规程、设计规范等文件提供参考，各机构应根据具体情况制订适合自身建设管理的相关文件。

本书根据编者在申请并通过国际伦理认证（AAHRPP、FERCAP）、实验室 17025 认证过程中积累的经验，为大家提供了 AAHRPP、FERCAP 认证体系和药物临床试验实验室认可的申请流程及现场检查要求。期望通过机构相关资格认证工作提升药物临床试验管理及实施的质量，实现临床研究能力与国际接轨。越来越多的机构已经采用现代信息化技术进行管理和开展临床试验，本书对此也进行了简要介绍，期望对各位读者能有所启发。

本书编者均为长期从事药物临床试验项目管理、临床评价方法学研究等方面的人员，多年来承担了大量的药物临床试验项目的设计和管理，有丰富的专业经验。尽管如此，鉴于自身认识局限，书中难免存有疏漏之处，对此，恳请广大读者予以批评指正。

编 者

2017 年 12 月

# 目 录

第一章 药物临床试验文件设计	1
第一节 II~IV期临床试验方案	1
模板 1.1 II~IV期临床试验方案设计推荐模板	11
第二节 知情同意书	26
模板 2.1 供非干预性临床研究,如访谈、调查、观察性研究使用知情同意书 推荐模板	30
模板 2.2 临床科研项目知情同意书推荐模板	33
模板 2.3 药物临床试验知情同意书推荐模板	35
第三节 病例报告表	40
模板 3.1 病例报告表推荐模板(中药新药临床试验)	44
第四节 药物临床试验总结报告	67
模板 4.1 总结报告推荐模板(国内)	75
模板 4.2 总结报告模板(ICH)	95
第二章 药物临床试验机构质量管理	99
第一节 药物临床试验机构条件与建设	99
第二节 药物临床试验数据自查核查	105
第三节 药物临床试验机构质量管理	107
第四节 临床试验常见问题与解决方法	111
第三章 伦理审查认证及评估	122
第一节 中医药研究伦理审查体系认证	122
第二节 美国人类受试者保护体系认证	127
第三节 亚太地区伦理委员会论坛伦理审查能力评估	135
第四章 药物临床试验实验室认可	140
第一节 概况	140
第二节 实验室认可主要流程	142
第三节 实验室认可的监督评审与复评审	145
第四节 实验室认可其他申请	146
第五章 药物临床试验机构信息化管理	147

第一节 概况 .....	147
第二节 机构办公室信息管理 .....	147
第三节 临床试验项目信息管理 .....	151
第四节 临床试验药物信息管理 .....	158
第五节 临床试验质量信息管理 .....	162
<b>参考文献</b> .....	<b>163</b>

# 第一章 药物临床试验文件设计

## 第一节 II~IV期临床试验方案

临床试验方案是伦理审查、临床试验实施的核心文件，是评价药物有效性、安全性及临床监查、稽查、现场核查的重要依据。

### 一、设计原则

1. 依据《药物临床试验质量管理规范》(GCP)、《药品注册管理办法》、国家食品药品监督管理局(CFDA)相关指导原则和药物临床试验批件要求，以及试验药物的药理学、药效学、药代动力学、毒理学等临床前研究资料，国内外相关文献资料，前期临床试验结果设计。

2. 根据临床试验分期、试验目的、药物特性、目标疾病的不同，采取不同的试验设计。

### 二、主要内容

临床试验方案要标明方案编号、版本号/版本日期，主要内容一般包括医学设计、统计设计、伦理设计、管理设计等方面。

(1) 医学设计：包括疾病诊断标准，纳入、排除标准，治疗方案，观察指标，疗效评价标准，安全性评价标准等。

(2) 统计设计：包括随机、盲法、对照、重复，假设检验，数据管理，统计分析方法等。

(3) 伦理设计：包括知情同意，伦理委员会审查，风险与受益。

(4) 管理设计：包括各方职责，多中心协调，研究者培训，药品管理，依从性，质量控制与保证(监查、稽查、检查)，研究进度等。

### 三、设计要点

#### (一) 试验背景

1. 临床试验的理论及政策依据，包括CFDA批文、法规文件、相关指导原则等。

2. 试验药物研制概况及试验药物的药理学背景，包括药物的成分、结构或组方、制备工艺、中药各组分及生药含量等。

3. 临床前研究中有临床意义的发现，包括临床前研究的适应证、药理(包括药效学、药代动力学)和毒理实验的结果。依据药效实验结果，推算临床使用剂量；依据急性毒性、长期毒理实验结果设计不良反应观察指标。

