

# 新药 I 至 IV 期临床试验设计之要览

谷恒明<sup>1</sup>, 胡良平<sup>1,2\*</sup>

(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】** 本文目的是简要介绍新药临床试验的特点和新药 I 至 IV 期临床试验设计之要览。新药 I 期临床试验的受试对象是健康志愿者, 其研究的主要内容是新药的耐受性和药代动力学; 新药 II 期临床试验的受试对象是与药物有对应适应证的患者, 其研究的主要内容是探索合适的用药剂量, 评价药物的疗效和安全性; 新药 III 期临床试验的受试对象是与药物有对应适应证的患者, 其研究的主要内容是在更大的样本含量前提下, 进一步评价药物的疗效和安全性; 新药 IV 期临床试验的受试对象是与药物有对应适应证的患者, 其研究的主要内容是在新药上市后且在开放和大样本条件下扩大受试者人群, 进一步发现前期临床试验的偏差, 探讨和发现药物的远期疗效和罕见的不良反应, 为临床合理用药提供依据。

**【关键词】** 临床试验; 耐受性; 药代动力学; 药效动力学; 不良反应; 纳入标准; 排除标准

中图分类号: R195.1

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2017.04.004

## Overview for phase I to IV clinical trials design of a new drug

Gu Hengming<sup>1</sup>, Hu Liangping<sup>1,2\*</sup>

(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】** This article aimed to briefly introduce the characteristics and overview for the design of the phase I to IV clinical trials of a new drug. The subjects in the phase I clinical trial of a new drug are healthy volunteers and the main contents of the research are the tolerance and pharmacokinetics of a new drug. The subjects in the phase II clinical trial of a new drug are the patients with the corresponding indications for the drug. The main contents of the research is to explore the appropriate dose, evaluate the efficacy and safety of a new drug. The subjects in the phase III and IV clinical trials of a new drug are also the patients with the corresponding indications for the drug. The main contents of the phase III and IV clinical trials are to further evaluate the efficacy and safety of a new drug, meanwhile to discover the deviation of the pre-clinical trials which helps to explore and find the long-term efficacy of drugs as well as rare adverse reactions, respectively. Additionally, the phase IV clinical trial provided the basis for the rational use of a new drug by enlarging the range of the subjects after the new drug applied in the market in an open form.

**【Keywords】** Clinical trial; Tolerance; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Adverse reactions; Inclusion criteria; Exclusion criteria

## 1 新药 I 期临床试验设计之要览<sup>[1-5]</sup>

### 1.1 新药 I 期临床试验概述

#### 1.1.1 新药的临床前试验

从单质和/或化合物或复方中发现一种能预防或治疗某种疾病的“新药”是一个艰苦又漫长的过程。在确认某种物质可能是“新药”之后, 通常是不能直接进行人体试验, 而是要在某些动物身上反复试验, 这个过程被称为“临床前研究或试验”。当这个阶段的试验结果表明此“新药”对某种特定的疾病确实具有一定的疗效和安全性时, 需要在一些非常严格的条件下, 将此“新药”用于小规模的人体试

验, 即新药 I 期临床试验。

#### 1.1.2 新药 I 期临床试验

新药 I 期临床试验是在“临床前新药临床试验基本成功”的前提下, 初步确定其临床药理学及人体安全性的试验, 其目的是观察人体对于新药的耐受程度、药代动力学和药效动力学过程, 为制定新药的给药方案提供最基本的依据。

#### 1.1.3 耐受性试验

耐受性试验是为了获得药物对人体安全性的基本信息, 为后期的人体药代动力学试验提供相对安全的剂量范围, 其研究内容包括单次给药耐受性试验和多次给药耐受性试验。简而言之, 所谓耐受

性试验,就是试图摸索出新药的一个较宽的剂量范围,为后续的新药 I 期临床试验中的药代动力学试验提供安全的剂量范围,乃至为新药 II 期临床试验提供安全的几个剂量点。

