



# 临床试验基础

创达医药科技（上海）有限公司

临床试验：指以人体（患者或健康受试者）为对象的试验，意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应，或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，以确定药物的疗效与安全性的系统性试验。



TRIAL DATA

欲知大道，必先为史



## Tuskegee梅毒实验



- 1932年10月，Tuskegee梅毒实验就这样产生了，实验对象被剥夺了知情权。
- Tuskegee梅毒实验性质在二战期间迅速恶劣，到了1942年，实验转而采取主动措施来阻止感染这种致命疾病的病患获得治疗。
- 1972年媒体曝光后，持续了四个世纪的Tuskegee梅毒实验终于结束。

## 磺胺酞剂事件

- 1937年，美国一家制药公司配制磺胺酞剂，但未做动物实验。
- 造成了107人中毒死亡，300多人急性肾功能衰竭。
- 数月后，美国国会通过了《食品、药品和化妆品法》。
- 从此，美国法规要求新药不得经过FDA的安全性检查，被批准后才可合法上市销售。



化学家维莱是美国1906年《纯食品和药品法》的起草者，这部法律因此也被称为“维莱法案”。  
图为1906年，维莱在其工作的实验室



## 二战时期犹太人惨况



- 在儿童身上进行了实验性创伤和烧伤试验，仅仅是为了观察伤情的自然发展过程。
- 在未得到受试者同意的情况下进行了长期饥饿的实验，以观察饥饿时的症状。

## 反应停事件

- 1954年，世界卫生组织注册了该药。但是对于药物是否有潜在的致畸危险并未做过任何验证。
- 1957年，反应停只做了300人的上市前临床试验就被批准上市。
- 1950~1960年间，数千名儿童出生时患先天发育异常，称为海豹肢症。
- 在美国，因为发现在动物试验中，表现出一定的致畸性，要求生产企业提供进一步研究的数据，从而审批暂缓。





### Willowbrook州立学校事件

1956年，为了了解肝炎病毒传播的途径，在纽约Staten岛的一所公立学校里，患有智力障碍的儿童被喂食人粪便的提炼物，在后期甚至被改喂纯乙型肝炎病毒。试验持续了14年，直到1970年才告以段落。虽然如今这项试验已经被钉在了历史的耻辱柱上，但是当时的纽约州参议院给的结论却是：设计合理，对医学有贡献。

## 犹太慢性病医院事件

1963年，在犹太慢病医院病人完全不知情的情况下，研究者往大量患有终末期疾病患者的身体里注射活体癌细胞，以观察肿瘤传播方式。被注射的对象都是医院里的认知功能障碍患者。

随着人体研究的伦理丑闻不断发生，1952年，世界医学协会理事会成了一个永久性的医学伦理委员会，开始持续讨论人体试验中的伦理立场，为新的人体试验伦理原则的正式提出做组织准备和理论准备。

1964年6月（**确定了进行人体研究的基本原则和依据**）第18届世界医学协会联合大会，赫尔辛基，芬兰，

《赫尔辛基宣言——涉及人类受试者医学研究的伦理学原则》（Helsinki Declaration: Ethical Principle for Medical Research Involving Human Subjects），简称《赫尔辛基宣言》

提出了一些新的概念

- 应由一个独立的伦理委员会批准研究方案
  - 研究者应对受试者的医疗照顾负责
  - 参加者的知情同意应以书面形式报告
- 为从事临床医学研究的医生规定了伦理准则

- 药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice）简称GCP
- Guideline for Good Clinical Practice ICH Harmonised Tripartite Guideline  
ICH三方协调指导原则（简称ICH-GCP）

