

临床试验设计之概述

沈 宁¹, 胡良平^{1,2*}

(1. 军事医学科学院生物医学统计学咨询中心, 北京 100850;

2. 世界中医药学会联合会临床科研统计学专业委员会, 北京 100029

* 通信作者: 胡良平, E-mail: lphu812@sina.com)

【摘要】 本文目的是以提纲挈领的形式呈现临床试验设计之要览。首先, 扼要介绍了临床研究类型和临床试验设计类型。第二, 介绍了新药临床试验研究的分期和比较类型。第三, 重点阐释了新药临床试验设计的核心内容, 即①严格遵守临床试验研究方面的法律、法规、规范、原则和指南; ②严格遵守医学伦理道德; ③严格把握临床试验的“三要素”; ④严格遵循临床试验的“四原则”; ⑤合理选定临床试验“设计类型”; ⑥合理选定临床试验“比较类型”; ⑦制订并落实“标准操作规程”; ⑧制订并落实“质量控制策略”。

【关键词】 临床试验; 试验设计; 设计类型; 比较类型; 标准操作规程; 质量控制

中图分类号: R195.1

文献标识码: A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.04.003

Overview for the design of clinical trials

Shen Ning¹, Hu Liangping^{1,2*}

(1. Consulting Center of Biomedical Statistics, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China;

2. Specialty Committee of Clinical Scientific Research Statistics of World Federation of Chinese Medicine Societies, Beijing 100029, China

* Corresponding author; Hu Liangping, E-mail: lphu812@sina.com)

【Abstract】 The object of this article is to briefly summarize the core concepts of design of clinical trials design. First of all, we concisely introduce the concept and difference between the research type and design type for clinical trials. Secondly, we introduce the phases of clinical trials involving new drug, and the difference between the superiority, equivalence, and non-inferiority trials which is named "Comparative type". At last, we focus on elaborating the key points in designing of a new drug clinical trial, and thus summarizing the main points as follows: ①Complying strictly with institutional, national, or international guidelines. ②In accordance with the ethical policies. ③In adherence to the "Three essence" during designing of a trial. ④In adherence to the "Four Principles" during designing of a trial. ⑤Properly choosing an accurate design type for a clinical trial. ⑥Properly choosing a comparative type for a clinical trial. ⑦Formulate and implement the "standard operating procedures". ⑧Formulate and implement the "quality control strategy".

【Keywords】 Clinical trial; Experimental design; Design type; Comparative type; Standard operating procedures; Quality control

1 与临床试验研究有关的基本概念

1.1 何为临床与非临床试验研究

“试验研究”与“调查研究”的最大区别在于: 在试验研究中, 研究者要给“受试对象”施加“试验因素”, 例如给患者服用不同的药物或给患者采取不同的治疗方式; 而在调查研究中, 研究者不给“调查对象”施加任何“影响因素”, 仅观察或询问或直接测量。一般来说, 以“人”为受试对象的试验研究称为“临床试验研究”; 而所有不以“人”为受试对象的试验研究称为非临床试验研究。

1.2 临床与非临床试验研究的异同点

临床与非临床试验研究的共同点是它们都需要对“受试对象”施加“试验因素”; 不同点在于受试对象的“种类”不同。在临床试验研究中, 受试对象为

“人”, 在少数场合下以“健康志愿者”为受试对象; 而在大多数场合下, 以某疾病“患者”为受试对象。在非临床试验研究中, 受试对象为除人之外的其他的东西, 如“动物”“昆虫”“离体器官”“样品”“材料”或“细胞”等。

1.3 临床试验研究的种类

临床试验研究的种类很多, 一般可粗分为以下三大类: 第一类: 不同医学处理(治疗方案、处方或手术方式等)对某疾病患者的疗效与安全性评价的临床试验研究; 第二类: 不同药物(如新药与对照药、仿制药与参照药)或医疗器械(如新医疗器械与对照医疗器械)对某疾病患者的疗效与安全性评价的临床试验研究; 第三类: 多项同类临床试验研究结果的综合评价, 即 meta 分析。一般来说, 纳入同一个 meta 分析研究课题的多个同类临床试验研究应具有“同质性”, 即“研究目标相同”“研究设计相同”“操作规程”和“质控效果”相近^[1]。