#### 1.1.4 药代动力学

药代动力学(Pharmacokinetics, PK)主要研究药物在人体内吸收、分布、代谢和排泄的动态过程及其规律。

药物在肠上皮细胞的转运通常被称为吸收,即肠道吸收。吸收的程度被定义为全身吸收的药量占给药剂量的分数或百分比,通常用生物利用度来衡量药物被吸收的速度和程度。药物在人体内的吸收程度用血浆药物浓度与时间曲线下的面积(AUC)表示,AUC 越大表示药物被吸收得越完全;而药物吸收的速度是以用药后所能达到的最高血药浓度( $C_{max}$ )以及达到  $C_{max}$  所需要的时间( $T_{max}$ )来表示的。

药物从给药部位进入血循环后,通过各种生理屏障向机体各组织转运,这个过程被称为药物在人体内的分布。反映药物在人体内分布特点的指标叫做表观分布容积( $V_d$ ,单位为 L/kg),它是一个用数学方法来估算在给予一定剂量的药物后,人体接触药物的程度和强度,而不是实际的分布数量。

药物进入机体后,经酶转化变成代谢产物,这个过程被称为生物转化或代谢。药物经过代谢后的结果不尽相同,有些药物代谢后的产物失去了原来的作用活性(即灭活);有些药物代谢后的产物比原药活性更强,甚至产生新的毒性。如何反映药物在人体内的代谢情况呢?需要通过体内代谢的研究与体外代谢的研究等许多复杂过程,此处从略。

药物经过代谢后就进入排泄过程。药物排泄的主要途径有肾排泄、胆汁排泄和其他途径(如汗液、唾液、泪液、乳汁或从肺呼出)排泄,代谢的程度需要通过代谢物动力学参数的测定予以评价。可以分为不可逆代谢模型的动力学参数估算法和可逆代谢模型的动力学参数估算法,具体算法和应用因篇幅所限,此处从略。常采用药代动力学参数度量一种药物的药代动力学情况,即 PK 参数,其指给定剂量下研究药物的原形药、活性代谢物或对映体的暴露量,常用的 PK 参数见下面的“评价指标”部分。

#### 1.1.5 药效动力学

药效动力学(Pharmacodynamics, PD)是定量描述药物随其浓度变化产生的药理效应,即药物浓度  
万方数据

-效应关系。常采用药效动力学参数度量一种药物的药效动力学情况,即 PD 参数,其指反映药物的安全、有效的效应测量参数。根据药物性质的不同,其 PD 参数可能也不尽相同。例如,中枢神经系统药物的 PD 参数主要包括脑电图信号、肌电图等;而心血管系统药物 PD 参数主要包括血压、心率和心功能等。

### 1.2 新药 I 期临床试验设计要点

#### 1.2.1 严格遵守医学伦理道德

严格遵守医学伦理道德包括以下几个方面:①向伦理委员会提出申请;②待伦理委员会审批并下发正式文件;③获得健康志愿者的书面知情同意;④准备好开展新药 I 期临床试验的一切条件(包括病房);⑤做好在新药 I 期临床试验中可能出现的一切突发事件的应急处置准备工作。

#### 1.2.2 正确把握三要素

##### 1.2.2.1 受试对象

(1)种类的确。通常,新药 I 期临床试验的受试对象为 18~45 岁健康成年男女志愿者,而不是某病患者。特殊情况下,需选择特定人群中的志愿者。例如:新药为抗肿瘤的化疗药物,则可选择相应的癌症患者作为受试对象;新药为治疗妇科疾病的,则只选择女性志愿者;新药为治疗前列腺疾病的,则只选择男性志愿者。

(2)质量标准的制订。一般来说,质量标准包括五个方面,即受试对象的纳入标准、排除标准、中止标准、终止标准和剔除标准。前两个标准是绝对不可少的,其他三个标准也一并呈现出来为宜。对于新药 I 期临床试验的受试对象而言,关键应明确定义“健康者”。至少需要经过体格检查,保证无严重的心、肝、肾、血功能异常;无精神神经异常和药物过敏史;无任何脏器慢性疾病;不经常用药、嗜酒和吸烟;试验前 3 个月内未参加过任何临床试验;男女各半。