ICH-GCP指导原则的目的是为欧盟、日本和美国提供统一的标准，以促进这些管理当局在其权限内相互接受临床数据。

### **试验方案：**

叙述试验的背景、理论基础和目的，试验设计、方法和组织，包括统计学考虑、试验执行和完成的条件。方案必须由参加试验的主要研究者、研究机构和申办者签章并注明日期。

### 病例报告表：

指按照试验方案要求设计，向申办者报告的记录受试者相关信息的纸质或者电子文件。



### 知情同意书：

是每位受试者表示自愿参加某一试验的文件证明。研究者需向受试者说明试验性质、试验目的、可能的收益和风险，可供选用的其他治疗方法以及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等，使受试者充分了解后表达其同意。

### 知情同意：

指受试者被告知可影响其做出参加临床试验决定的各方面情况后，确认同意自愿参加临床试验的过程。该过程应当以书面的、签署姓名和日期的知情同意书作为文件证明



# >>> 药物临床试验分期

- 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代动力学，为制定给药方案提供依据。该期需要病例数较少，一般为20-80例。  
耐受性试验：初步了解试验药物对人体的安全性情况，观察人体对试验药物的耐受及不良反应。  
药代动力学试验：了解人体对试验药物的处置，即对试验药物的吸收、分布、代谢、消除等情况。
- II期临床试验：**治疗作用初步评价阶段**。其目的是初步评价药物对目标适应症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，包括随机盲法对照临床试验。该期的病例数比一期多，一般为100-300例。
- III期临床试验：**治疗作用确证阶段**。其目的是进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药物注册申请获得批准提供充分的依据。试验一般应为具有足够样本量的随机盲法对照试验。该期的病例数更大，一般为1000-3000。
- IV期临床试验：新药**上市后**由申请人自主进行的应用研究阶段。其目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应;评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系;改进给药剂量等。

# >>> I-III期研究VS真实世界研究



TRIAL DATA



I-III期研究  
关注的是功效**效力**研究  
(efficacy trials)



真实世界研究RWS  
关注的是**效果**研究  
(effectiveness)

药物临床试验质量管理规范：

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



## >>> 与试验相关的人员

---

- 申办方
- 合同研究组织
- 监查员
- 研究者
- CRC
- 伦理委员会
- 监管部门

负责发起、申请、组织、监查和稽查一项临床试验，并提供试验经费



- CRO是一种学术性或商业性的科学机构
- 申办者可委托其执行临床试验中的某些工作和任务，此种委托必须作出书面规定
- CRO的职责将因申办者委托不同的职责而有不同
- 申办者一般会授权CRO负责试验的组织和监查方面的工作