1.4 前两类临床试验研究的区别

以上三类临床试验研究中的前两类非常相似,但也存在区别。其区别在于以下两个方面:第一方面,第一类中的“试验因素的水平”是“复合体”(如 A 治疗方案与 B 治疗方案,显然,任何一个治疗方案都会涉及到多个方面的内容);而第二类中的“试验因素的水平”是“单体”(如 A 药与 B 药,这里把“一种药”视为一个整体,即任何一种药物应具有其独特的属性和功效)。第二方面,第一类临床试验研究不需要分期;而第二类临床试验研究需要分期,通常情况下,仅需要进行前三期临床试验研究^[2]。

1.5 临床试验设计类型

从理论上讲,临床试验设计类型与以“动物或样品等”为受试对象的试验设计类型^[3]具有同样多种的设计类型。但在实践中,由于以“人”为受试对象的临床试验研究必须严格遵循“伦理道德”,“依从性难控”且不便将众多的“影响因素”统筹纳入一个“多因素设计类型”中,故在临床试验研究中,研究者常取“携带式多因素试验设计类型”^[3]。发表在国际顶尖级医学学术期刊(如新英格兰医学杂志^[4]、柳叶刀杂志^[5]、美国医学会杂志^[6]、英国医学杂志^[7])上的学术论文,但凡涉及临床试验研究的课题,其临床试验设计类型基本上都是“携带式多因素试验设计类型”;我国的医学学术期刊中的学术论文^[8-10],但凡涉及临床试验研究的课题,其临床试验设计类型基本上也都是“携带式多因素试验设计类型”。

2 新药临床试验的分期^[2,11]

2.1 I 期临床试验及其目的

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代动力学,为制定给药方案提供依据。

2.2 II 期临床试验及其目的

治疗作用初步评价阶段所做的临床试验。其目的是初步评价药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,也包括为 III 期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。此阶段的研究设计可以根据具体的研究目的采用多种形式。

2.3 III 期临床试验及其目的

治疗作用确证阶段所做的临床试验。其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安

万方数据

全性,评价利益与风险关系,最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。试验一般应为具有足够样本量的随机、盲法对照试验。

2.4 IV 期临床试验及其目的

新药上市后由申请人进行的应用研究阶段所做的临床试验。其目的是考察在广泛和长期使用条件下药物的疗效和不良反应,特别是发生率很低但却属于严重不良事件的出现情况,评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系并改进给药剂量等。

3 新药临床试验设计要览

3.1 新药临床试验设计概述

进行新药临床试验研究,必须明确临床试验的分期;必须制订出科学完善、系统全面、经济可靠且具有可操作性的临床试验设计方案;必须制订出标准操作规程;必须实时精准地进行质量控制。

3.2 新药临床试验设计要览

3.2.1 临床试验研究的注册

3.2.1.1 概述

在正式开展临床试验研究之前,向国内或国际有关网站、平台或公用数据库上提交必要的信息,称为临床试验注册。临床试验注册的历史是:2004 年 11 月,由世界卫生组织(WHO)牵头建立国际临床试验注册平台(ICTRP),在此之后,英国、美国和澳大利亚都纷纷建立了自己国家的临床试验注册中心;2005 年,由四川大学华西医院发起,建立了中国临床试验注册中心(ChiCTR)。目前全球已有几百个注册库,主要的国际临床试验注册库或网站或平台如下:美国国立注册资料库(<http://www.clinicaltrials.gov>),英国国立研究注册库(<http://www.nrr.nhs.uk>),英国当前对照试验注册库(<http://www.controlled-trials.com>),澳大利亚临床试验注册库(<http://www.actr.org.au/>)。

3.2.1.2 意义

为什么要进行临床试验注册?所有的干预性临床试验的注册均被视为一种科学、伦理、道德和开明的责任。国际医学杂志编辑委员会(ICMJE)、世界卫生组织(WHO)以及很多国家政府组织都支持临床试验注册。首先,是学术要求。因为未注册的临床试验研究,将来可能难以成为循证医学的重要证据;所撰写出来的临床研究学术论文难以被国内外某些学术期刊接受,特别是国际顶尖级医学学术期刊。其次,是伦理学要求。从伦理学角度考量,患者

参与临床试验,有权获悉临床试验结果,体现其权益得到了保障。临床试验的承办方有责任按伦理学原则开展临床试验研究,并诚实地报告和公布临床试验结果。第三,是科研效率和质量要求。通过全面、深入了解国内外现有临床试验及其结果,将有助于减少不必要的重复临床试验研究,同时,也有利于核查一稿多投,避免类似的学术论文重复发表。