4. 同类药物或者相近药物的研究情况，国内外试验药物治疗疾病的临床研究进展(诊断标准，观察指标)，该药物有关的前期临床试验结果，特别是适应证、效应指标和可能



出现的副作用等。

5. 关于试验可能的风险及获益分析等。

## (二) 试验目的

试验目的是否明确是试验设计成败的关键环节，其决定着试验类型、受试者选择、给药方法、合并用药、分析指标等内容的确定，也决定数据收集和管理、统计分析方法的确定，试验目的应根据药物的特点、临床定位、疾病自身特征、临床试验阶段等进行设定。

1. II期临床试验 探索性试验。对试验药物的目标适应证、剂量效应、治疗方案等进行探索，初步评价药物的有效性和安全性，为III期临床试验研究设计和给药方案的确定提供依据。

2. III期临床试验 确证性试验。根据II期临床试验的结果，进一步验证药物对目标适应证的治疗效果和安全性，为药物注册申请提供充分依据。

3. IV期临床试验 新药上市后应用研究阶段。其目的是考察在广泛使用条件下的药物疗效和不良反应，评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系及改进给药剂量等。

撰写时应避免笼统地表述为评价药物的有效性和安全性，应具体说明试验的受试因素（药物）、受试对象（目标人群）、研究效应（指标），以及设计方法，是探索性还是确证性临床试验；应明确本试验需要回答的主要问题，一般一个试验确定一个主要目的，根据需要可以确定次要目的。

不同的试验目的，试验设计完全不同，包括纳入、排除人群，用药方案、对照药的选择、疗程、剂量、观察时点、疗效评价标准等方面均不相同。例如，溃疡性结肠炎，活动期的治疗目标在于尽快控制炎症、缓解症状和防止并发症；而缓解期治疗目标在于维持治疗效应、预防复发和提高患者的生活质量。

**例：**一项中药治疗感冒的临床试验方案中试验目的的撰写。

试验目的：对××药治疗普通感冒的有效性和安全性进行进一步评价。

目的1：评价治疗普通感冒的疗效。

目的2：评价治疗感冒风热证的疗效。

目的3：评价该药的安全性。

由于该试验方案的目的没有明确的试验药物的定位，将导致方案的很多环节难以设计，如纳入标准中受试者的病程如何确定？有抗病毒作用的试验药物和只是改善感冒症状的试验药物甚或仅仅是有点退热作用的试验药物，其纳入标准中对病程的规定将很不一样。因此，仅仅笼统表述试验目的是对疗效和安全性的评价，试验方案设计就难以做到精准严谨。

## (三) 试验设计

药物临床试验设计应遵循随机、对照、重复原则，需明确设计类型（平行组设计、交叉设计、析因设计、成组序贯设计等）、随机化分组方法（完全随机化分组、分层随机化分组、配对随机化分组等）、盲法的形式（单盲、双盲等）、多中心还是单一中心试验。

### 1. 设计类型

(1) 平行组设计：这是临床试验常用的设计方法，将受试者随机地分配到试验各组，如安慰剂对照组与试验组、阳性药对照组与试验组、三臂试验（安慰剂组、阳性药组、试验药组）或平行剂量-反应研究（零剂量组、低剂量组、中剂量组、高剂量组）等。

(2) 交叉设计：一种特殊的自身对照设计，将每个受试者随机分配到两个或多个不同试验阶段分别接受指定的处理（试验药或对照药）。每个试验阶段需有足够的洗脱期，以消除上一治疗阶段的延滞效应对后一阶段试验的影响，并保证每个阶段的基线具有可比性。这种设计可节省受试者例数，适用于控制病情的药物，但由于周期较长易引起脱落，且需交叉重复给药，一般不适用于自限性疾病、进行性疾病或有望治愈的疾病。