CRA:由申办方任命并对申办者负责的具备相关知识的人员，其任务是监督和报告试验的进行情况和核实数据，是申办者与研究者之间的主要联系环节。

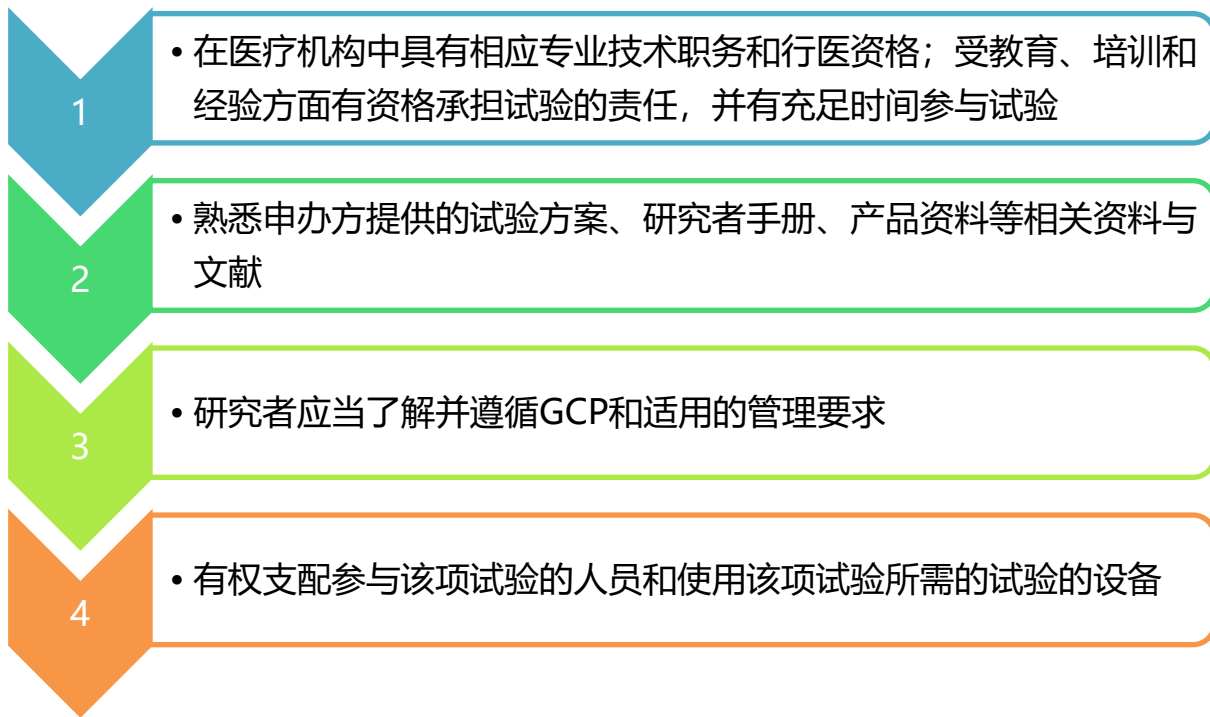
**监查的目的：**为保证临床试验中受试者权益受到保障，试验记录与报告的数据准确、完整无误，保证试验遵循已批准的方案和有关的法规。

## 对整个试验过程的监督管理

- 检查知情同意书以确保试验受试者的权益;
- 核对原始资料以保证试验数据的真实、准确、完整;
- 试验用药品及文件的管理。
- 试验的实施与操作必须按照试验方案、SOP、GCP来完成。监查过程中对电话、传真、邮件、会谈等重要事件最好形成书面记录。



# >>> 研究者具备的条件





## 研究者的主要工作职责

1. 研究者在临床试验中对受试者负有医疗责任。如发生SAE，研究者应采取适当治疗措施，同时24H内报告相关部门
2. 与伦理委员会建立联系
3. 研究者负责所在试验地点试验药品的管理（一般会指定药品管理员）
4. 研究者向受试者介绍试验并获取知情同意书
5. 试验期间研究者应于监查员保持联系，接受其合理的意见和建议以保证工作质量
6. 研究者应遵循试验的随机化程序，随机编码应按方案进行
7. 研究者应确保准确、完整、清晰地记录试验数据于病例报告表
8. 由于安全性或其他原因，研究者经与申办者协商后可提前终止试验

CRC (clinical research coordinator) 临床协调员：是指经主要研究者授权在临床试验中协助研究者进行非医学判断的相关事务性工作，是临床试验的参与者、协调者



- 协助研究者完成受试者管理工作：
- 协助生物样本的管理：采集、处理、保存和运送工作
- 协助研究者完成伦理资料递交；协助研究者及时完成SAE上报和处理等
- 协助完成临床试验项目资料的收集、整理和归档管理
- 协助药品和相关临床试验物资的管理，包括药物的回收和归还，并完成相关记录
- 提醒研究者及时书写病历，核对原始数据录入EDC
- 协助研究者配合CRA的中心监查工作
- 配合申办方的稽查，协助CRA完成中心关闭等

- 保护受试者的权益、安全及健康，对弱势人群给予特别的关注
- 伦理委员会与知情同意书是保障受试者权益的主要措施
- 伦理委员会接到申请后应及时召开会议
- 伦理委员会审议试验方案和试验相关文件
- 对试验方案的审查意见应在讨论后以投票方式作出决定
- 试验方案需得到伦理委员会同意并签署批准意见后方可实施
- 签发书面意见，并附出席会议的委员名单、专业情况及本人签名
- 在试验进行中，审阅安全性信息和试验报告等文件