(3)样本含量的确定。没有严格的方法确定新药 I 期临床试验所需要的样本含量。通常情况下,若有多个剂量组,每个剂量组的样本含量大约为 5~6 人;最高剂量组可为 8~12 人。

##### 1.2.2.2 影响因素

(1)试验因素,包括药物剂量(或浓度)和观测时间。药物剂量(或浓度)的确定是耐受性试验中

的一大难点,需要分别在“单次给药”与“多次给药”的前提条件下,确立最大推荐起始剂量、最大剂量和剂量递增方案。具体确定方法取决于新药的性质和临床前动物试验的结果,此处从略。观测时间点的个数、起始时间点和终止时间点的确定也是比较困难的,同样取决于新药的性质和临床前动物试验的结果,此处从略。

(2)重要的非试验因素。由于新药 I 期临床试验所要求的受试对象具有较好的“同质性(年龄范围较窄、全为健康志愿者、男女各半、体质量指数一般在 19~24 范围内、接受试验的时程较短、一般都入住在 I 期临床试验病房等)”,故在对药代动力学参数进行计算时,一般不考虑其他非试验因素对结果的影响,而只利用药物浓度与观测时间两个试验因素(或变量)的取值,去计算 AUC、C<sub>max</sub> 和 T<sub>max</sub> 等药代动力学参数的数值。

### 1.2.2.3 评价指标

(1)耐受性或安全性评价指标。耐受性或安全性评价指标一般包括:生命体征、心电图、泌尿粪常规、肝肾功能、出(凝)血试验、血糖和血脂、各种酶检查及出现的不良事件,还可根据需要进行 B 超、胸片和心电图等特殊检查。

(2)单次给药药代动力学评价指标。高、中、低三个剂量血药浓度-时间数据,获得的各剂量组中各项药代动力学常用的 PK 参数主要包括:浓度-时间曲线下面积(AUC),可分为 AUC<sub>(0-t)</sub>(0-t 小时药时曲线下面积)和 AUC<sub>(0-∞)</sub>(0-∞ 小时药时曲线下面积);λ 或 Kel(消除速率常数);t<sub>1/2</sub>(末端相半衰期);Vd(分布容积);CL(血浆总清除率);MRT(平均滞留时间);用药后所能达到的最高、最低和平均血药浓度(C<sub>max</sub> 和 C<sub>min</sub> 和 C<sub>ave</sub>)以及达到 C<sub>max</sub>所需要的时间(T<sub>max</sub>)。根据高、中、低三个剂量尿药浓度-时间数据,获得的各组各时间段上的尿药浓度、排出量、排出率和累计尿排出率、CL<sub>renal</sub>(肾清除率)等。还需要按“血药浓度-时间数据”与“尿药浓度-时间数据”分别考察相同的 PK 参数在高、中、低三个剂量组范围内是否呈线性变化规律。

(3)多次给药药代动力学评价指标。在获取与单次给药相同的 PK 参数的同时,多次给药的 PK 参数还需要增加如下几个新的参数,即多次给药后稳态谷浓度(C<sub>ss-min</sub>)、稳态峰浓度(C<sub>ss-max</sub>)、平均稳态血药浓度(C<sub>ss-av</sub>)、稳态血药浓度-时间曲线下面积(AUC<sub>ss</sub>)、波动系数(DF)、蓄积系数(AI)、维持剂量(D<sub>M</sub>)等。

## 1.2.3 严格遵守四原则

### 1.2.3.1 对照原则

在新药 I 期临床试验中,多数场合下采用自身对照,例如,文献[3]呈现:9 名男性健康受试者单次口服 3 种不同剂量依立雄安(注意:每次只服用一种剂量的该药物)的主要药代参数,这样的安排被称为具有一个重复测量因素的单因素设计<sup>[14]</sup>;若研究者采用单个体型 3×3 交叉设计<sup>[14]</sup>来安排此试验,在本质上仍属于自身对照;当然,也可采用平行对照,在前例中,将全部受试对象随机均分为三组,分别给予低、中、高三种剂量,这叫做单因素三水平设计。此时,在本质上也可以相互对照;若在前例基础上,再设一个安慰剂组,此时,就有一个安慰剂对照;同时,三个剂量组间就形成平行或相互对照。