(3) 析因设计：是一种多因素的交叉分组设计，既可分析因素的单独效应，又可分析其交互效应。临床试验中，评价联合用药效应时，通过试验用药物及剂量的不同组合，对两个或多个试验用药物同时进行评价，不仅可检验每个试验用药物各剂量间的差异，而且可以检验各试验用药物间是否存在交互作用，或探索两种药物不同剂量的最佳组合，分析药物间的协同或拮抗作用。采用此设计时注意处理因素不超过4个，且各因素包括的水平数也不宜过多，否则，所需样本数量太多。

(4) 成组序贯设计：将整个试验分成若干个连贯的分析段，每个分析段受试者数相等，且试验组与对照组的受试者数比例与总样本中的比例相同。每完成一个分析段，即对主要变量（包括有效性和安全性）进行分析，一旦可以做出结论（差异有统计学意义或为无效结论）即停止试验，否则继续进行。临床试验中一般不推荐采用本法，仅用于试验药与对照药疗效相差较大、病例稀少且疗程较长或试验药物预期不良反应发生率较高时。

(5) 加载设计：在现有标准治疗的基础上，给予试验药物或安慰剂的设计方法。这种设计一般基于伦理学原则，不宜中断受试者已接受的标准治疗，当仅采用安慰剂对照难以实施或试验药必须采用联合用药等情况下可采用本设计方法。设计时应注意基础或标准治疗的标准化和一致性，加载设计取得的是联合的效果，评价时要恰如其分。其缺陷是由于标准治疗的“天花板”效应可能导致疗效不易显现，或干预因素较多不易分析产生不良反应的因果关系等。

2. 假设检验 一般设定为优效性检验，或非劣效性检验，或等效性检验。假设检验的选择须考虑试验的目的、对照药的选择，因其决定着样本含量估计、无效假设和备选假设确定、统计学分析和结论推断等。重要的是非劣效性/等效性界值的确定，应在方案中明确，由临床研究者和统计人员共同商定，一旦确定不得随意更改。

3. 病例数 各期临床试验的病例数首先要满足法规的最低要求，同时还要符合统计学要求，具体设计时要根据临床试验的目的、设计类型、主要指标的性质（定量或定性指标）、临床认为有意义的差值  $\delta$ 、主要指标的数量、试验组与对照组的样本分配比例、统计方法（检验统计量、检验假设、II型错误概率等），同时考虑脱落率，还要根据安全性评价对暴露量的要求，对样本含量做出估计，确定总的例数、试验组和对照组例数及每一试验中心分配例数。例数估算时，通常取  $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.20$ ，即按照  $\alpha$  水准（假阳性率）有80%的把握发现差别。

III期临床试验通常基于II期临床试验有效性结果进行样本量的估算，不得事后根据试验结果反推样本量。

4. 随机 随机化用来消除设计中存在的一切未知的系统偏差,也为存在于分析中的假设提供基础。随机可以使参加临床试验的每一个受试者都有相同机会进入试验组或对照组,以减少偏倚干扰,避免分配误差,保证组间均衡。

随机需符合下列原则:研究者和受试者不能事先知道受试者进入哪一组别,且不能从已经纳入的组别推测下一个受试者将可能进入哪一组,常与盲法一起实施。随机方案需要有重现性;盲法试验要保留盲法操作过程文件的记录,并在总结报告中说明。