3.2.1.3 方法

通过国际互联网进入某个拟注册的“临床试验注册资料库或网站或平台”,先全面了解其概

况,然后找到临床试验注册系统的入口并进入系统。再按提示输入相应的信息,待每个页面需要填写的内容都完成且符合注册系统要求后,表明注册成功。

3.2.2 严格遵守临床试验研究方面的法律、法规、规范、原则和指南

各国研究者开展临床试验研究,应遵守本国以及国际有关的法规和指南。中国、美国、欧盟和日本的管理当局和具体管理部门所制定的主要相关法规见表 1^[12]。

表 1 中国、美国、欧盟和日本的管理当局、具体管理部门和主要相关法规

地 区	管理当局	管理部门	主要法规
中国	国家食品药品监督管理局	国家食品药品监督管理局注册司	《中华人民共和国药品管理法》1984、药品临床试验管理规范(GCP)1999、《药品注册管理办法》2005
美国	Food and Drug Administration (FDA)	Center for Drug Evaluation and Research(CDER)	Food, Drug and Cosmetic Act, 1938; Code of Federal Regulations(CFR) title 21 FDA(2001) Guidance on statistical approaches to establishing bioequivalence.
欧盟	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products(EMA)	The Committee for Proprietary Medicinal Products(CPMP)	Directive 65/65/European Economic Community (EEC), 1965
日本	Ministry of Health and Welfare (MHW)	Central Pharmaceutical Affairs Council(CPAC) and the Pharmaceutical and Medical Device Evaluation Centre (PMDEC)	The Pharmaceutical Affairs Law, 1960

3.2.3 严格遵守医学伦理道德

研究者在开展临床试验研究的全过程中,必须严格遵守医学伦理道德。其内容包括以下几个方面:其一,必须符合《赫尔辛基宣言》和国际医学科学组织委员会颁布的《人体生物医学研究国际道德指南》的道德原则。其二,必须向有资质的伦理委员会提出拟开展临床试验研究的申请和有关材料,获得正式批准后,方可开展临床试验研究。其三,必须获得受试对象的知情同意,即研究者与受试者都要在知情同意书上签字。

3.2.4 严格把握临床试验的“三要素”

与一般试验研究一样,临床试验的“三要素”也是“受试对象”“影响因素”和“评价指标”。高质量地把握好这三个要素,是临床试验研究成功的第一个重要环节。具体要领和做法参见文献[13-15]。

3.2.5 严格遵循临床试验的“四原则”

在具体实施临床试验的过程中,不可避免地要

涉及如下问题:如何从总体中选取受试对象和如何将其分配到不同组中去、如何设置合理的对照组、如何估算合适的样本含量、如何保证全部对照组的受试对象之间在一切非试验因素方面均衡可比,妥善处置好前述提及的问题,就是所谓的试验或/和临床试验研究应严格遵循的“四原则”,即随机、对照、重复和均衡原则。严格地遵循这四个原则,是临床试验研究成功的第二个重要环节。具体要领和做法参见文献[16-19]。

3.2.6 合理选定临床试验“设计类型”

在一般试验研究中,可以选用的“设计类型”^[20]很多。然而,由于临床试验研究的特殊性,研究者最常选用的设计类型为“便携式多因素设计”^[3]。作为该设计类型中的“骨架”通常为“单因素设计”,有时也会选择各种不同表现的交叉设计^[21]。当然,若主要评价指标是定量的且需要在多个时间点上进行重复观测,则此时的“骨架”就可能是“具有一个重复测量的两因素设计”或更复杂的重复测量设计了。

3.2.7 合理选定临床试验“比较类型”

一般只在临床试验研究中才会涉及“比较类型”,即如何进行组间的差异性分析。它包括四种不同的类型,即一般差异性检验、非劣效性检验、等效性检验和优效性检验。后三种检验通常只用于两组临床试验研究资料的差异性分析,设计时,只需要有根据地给出“界值”,估计样本含量的公式也与一般差异性检验略有区别^[11]。

3.2.8 制订并落实“标准操作规程”

任何试验研究都是由一系列“操作或动作”串联或并联来实现的,临床试验研究也不例外。这些操作有时由一位操作者来完成,但更多的场合下是由多位操作者同时或先后来完成。在临床试验研究中,还有一个特定的场合,即多中心临床试验。一个大规模的临床试验研究,遍布于全国、甚至全世界的多个临床研究中心的研究者参与,如何确保临床试验结果的一致性和可靠性呢?除了严格遵循早已制订好的无懈可击的临床试验设计方案外,还必须制订出系统全面、具有可操作性的“标准操作规程^[22]”且有科学的机制使其得以落实。