### 1.2.3.2 随机原则

若各组受试对象彼此不同,必须将全部受试对象随机分配进入各组中去,应尽可能保持各组样本含量相等;若采用的是具有一个重复测量因素的单因素设计,则受试对象接受试验的顺序应当被随机化;若采用的是单个体型 3×3 交叉设计,则三种剂量在每个个体的实施顺序上被随机化了。

### 1.2.3.3 重复原则

在新药 I 期临床试验中,如何估计所需的合适的样本含量?查阅药代动力学方面的专著<sup>[3-4]</sup>,大体上是根据以往经验来确定样本含量的。一般来说,在一个特定的剂量组内,样本含量约为 8~12 例。

### 1.2.3.4 均衡原则

在前面陈述“1.2.2.2 影响因素中”的“重要的非试验因素”时,已明确声明在新药 I 期临床试验设计中,严格地控制了重要的非试验因素,各剂量组间的受试对象具有较好的均衡性。特别是在“具有一个重复测量因素的单因素设计”和“单个体型交叉设计”中,各剂量组内的受试对象实际上是由相同的一批受试者组成。此时,均衡性是最好的,但“携带效应”是不可避免的。

## 1.2.4 选定合适的设计类型

在前面的内容中,已经多次间接地提及新药 I 期临床试验设计中的“设计类型”。根据是否有“携

带效应”可将设计类型分为两大类:第一类:有携带效应的设计类型,如单个体型交叉设计、单个体型拉丁方设计和具有一个重复测量因素的单因素设计。第二类:无携带效应的设计类型,如多个体型交叉设计、多个体型拉丁方设计、单因素多水平设计和多因素析因设计。

从有关专著和文献资料来看,从事新药 I 期临床试验的实际工作者更倾向于选用“有携带效应的设计类型”。其原因可能有以下两点:其一,他们认为每两次相邻用药之间有足够长的“洗脱期”,携带效应微乎其微,对药代动力学参数的估计值影响可以被忽视;其二,所需要的总样本含量很少(例如,可在  $n$  例健康受试者身上施加  $K$  种不同的剂量,每个观测指标的数值有  $K \times n$  个,但不同的受试者例数仍为  $n$  个)。

严格地说,仅当“携带效应微乎其微”的假定成立的前提下,选择“有携带效应的设计类型”,其新药 I 期临床试验的结果才是可信的。否则,应该毫不犹豫地选择“无携带效应的设计类型”。

## 2 新药 II 期临床试验设计之要览<sup>[1-2]</sup>

### 2.1 新药 II 期临床试验概述

#### 2.1.1 何为新药 II 期临床试验

新药 II 期临床试验属于有效性初步评价的临床试验。其目的是初步评价药物对目标适应证患者的有效性和安全性,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,可采用多种形式,包括多中心随机双盲阳性药对照临床试验。

#### 2.1.2 何为新药 II a 期与 II b 期临床试验

若基于新药 I 期临床试验尚不能很肯定地知道究竟采用什么剂量进行新药 II 期临床试验时,需要选用若干个剂量(一般依据新药 I 期临床试验的结果,在其确定的较合适的剂量上、下各设一个剂量点,即低、中、高三个剂量)开展新药 II 期临床试验。这种用于探索药物剂量的新药 II 期临床试验被称为新药 II a 期临床试验。

若基于新药 I 期临床试验的结果,已经很有把握地知道此新药较合适的使用剂量,增大样本含量后进行临床试验是为了评估药物的有效性和安全性,此时的临床试验被称为新药 II b 期临床试验。