临床试验常用的随机方法主要为区组随机、分层随机、分层区组随机、动态随机等。

①分层因素根据试验目的和影响试验结果的因素确定,如试验中心、疾病亚型、年龄、病情等,多中心临床试验常采用中心分层,各中心内进行区组随机化,分层有助于层内均衡性,区组随机有助于试验中各组的均衡。②动态随机化,能有效地保证各试验组间例数和非处理因素接近一致,每例受试者分配到各组的概率不变。通常有两种形式,一是固定药物编码,经过编码后的药品若已达到处理的随机分配要求,不得随意变动,否则会破坏随机化效果,这种方法便于管理,可溯源性好且简单易行,但易造成药物浪费;二是动态药物编码,由于临床试验过程中不可预测的因素影响,如受试者纳入进度缓慢、受试者中途退出等情况,对一些疗程长且访视间隔时间较长的试验,可以采用动态药物编码以节约成本。

5. 对照 设立对照组的主要目的是证明受试者治疗前后的变化(如体征、症状、检测指标的改变及死亡、复发、不良反应等)是由于试验药物作用,而不是其他因素(如病情的自然发展过程或者受试者机体内环境的变化)引起的。对照的设置常采用安慰剂或阴性药物对照,剂量研究中则采用剂量-效应对照,也可交叉对照。

(1) 阳性对照:遵循公认有效、安全、同类可比原则,其有效性应经过随机、盲法、对照试验证明优于安慰剂,方案中应说明对照药物的选择理由,包括对照药的剂型、给药途径,与试验药在结构、药理作用、作用机制是否相同或近似,说明书中的用法用量等,中药还应说明其适应证候的相似处。

(2) 安慰剂对照:采用优效性检验,能够评价试验药物的绝对效应,使用安慰剂对照应符合伦理考量。选择的基本原则是目前暂无标准治疗,或标准治疗缺乏疗效,或目标适应证有安慰剂效应,或疾病程度较轻,或目前的治疗措施对发病率、死亡率或生存率不产生影响,且短期安慰剂不改变疾病的长期预后等。

(3) 剂量对照:目的是建立剂量-效应、剂量-不良反应之间的关系,探索最佳有效剂量,可伴或不伴安慰剂对照,如果用安慰剂对照且某剂量组与安慰剂组效应差异有统计学意义,则提示药物存在量效关系。一般为短期试验,至少3个剂量组。

6. 盲法 临床试验根据设盲的程度分为双盲、单盲。如条件许可,应采用双盲试验,尤其在试验的主要变量易受主观因素干扰时,更应采用双盲设计方法。如果评价指标为主观评价指标,且在万不得已的情况下,必须采用单盲法或非盲法设计试验,可采用第三方评价的方法,并制订相应质量控制的措施,尽量减少偏倚。

#### (四) 受试者选择和退出

根据临床试验目的来选择受试者,Ⅱ期临床试验是在小范围的精选人群中进行的相对短期的探索试验,患者人群范围相对较窄(纳入/排除标准一般规定得比较严格),样本的

代表性和大小都有较大的局限性；Ⅲ期临床试验为确证性试验，受试人群范围应扩大，确证的目的应更明确；Ⅳ期是在广泛使用条件下进一步评价药物的安全性及其疗效。

对受试者选择的考虑，首先是选择什么样的人群参加试验，其次是考虑受试者是否能够完成临床试验，包括什么情况下受试者可能自行退出，什么情况下研究者要决定中止受试者继续参加试验，还要考虑受试病例是否能够纳入统计的选择。因此受试者的选择应包括疾病诊断标准、纳入/排除标准、退出标准、剔除标准、中止试验标准的设计。

1. 诊断标准 制订目标适应证的诊断标准应结合学科进展，采用最新公认的诊断标准，包括疾病的不同分型、分期、分度、分级、严重程度等均应详细说明。

中药临床试验还应列出中医证候辨证标准。根据试验药物的处方组成、药效学实验结果、临床预试验或临床经验，并参照行业、学会或教科书中医证候诊断标准制订。中药适应证候设计包括选择试验药物的效应指标与证候属性指标；以试验药物对疾病症状的主要效应指标为主症；效应指标可予以量化分级，证候属性指标可以不用量化，如舌象、脉象。疗效评价应注重主要效应指标的变化，证候属性指标一般作为中医证候辨证的依据，不建议作为疗效评价的指标，以避免对主要效应指标评价的干扰。