- 有权批准一项临床试验；要求修正方案后同意；不同意
- 暂停或中止没有按照伦理委员会要求实施的研究
- 暂停或中止对受试者造成严重伤害的在研项目
- 延期审查

- 制定药品、医疗器械监督管理的政策、规划并监督实施，参与起草相关法律法规和部门规章草案
- 负责药品、医疗器械行政监督和技术监督，负责制定药品和医疗器械研制、生产、流通、使用方面的质量管理规范并监督实施
- 负责药品、医疗器械注册和监督管理，拟订国家药品、医疗器械标准并监督实施，组织开展药品不良反应和医疗器械不良事件监测，负责药品、医疗器械再评价和淘汰，参与制定国家基本药物目录，配合有关部门实施国家基本药物制度，组织实施处方药和非处方药分类管理制度
- 指导地方药品有关方面的监督管理、应急、稽查和信息化建设工作
- 批准临床试验的实施，审阅临床试验总结报告
- 对一项临床试验的有关文件、设施、记录和其他方面进行官方视察
- 视察可以在试验单位、申办者或CRO所在地进行

➤盲法：指在整个试验过程中，研究者、受试者、统计师、监查员对每位受试者的治疗用药情况均保持未知，以防止对试验治疗的评估产生主观偏差。

临床试验可分为双盲、单盲和开放试验3种。

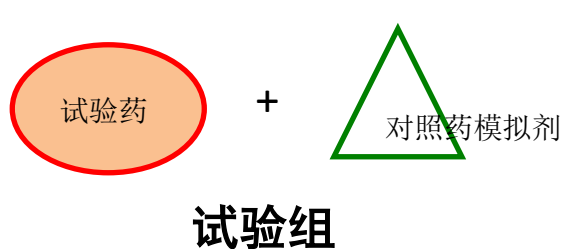
➤双盲：是指所有参与试验的人员对试验治疗的分配均保持未知

➤双盲双模拟：当对照药与试验药的外型不一致(如片剂与胶囊)时，应使用双模拟技术来保证双盲设计

➤单盲：是只有研究者了解分组情况，受试者不知道自己是试验组还是对照组

➤开放试验：是指试验的治疗分配对所有试验参与者均不保密

- 双模拟技术：即为试验药与对照药各准备一种安慰剂，以达到试验组与对照组在用药的外观(颜色、形状、大小或剂型)与给药方法上的一致。
- 安慰剂：在双盲临床试验中，不论是采用阴性对照还是阳性对照，药物注册申请人应保证所提供的安慰剂与所模拟的药物在剂型、外形、气味等方面完全一致，并不含有任何有效成份。





- **盲态审核：**在最后一份病例报告表输入数据库后，第一次揭盲之前对数据保持盲态的预分析审核，以便对统计分析计划作最后的决定。
- **脱落：**由于任何原因不能继续按试验方案进行到所要求的最后一次随访的受试者。

➤意向性分析原则 (Intention To Treat Principle) : 以想要治疗病人 (即计划好的治疗进程) 为基础进行评价的处理策略, 而不是基于实际给予的治疗。是可以对结果做出最好的评定的原则。其结果是随机到每一个处理组的病人即应作为该组的成员被随访、评价和分析, 无论他们是否依从计划的处理过程。