一般情况下,若不特别说明,新药 II 期临床试验指的就是新药 II b 期临床试验。

万方数据

## 2.2 新药 II 期临床试验设计要点<sup>[6-13]</sup>

### 2.2.1 新药 II 期临床试验设计概述

与新药 I 期临床试验设计要点基本相同,也需要着重解决与“三要素”“四原则”和“设计类型”有关的问题,其中,有些细节是有别于新药 I 期临床试验设计的。另外,还需要解决其他问题,例如样本含量和比较类型的确定等。下面就别于新药 I 期临床试验设计要点方面作一简要陈述。

#### 2.2.2 严格遵守医学伦理道德

在新药 II 期临床试验中,一个首要的问题是严格遵守临床试验的医学伦理道德。体现在以下几个方面:其一,研究者应首先向拟开展临床试验研究所在单位有资质的伦理委员会提出申请,得到正式批准后,方可开展临床试验研究。其二,必须让受试对象清楚地知道他们将参与一个什么样的临床试验,在这个试验中他们将获得哪些利益、将会面临哪些风险;一旦出现了风险,他们将获得什么样的补偿。其三,不仅受试对象要在知情同意书上签字,而且,开展临床试验的负责人也应该在知情同意书上签字。

#### 2.2.3 正确把握三要素

##### 2.2.3.1 受试对象

(1)种类的确定,应选择与此新药有适应证的某病患者为受试对象,而不是健康志愿者。

(2)质量标准的制订,一般来说,质量标准包括五个方面,即受试对象的纳入标准、排除标准、中止标准、终止标准和剔除标准。应结合所研究的疾病特点,从系统全面且具有可操作性的角度考量,仔细制订出称职的前述提及的五个质量标准。

值得注意的是:在新药 II 期临床试验中,为了使新药能够适应临床应用,对受试对象限制的条件也就应该放宽一些,如年龄通常为 18~60 岁;相对于新药 I 期临床试验中的受试对象,在其他很多方面的条件也都宽松多了。

(3)样本含量的确定。确定新药 II 期临床试验所需要的样本含量的依据有两个方面:其一,我国有关的政策法规和指导原则;其二,根据拟采用的设计类型、比较类型和主要评价指标的情况,并依据相应的计算公式或统计软件计算出来。

具体操作时可以这样做:在计算的样本含量  $n_1$  和国家规定的参考数量  $n_2$  之间,取其较大者。另

外,还应将预期的脱落率考虑在内。假定  $m = \max(n_1, n_2)$ , 且脱落率为 20%, 则最终的样本含量为:  $n = m / (1 - 0.2) = m / 0.8$ 。

### 2.2.3.2 影响因素

(1) 试验因素。一般来说, 新药 II 期临床试验中只考虑一个试验因素, 即药物种类, 其两个水平分别为新药与对照药。但若在新药 II a 期临床试验中, 设置新药的低、中、高三个剂量组, 再设置一个安慰剂对照组, 就属于一个试验因素, 即新药剂量, 其四个水平分别为零、低、中、高剂量。

(2) 重要的非试验因素。由于前已述及的原因(在新药 II 期临床试验中, 较大地放宽了受试对象的条件), 所以就引入了很多重要的非试验因素。例如多个临床试验中心、受试对象来自不同地区、患者所患疾病的严重程度和患病时间长短等。

### 2.2.3.3 评价指标

第一, 评价指标的确定。评价指标可分为“诊断性评价指标”“疗效性评价指标”和“安全性评价指标”三大类; 每一大类评价指标又可分为“主要指标”与“次要指标”。

第二, 评价指标的观测。如何观测每个评价指标, 何时观测评价指标的取值, 不同评价指标分别应该观测多少次, 如何确定观测指标的时间间隔等问题, 必须结合基本常识和专业知识, 慎重考虑、妥善安排。

第三, 评价指标观测的质量。评价指标观测的质量体现在以下几个方面: 观测时间点选择合适, 测定方法稳定、准确, 测定者责任心强、技术娴熟, 试验数据记录实时、精准。