2. 纳入/排除标准 应根据试验目的设计纳入/排除标准，如试验药物定位于缓解急性期症状，纳入病例应为急性发作患者，对病程的规定应周密考虑；反之，若定位于疾病恢复期的整体状况改善，纳入病例则为疾病恢复期患者，此时纳入/排除标准中病程规定可能就比较长，基线的设定应更详细。

纳入/排除标准的内容是相辅相成的，哪些作为纳入标准表述，哪些作为排除标准表述，并没有明确规定，要注意两者描述时不要重复赘述。一般情况下，纳入标准的表述包括符合疾病的诊断标准（如西医、中医证候），对入选患者的病程、病情、分型等要求，疾病流行病学情况（如年龄、性别等），知情同意等。排除标准一般主要考虑和试验适应证具有相似临床表现的其他疾病的鉴别诊断、病情程度或并发症超出试验用药疗效范围的其他疾病；重危患者（除非试验目的需要），如合并心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病；药物禁忌证；特殊人群包括妊娠期、哺乳期妇女；病史方面的考虑包括基础疾病的病史、用药史、酒精药物滥用史、过敏体质等；影响试验质量的因素包括正在参加其他药物临床试验的受试者、依从性差，研究者认为不适宜参加临床试验者及其他特殊情况等。

3. 退出试验标准 经随机化后的受试者，因故（研究者决定、受试者自行退出）未完成临床试验，应尽量追踪，记录退出原因，方案中应规定对其疗效及安全性如何处理，以及其纳入何种分析数据集。

（1）研究者决定退出：临床试验过程中，受试者病情未达到某种程度的改善或病情加重，或出现影响试验观察的合并症或并发症，或发生严重不良事件，或受试者依从性差（违背方案，如受试药物的使用不足或超出、合并使用方案规定禁止使用的药物等），导致难以评价药物效应的情况；泄盲或紧急破盲的情况。

（2）受试者自行退出：无论何种原因，患者不愿意或不能继续进行临床试验，向研究者提出退出试验要求，或受试者虽未明确提出退出试验，但不再接受用药及相关访视而失访者。

4. 中止试验标准 在临床试验进行中由于种种原因导致整个试验全面停止。一般考虑的因素有：①发现严重安全性问题；②有证据证明疗效差，没有继续进行试验的必要；③设计方案中有重大缺陷，影响安全性和疗效的评价；④申办方经费或管理原因；⑤行政主管部门管理的原因等均可能作为中途停止全部试验的原因。

全面中止试验可以是暂时的，也可以是永久的。中止试验时，全部试验记录应予保留备查。

5. 剔除病例标准 是指试验临床观察结束后，观察病例是否纳入统计及纳入何种数据集的判断指标。一般考虑的因素为：①受试者被误纳入，如不符合纳入标准或符合排除标准中的任一项；②随机化后未曾用药，或无任何记录；③违背方案使用了禁用药物或依从性太差难以评价试验药物的安全性和有效性等。剔除病例的判断需在盲态审核时由数据管理人员、统计人员及研究者共同讨论确定，并考虑列入相应数据分析集。对于因合并用药或依从性等因素考虑剔除时需要慎重判断。

### （五）治疗方案

受试者同时也是患者，因此设计治疗方案，应从医疗和研究两个角度去周密设计，切忌因偏重试验药物的科学性评价而忽视对受试者完整的医疗方案的考虑。治疗方案应根据适应证、相关疾病诊疗指南及伦理原则进行考虑，主要包括给药剂量、给药间隔时间、疗程、合并用药、注意事项等内容。

1. 基础治疗 对是否需要卧床休息、活动量、饮食饮水的规定、护理（包括测量生命体征和出入量）、基础治疗方案等做出规定。

例：一项评价某试验药物治疗原发性痛风的安慰剂对照临床试验中的基础治疗设计。

- （1）卧床休息，抬高患肢，避免过度劳累、紧张、受冷、受湿及关节损伤等诱发因素。
- （2）食谱：低嘌呤饮食，禁止饮酒、肉汤、动物内脏、骨髓、海味、蛤蟹、鱼虾、肉类。建议米饭、蔬菜、水果、牛奶、鸡蛋，避免饱餐，避免大量进食黄豆类、面粉类食物。
- （3）饮足够的水，保持每日尿量在 2000ml 左右。
- （4）其他治疗：如碱化尿液等治疗。