➤全分析集 (Full Analysis Set, FAS) : 指合格病例和脱落病例的集合, 但不包括剔除病例。

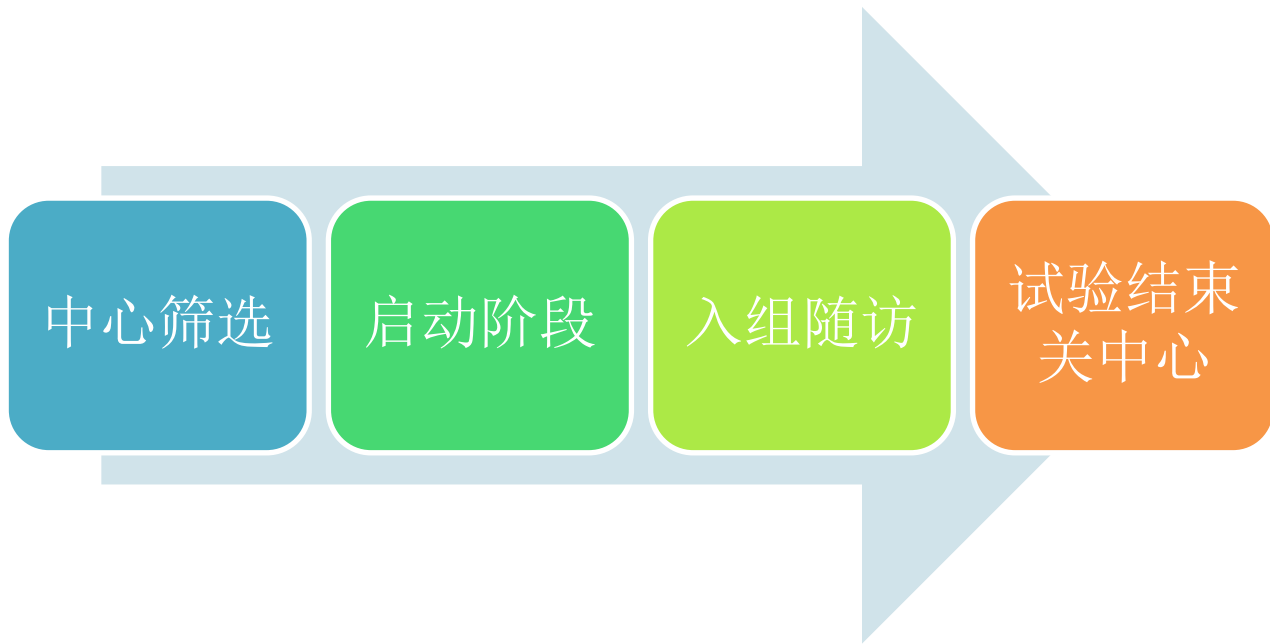
➤符合方案集 (Per Protocol Set, PPS) : 指符合纳入标准、不符合排除标准、完成治疗方案的病例集合, 即对符合试验方案、依从性好、完成CRF规定填写内容的病例进行分析 (PP分析)。PP分析主要用于主要疗效指标。

➤安全数据集 (Safety Set, SS) : 至少接受一次治疗, 且有安全性指标记录的实际数据。安全性缺失值不得结转; 纳入可作评价的部分剔除病例, 如年龄超过纳入标准的病例, 但不包括使用禁用药物导致无法作安全性判断的病例。不良反应的发生率以安全集的病例数作为分母。

# >>> 试验大致流程



TRIAL DATA



- 中心是否有合适的研究人员
- 医院的设备设施
- 实验数据、文件和药品管理
- 潜在受试者数量
- 研究者是否积极和有时间等
- 立项
- 协助机构立项资料递交
- 协助遗传办、首次伦理递交
- 协助合同审阅及签署
- 协助信息收集、物资接收



## 》》 启动、入组随访

**启动会：研究者会，中心启动会**

### **入组随访**

- 试验流程是否遵守试验方案、现行法规及GCP要求
- 原始病历完整性、及时性
- CRF完整性、及时性、可读性、准确性
- 试验药品、试验标本、文档和相关设备的合理性
- 保证试验进行顺利
- 做好与各部门沟通

## 关中心

- 协助完成数据核查整理
- 及时完成质疑回复
- 完善研究者文件夹
- 协助试验药品的回收
- 核查AE/SAE数据整理完善
- 盘点物资回收和妥善处置
- 递交总结报告 协助文件病历归档



谢谢!