## 2.2.4 严格遵守四原则

### 2.2.4.1 对照原则

在新药 II 期临床试验中, 若已知新药的疗效比安慰剂好, 则需要以某阳性药为对照药。这里所说的阳性药指在性能和功能上与新药最为接近, 且到目前为止是国内外已用于临床的现有药物中疗效最好的药物; 若尚不知新药的疗效是否比安慰剂好, 必须先开展新药 II a 期临床试验, 设置一个安慰剂对照组, 同时, 还设置几个不同剂量的新药组, 后者之间形成相互对照。待新药 II a 期临床试验结束并能确定一个合适的剂量后, 再开展新药 II b 期临床试验, 此时, 就应当设置阳性药为对照药。

### 2.2.4.2 随机原则

在新药 II 期临床试验中, 一般都要求采用随机化方法将全部受试对象均分到各组中去。随机化的方法很多, 如中央随机化法、区组随机化法和分层随机化法等。

### 2.2.4.3 重复原则

重复原则的具体遵守情况体现在有根据地估计样本含量上, 参见前面的“2.2.3 正确把握三要素”中的“样本含量的确定”, 此处从略。

### 2.2.4.4 均衡原则

在新药 II 期临床试验中, 严格遵守均衡原则的关键是要把握好以下两个环节的质量: 受试对象质量标准的制订, 找准找全并有效控制重要的非试验因素。

### 2.2.5 选定合适的设计类型

在新药 II 期临床试验中, 可以采用的设计类型比较多, 但最常用的设计类型为单因素两水平或多水平设计, 实际上采用的是“携带式多因素设计<sup>[13]</sup>”, 即以“单因素设计”为“骨架”, 同时记录众多的“协变量”的取值。真正体现这种设计类型的价值是在数据分析阶段, 根据不同的分析目的, 采用相应的多因素统计分析方法来分析数据。

### 2.2.6 选定合适的比较类型

通常情况下, 若希望对数据进行差异性分析, 是将对比组的统计量之差与 0 相比较, 此乃“一般差异性检验”; 而在新药 II 期和新药 III 期临床试验中, 根据具体情况和专业知识, 还可选择另外三种假设检验, 即“非劣效性检验”“优效性检验”和“等效性检验”。在这三种特殊的检验中, 是将对比组的统计量之差与非 0 数值(被称为界值)相比较。前述的所有四种假设检验被统称为“比较类型”。

### 2.2.7 制订并严格遵守标准操作规程

大多数新药 II 期临床试验都叫做“多中心、随机、双盲、XXX 对照的 II 期临床试验”, 其中, “多中心”就意味着此项临床试验将涉及“多个临床试验单位和很多临床试验研究者”。显然, “多中心”临床试验就对临床试验的质量提出了严峻的挑战。解决此难题的一个重要举措就是“制订并严格遵守标准操作规程”。

## 2.2.8 制订并严格遵守质量控制策略

在实施新药Ⅱ期临床试验的全过程中,有许多难以控制的影响因素(如来自环境和条件的变化、研究者和受试者心理变化等)会随机地出现,若不能及时发现并妥善处置,必然会影响临床试验结果的正确性。故必须制订并严格遵守质量控制策略,以便能在临床试验刚刚出现偏差时,就能实时精准地发现,并能以最合理的方式进行处置,使偏差降到最低限度。在分配受试对象时,恰当地采取双盲或三盲的做法;启用中心实验室测定主要的定量评价指标的数值,这些都是临床试验中质量控制策略的重要内容。

## 3 新药Ⅲ期临床试验设计之要览

### 3.1 新药Ⅲ期临床试验概述

新药Ⅲ期临床试验是评价药物有效性的确证性试验。其目的是基于新药Ⅱ期临床试验的结果,进一步验证药物对目标适应证的有效性和安全性,评价利益与风险之间的关系,最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。

### 3.2 新药Ⅲ期临床试验设计要点

新药Ⅲ期临床试验设计要点与“新药Ⅱ期临床试验设计要点”基本相同,此处不再赘述。所不同的是:样本含量需要增大。一般来说,若新药Ⅱ期临床试验中的样本含量平均为 240 例,那么新药Ⅲ期临床试验的样本含量大约是 480 例。