2. 对照药物的治疗 根据使用说明书明确阳性对照药物使用规定。

3. 试验药物的治疗

（1）给药剂量：Ⅱ期临床试验可进行剂量探索，根据Ⅰ期临床试验结果或既往临床经验和文献资料，以及药理实验量效研究的结论，在安全、有效剂量范围内初步确定适宜的临床给药剂量，如果已有Ⅰ期临床试验结果，则应注意最大剂量应低于Ⅰ期耐受性临床试验的最高剂量。

（2）给药间隔时间：一般根据人体药代动力学试验结果确定，在不能测定血药浓度的情况下，可参考药理和毒理试验结果、临床经验、病情缓急、药物特点等因素决定。

（3）给药途径：按照试验药物注册申请的给药途径确定，不能变更。

（4）疗程：应根据试验目的、药物作用特点、疾病发展变化规律、效应指标的起效时



间、疗效最佳时间等因素确定，尤其应注意自愈性疾病的自然病程因素。可在Ⅱ期临床试验时进行探索。例如，治疗感冒的试验药物如果有抗病毒作用则疗程可以适当长一些，如果仅仅是对感冒的发热症状有改善作用，则疗程可能就不宜太长，一般设计48小时左右，以避免疾病自然病程的转归带来的对疗效评价的干扰。

4. 导入期 其设计的目的是消除受试者已经服用药物的干扰作用和（或）稳定基线。导入期通常应停用原来使用的药物，一般可采用安慰剂导入，以排除易受安慰剂影响及依从性差的受试者，有些情况需在一定时间内对某些检测指标进行控制或干预相应时间后决定其是否满足纳入标准的要求；若病情不允许停用原有药物，可固定其药物和剂量，待病情稳定后开始试验。导入期的长短取决于试验目的、适应证及已服用药物的半衰期，通常为5个半衰期。

5. 合并用药规定 合并用药的设计是试验方案设计中的重要环节，其设计是否合理、严谨直接影响试验结果的可靠，也影响试验是否能够顺利实施。

合并用药的设计应根据试验的目的、试验药物的作用特点及合并用药是否与试验药物具有相互作用等方面综合考虑，需要列出详细的规定，包括试验期间严禁合并的药物、在某些条件下可以合并使用的药物。对于可以合并的用药必要时应规定药物的类型性质。合并用药和前述的退出标准需要对应设计，可以保证试验的规范顺利实施。在基础治疗或标准治疗基础上加用试验药或对照药的设计中，一定要注意其用药符合指南要求，注意合并用药水平的标准化，规定允许合并用药的条件，允许使用的药物种类、剂量、方法、时间，并保持药物种类、用法用量一致，以减少不同药物间的相互作用对试验药物疗效的评价干扰。为了保护受试者的安全，方案中还应规定如果试验过程中受试者病情加重可以临时使用缓解病情的药物，如临时退热或止痛药物等，并明确按“无效”处理纳入分析数据集。

组间合并用药情况的均衡性是影响试验评价的重要因素，药物的用量或使用频率可作为评价其效应的有效指标，要说明合并用药的统计处理及纳入的数据分析集。所有合并用药均要详细记录使用原因、使用量、使用频率等。

**例：**一项评价某试验药物治疗原发性痛风的安慰剂对照临床试验中的退出标准和合并用药设计。

该项研究是安慰剂对照，试验药物的定位作用点为缓解疼痛，试验目的是评价试验药物对原发性痛风的止痛作用。方案根据试验目的和试验药物的作用点，在退出标准和合并用药的设计上做出详细的规定。