3.2.9 制订并落实“质量控制策略”

新药临床试验的最终目的是要对药物的疗效与安全性作出正确的评价,实现这一目标的过程是漫长的、艰难的。因为在这个过程中,涉及多个环节或阶段,即便严格按临床试验设计方案和标准操作规程去实施,由于多种随机因素(例如研究者和受试者心理因素的影响、客观环境和条件的变化、不同参与者的责任心和技术水平参差不齐)的干扰和影响,临床试验结果不可避免地会受到影响,因此,制订并落实“质量控制策略”,以便对整个临床试验研究过程进行实时精准的质量控制,是临床试验研究成功的第三个重要举措。例如,采取合适的“盲法”,降低研究者与受试者心理因素对结果的干扰和影响,同时,有利于提高受试者的依从性;对全部参与者进行统一的技术培训和考核,提高操作的规范性和结果的一致性;采用中心实验室对主要评价指标进行统一检查和测定,提高测定结果的合格率和精准性。

参考文献

[1] 沈宁,胡良平. Meta 分析的综合评价[J]. 四川精神卫生, 2017, 30(3): 217-219.

- [2] 邓伟,贺佳. 临床试验设计与统计分析[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012: 5-8.
- [3] 沈宁,胡良平. 试验设计类型之概述[J]. 四川精神卫生, 2017, 30(1): 1-5.
- [4] Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(9): 806-813.
- [5] Vain NE, Satragno DS, Gorenstein AN, et al. Effect of gravity on volume of placental transfusion: a multicentre, randomised, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2014, 384(9939): 235-240.
- [6] Goldberg H, Firth W, Tyburski M, et al. Oral steroids for acute radiculopathy due to a herniated lumbar disk: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 313(19): 1915-1923.
- [7] Sussman JB, Kent DM, Nelson JP, et al. Improving diabetes prevention with benefit based tailored treatment: risk based reanalysis of Diabetes Prevention Program[J]. BMJ, 2015, 350: h454.
- [8] 薛坤喜,张传福,盛东方,等. 精神分裂症患者攻击行为与临床症状、记忆及智力的相关性[J]. 四川精神卫生, 2017, 30(2): 126-131.
- [9] 邱小平,李正江,刘杰,等. 甲状腺术后出血的危险因素分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 63-67.
- [10] 陈旭娇,虞素馨,陶煜,等. 终末期肾病腹膜透析患者退出治疗危险因素分析[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(1): 27-33.
- [11] 胡良平,陶丽新. 临床试验设计与统计分析[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2013: 11-15.
- [12] 方积乾. 生物医学研究的统计方法[M]. 北京:高等教育出版社, 2007: 237-254.
- [13] 郭春雪,胡良平. 正确把握精神卫生临床试验设计三要素的要领(I)——受试对象[J]. 四川精神卫生, 2016, 29(3): 197-201.
- [14] 胡完,胡良平. 正确把握精神卫生临床试验设计三要素的要领(II)——影响因素[J]. 四川精神卫生, 2016, 29(3): 202-206.
- [15] 谷恒明,胡良平. 正确把握精神卫生临床试验设计三要素的要领(III)——观测指标[J]. 四川精神卫生, 2016, 29(3): 207-210.
- [16] 杨孟渊,胡良平. 精神卫生科研如何严格遵守试验设计四原则之随机原则[J]. 四川精神卫生, 2016, 29(4): 289-294.
- [17] 沈宁,胡良平. 精神卫生科研如何严格遵守试验设计四原则之对照原则[J]. 四川精神卫生, 2016, 29(4): 295-302.
- [18] 张效嘉,胡良平. 精神卫生科研如何严格遵守试验设计四原则之重复原则[J]. 四川精神卫生, 2016, 29(4): 303-306.
- [19] 张效嘉,胡良平. 精神卫生科研如何严格遵守试验设计四原则之均衡原则[J]. 四川精神卫生, 2016, 29(4): 307-310.
- [20] 胡良平. 统计学三型理论在实验设计中的应用[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2006: 44-165.
- [21] 姚立新. FDA 生物等效性标准[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2017: 49-84.
- [22] 胡良平. 课题设计与数据分析——关键技术与标准模板[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2014: 104-136.

(收稿日期:2017-08-13)

(本文编辑:陈霞)