另外,基于新药Ⅱ期临床试验的结果和取得的经验,还应适当调整受试对象的质量标准(特别是纳入标准和排除标准);记录更为贴切的非试验因素的取值;适当扩大特殊受试人群和选择更合适的评价指标。从而验证药物的有效性和安全性,并为药品标识、药品说明书和医生处方提供初步证据。

## 4 新药Ⅳ期临床试验设计之要览

### 4.1 新药Ⅳ期临床试验概述

新药Ⅳ期临床试验属于新药上市后再评价的一种形式,它本身并非是一个真正意义上的“临床试验”,而属于“临床观察、总结、分析与评价”。其目的是考察在非严格监督的广泛使用(样本含量在 2 000 例及以上)条件下药物的疗效和不良反应,评价此药物在普通或特殊人群中使用的利益和风险关系,以及改进用药剂量等多项内容。

万方数据

由新药Ⅱ期和Ⅲ期临床试验的受试对象质量标准(特别是纳入标准和排除标准)可知,对受试对象的要求条件是比较严格的,就年龄范围来看,一般不包括幼儿和儿童,也未包括 70 岁以上的老人;就人群来看,一般不包括孕妇和其他特殊人群。但在药物上市后,其药物使用说明书上规定的人群常常会比新药Ⅱ期和Ⅲ期临床试验中规定的人群要宽泛一些。这说明新药Ⅳ期临床试验/观察试图通过扩大受试人群,对前期临床试验中未研究过的人群(如儿童和老年人)开展研究/观察,从而对上市前临床试验所得结果和结论的偏差进行校正,尤其是探讨和发现此药物的远期疗效和罕见不良反应,弥补先前临床试验缺乏的资料和信息,为临床合理用药提供依据。

### 4.2 新药Ⅳ期临床试验/观察设计要点

#### 4.2.1 手段为临床观察

新药上市后,一般来说,由临床医生判断患者是否使用此药物;但也不能排除患者及其家属的心理需求和所掌握的知识与信息对其影响。因此,新药Ⅳ期临床试验/观察的手段是临床观察,而不是临床试验。也就是说,研究者无法采取“随机、对照、双盲”等技术手段来实施真正意义上的临床试验,只能被动地观察服用此药物的患者所产生的效应。

#### 4.2.2 观察和记录的内容

在临床上,患者是否服用拟考察的新药取决于非常多的因素。在服用此药的患者中,还需要考虑的影响因素也是不计其数的。其中,最主要的有服用此药的剂量和持续时间、合并用药的情况及持续时间、患者同时患病的种类和严重程度以及持续时间、患者的生活习惯和方式、患者的身体和心理基本素质以及睡眠质量等。当然,还有很多反映患者人口学特征的变量、标志人体健康状况的各项身体检查指标等,还有一些与遗传有关的因素。

#### 4.2.3 携带式多因素设计类型

综上所述,在进行新药Ⅳ期临床试验/观察过程中,不可避免地会涉及到多个影响因素,应尽可能做到“找准找全”,并将它们在各患者身上的取值准确地记录下来,这就是所谓的“携带式多因素设计类型”。其目的在于:通过对大样本和多因素的观察和研究,再通过科学严谨的统计分析,剥离出其他因素的影响后,呈现出此新药的“真实疗效”和“净不良反应”。

## 参考文献

- [1] 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: 1-134.
- [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: 5-230.
- [3] 赵香兰. 临床药代动力学基础与应用[M]. 河南: 郑州大学出版社, 2002: 3-332.
- [4] Rowland M, Tozer TN. 临床药代动力学与药效动力学[M]. 4版. 陈东生, 黄璞, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 31-200.
- [5] 吕秋军. 新药药理学研究方法[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007: 366-624.
- [6] 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(1)——受试对象[J]. 四川精神卫生, 2016, 29(3): 197-201.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 胡良平. 科研设计与统计分析[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 129-264.

(收稿日期:2017-08-13)

(本文编辑:吴俊林)