**退出标准：**如服药48小时后，病情加重或疼痛不能缓解，受试者难以忍受，根据研究者判断可退出临床试验。受试者接受常规医疗处理，该病例按疗效无效处理，进入符合方案集分析（PPS）。

**合并用药：**服药2小时之内，禁止合并能缓解疼痛的中西药物，包括×××、××××等类型的药物。如果2小时后疼痛不能缓解，受试者可以自行服用由申办者统一免费提供的×××药物。

以上通过退出标准和合并用药的设计，使这项安慰剂对照的临床试验能够顺利进行并使组间均衡得到较好的保证。

## （六）观察项目

1. 基线 基线指标包括人口统计学指标、生命体征、体格检查等，同时应详细记录既往病史、治疗史、疾病诊断及鉴别诊断依据、伴随疾病、合并治疗、主要疗效指标和安全性指标等。为了评价组间的均衡性，基线应在随机化时或之前方案规定的时间内取得数据。

2. 疗效指标 应反映试验药物的作用靶点和治疗特点，针对试验的主要目的，选择适合的评估方法，恰当使用替代指标，使用问卷量表需要公认。

（1）结局指标：能够反映疾病临床终点（如死亡、功能障碍）和重要的临床事件（如心血管事件、骨折的发生等），以及反映受试者主观感觉、功能变化特征的指标等，能直接评价药物的疗效，是评价试验药物疗效的最准确的指标。但由于结局指标一般观察周期长、样本量大、研究成本高，尤其是慢性疾病的结局指标往往需要追踪很长的时间，难以实施。

（2）替代指标：能够替代临床结局指标、反映和预测临床结局指标变化，指标的选择要特别慎重，应该有流行病学、治疗学、病理生理学或循证医学证据，如疾病相关症状与体征、相关的理化检查指标等。

（3）其他指标：如复合指标。如果从与试验主要目的有关的多个指标中难以确定单一的主要指标时，可按预先确定的计算方法，将多个指标组合起来构成一个复合指标，如中医证候观察指标、综合评价指标，通常是等级分类指标，判定时往往带有一定的主观成分。

叠加试验设计中，除了主要疗效的观察指标评价外，还需要联合用药物的耗用量或使用频率，并且应该作为评价效应的有效指标之一。

（4）主要指标和次要指标：在Ⅲ期临床试验方案中要明确主要指标和次要指标。主要指标选择能够为临床试验目的、目标适应证、临床定位提供可信证据，应易于量化、客观性强，且在相关研究领域已有公认，选择数量不宜多，检验的假设及判断均以主要指标为准，一般选择1个。例如，治疗消化性溃疡，选择胃镜检查结果。次要指标是与试验目的相关的支持指标，也可以是与次要目的有关的指标，可以选择多个，可以为疗效确证提供支持。

（5）疗效指标的观测时点及时间窗：观测时点包括基线点、中间访视点、试验终点、随访终点。应根据试验目的、疾病性质、效应指标性质、疗程做出不同的规定。例如，自限性疾病的效应指标试验终点访视点不宜超过疾病自然缓解的病程。效应评价指标的性质的考虑，如退热的效应指标访视点应在服药后2小时之内密集观察，尤其需要观察起效时间，2~8小时可以逐步拉长观察时点，12小时后的观察时点对于疗效评价来说，临床意义已经相对较小。疾病终点、重要临床事件发生等结局指标的最终访视点应足够长。

时间窗是指临床实际观测时点与方案规定观测时点之间允许的时间变化范围，时间窗应根据访视时间间隔长短合理确定。

### 3. 安全性观察指标

（1）观察指标：包括与安全性判断相关的症状体征、实验室理化检查数据，不良事件/不良反应类型、程度、发生率。某些已知联合用药不良反应在试验中出现的频率或严重

程度的改变,也可用来评价药物的安全性。具体指标可参见CFDA颁布的相关指导原则。

(2) 观测时点: 需要根据疗程的长短决定。除了基线和终点访视点是必须观察的时点外,中间访视点安全性指标观察应具体根据疗程、对试验药物预期不良反应的评估等设计。一般情况下常规安全性指标检测间隔时间一般不应大于1个月。6个月疗程的药物,常规安全性指标检测间隔时间一般不应大于3个月。

4. 随访 是指疗程结束后对受试者的继续跟踪访问。随访的目的主要有疗效跟踪和安全性跟踪。疗效跟踪包括远期疗效、疗效的稳定性、复发率、生存率及生存时间等,安全性跟踪包括迟发或蓄积的不良反应等,应根据试验目的、疾病的性质等制订。随访可以全部或选取部分病例进行。

实验室检测指标异常值的复查和随访: 预先设定实验室检测指标异常值的复查和随访的界值,追踪随访应持续到实验室检测指标恢复正常或稳定,一般情况下稳定是指三次检查的指标值在一定的范围内波动。

### (七) 疗效与安全性评定标准

1. 综合疗效评定标准 可以采用国际、国内普遍接受的标准,或权威性机构颁布、全国性专业学会和一些权威性著作标准。也可以根据临床试验的具体情况由专家讨论确定,如根据中医症状体征积分计算综合疗效指数的方法为中医综合疗效指数=(治疗前主症积分-治疗后主症积分)÷治疗前主症积分。综合疗效的分级方法较多,常常采用痊愈(或临床痊愈、临床控制、缓解等)、显效、进步、无效等分类法。对于级别的确定标准,方案中应明确规定。

2. 效应指标的疗效判断 根据相应的疗效观察指标和统计结果做出评定。

3. 不良事件轻重程度判断标准 目前一般采用的判断方法为以下几种。

(1) 轻度: 受试者可忍受,不影响治疗,不需要特别处理,对受试者康复无影响。

(2) 中度: 受试者难以忍受,需要撤药中止试验或做特殊处理,对受试者康复有直接影响。

(3) 重度: 危及受试者生命,致死或致残,需立即撤药或做紧急处理。

### (八) 不良事件

描述临床前资料及相关文献提示试验用药预期不良反应,要明确不良事件和严重不良事件的定义、标准化术语、观察与记录、处理措施、随访的方式、时间和转归,不良事件与药物因果关系判断标准,以及破盲规定等。

(1) 不良反应(adverse drug reaction, ADR): 在按规定剂量正常应用药品的过程中产生的有害而非所期望的、与药品应用有因果关系的反应。

(2) 不良事件(adverse event, AE): 患者或临床试验受试者接受一种药物后出现的不良医学事件,但并不一定与治疗有因果关系。

(3) 严重不良事件(serious adverse event, SAE): 临床试验过程中发生的需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。

(4) 重要不良事件(significant adverse event, SDE): 在用药过程中发生的不良事件和

血液学或其他实验室检查明显异常，必须采取针对性的医疗措施（停药、退出、调整剂量和对症治疗）。

（5）非预期的不良事件：指所发生的不良事件，在其前所有同类药物的临床试验中均未曾报道，即首次被发现的不良事件。

（6）可疑相关非预期严重不良反应（suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR）：在临床试验过程中观察到的与试验药物（受试药物或对照药）相关的、通常不发生（意外发生）的药物严重不良反应。

方案中应明确什么情况应报告AE，如理化检查值异常超出的范围、试验过程中病情加重或“缺乏疗效”是否需要报告等，便于研究者遵循，还应明确出现异常值的复查、随访要求。

### （九）数据管理及统计分析

1. 数据管理及数据可溯源性规定 阐明数据的记录与报告；数据库的建立、数据录入和审核、数据的清理、数据库的锁定等内容。

2. 统计分析 列出样本量估算的依据、分析数据集的定义、具体的统计方法，包括病例入组分析、人口学资料及基线分析、疗效分析、安全性分析。明确统计检验的单双侧性、统计学意义的显著性水平、不同性质资料的统计性描述和假设检验方法等。

### （十）质量控制

对可能影响临床试验质量的因素应预先考虑，如研究评价的一致性、实验室检测指标的一致性，并规定相应的质量控制措施，如尽量采用公认的量表并对研究者进行培训和一致性检测；采用中心实验室检测并建立相应的标准操作规程（SOP）；确定仪器设备的测量误差规范等。