



药物流行病学研究方法——实验研究和临床试验(续):新药临床试验

郑国民(上海新兴医药股份有限公司,上海 200135)

中图分类号:R181.3⁺5

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2004)05-0313-06

临床试验的基本特点为试验和观察的对象首先是人,这样就难免既涉及生物性又涉及心理与社会性,非常复杂。在考虑科学性和可行性时,又难免涉及伦理和法律问题。新药的临床试验是以人体为样本,研究受试药物产生的临床效果、药理学和/或药效学效应以及不良反应,同时还包括药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄等一系列实验性研究,目的是对新药的有效性和安全性作出评价。

新药临床试验的重要性:如今临床试验在新药开发中所占的地位已变得特别重要,并已成为发展国民经济和社会福利的重要课题。这已经成为全世界的共识。20世纪就是药物大发展的时期,各类新药层出不穷,每当发现一个有突破性的化学实体,就会开发出一系列新药。诸如20世纪30年代的青霉素等抗生素,60年代的 β -受体阻断药,70年代的钙通道阻滞药,80年代的血管紧张素转化酶抑制剂,90年代的新型大环内酯类抗生素等,在防治疾病,保障人们身体健康方面发挥了重要作用,同时也为制造和研究这些药物的企业和部门获得了巨大的经济效益。特别是近20年来,全球医药市场的竞争越来越依赖于新药的开发,对临床试验的要求也更加严格。世界卫生组织(WHO)、国际协调组织(ICH)、国际制药业统计学家协会(PSI),该协会编制了《标准操作规程指南》(G SOP)在这方面有着不可忽视的影响力,他们的一系列文件对制药业与国际接轨起着指导作用。激烈竞争的另一表现是新药开发的投入增大。大制药公司之所以能保持高达15%~20%的年增长率(如辉瑞),主要是由于不断开发新药,并成功地上市。为保持增长势头,不断地投入大比例资金用于新药开发。2000年,辉瑞在研发上花费了44亿美元,占总产值(240亿)的18%。相比之下,韩国企业的研发投入平均为7%,而国内不到3%。一般在跨国制药公司中研发人员占员工总数的1/4,而我国则不到1/10。另一方面,高新技术(基因工程、药物设计、计算机模拟的高通量筛选等)的采用,给制药业带来了空前的活力和商机。

但是,采用任何技术开发出来的新药,要获准投产、上市,都必须经过符合规范的临床试验。在美国现有800种生物技术产品正处在临床试验阶段,已完成试验等待FDA批准上市的药约有30种。

新药临床试验的实施:根据我国2003年修订并正式实施的《药物临床试验质量管理规范》(GCP)和国际规范(如前文提到的GSOP和国际协调组织所制定的一系列文件)并参考一份新药临床试验标准操作规程的实例^[1]来设计和实施。临床试验设计的内容和注意事项有:设立伦理委员会、受试者入选标准、签署知情同意书、贯彻随机原则的具体方法、设盲与盲底管理、出现意外情况时的对策、疗效指标、随访计划、不良事件的定义和处理程序、病例报告表(CRF)的设计填写与管理、数据库的设计、数据的录入和核对、监察员的职责、期中分析的解盲程序、统计分析计划等。

参加临床试验的单位和人员的选定:应选择国家食品药品监督管理局指定的药物临床研究基地(含所属专业),个别不属于药物临床研究基地,又需要入选者,则需写专门报告和填写申请表,阐明理由上报。临床试验负责人员应具备副主任医师(包括相当职称)以上职称,并对新药研究和某病诊治有一定造诣、经过GCP培训和熟悉GCP内容者;一般试验人员应为主治医师或具有2年以上临床试验经验的住院医师。监察员应具备大专以上学历,有3~5年临床医药实践经验,经过GCP培训并有一定攻关能力者。

试验项目概述:包括项目名称、题目、立题理由、试验目的和目标。

临床试验方案、病例报告表等设计和实施方法:申办者与临床试验负责单位的试验负责人及生物医学统计专家,共同制定或修改已申报的临床试验方案,并经过临床试验多中心协作会讨论、修改后确定,再送临床试验负责单位伦理委员会审批。临床试验方案和实施的主要内容包括以下几个方面。

1 临床试验的分期

临床试验一共分成四个阶段(即四期),前三期为新药上市前的临床试验,第四期为上市后的临床试验。

1.1 I期临床试验(Phase I Clinical Trail) 是新药进行人体试验的起始期。以20~30名健康志愿者为主要受试对象,进行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。

应用于人体的剂量是根据动物实验资料加以推算的,如采用对药物最敏感动物的LD₅₀的1/600或最大耐受量的1/60,在初始与最大剂量之间需设计适当的计量级别,逐步递增。因为I期临床试验时新药刚用于人体,有一定的风险,因此必须在有条件、有经验的临床药理基地医院内进行,观察应十分谨慎,记录要如实完整。

I期临床试验受试者的选择:根据被研究药物的性质确定入选标准和排除标准。另外,受试者入选时需进行一般体检、三大常规、血象、肝肾功能、心电图等项检查,一切正常方能入选为受试者,并签署知情同意书。每组10名受试者每天上下午由研究者亲自给药,并记录受试者用药后的反应或相关检查。服用药物剂量由低到高,一组受试者服满疗程再进行下一个剂量(有的试验药物一个受试者只接受一个剂量试验),服药结束后进行有关项目检查,最后总结分析时,提出药物最大耐受剂量和安全性评价。

1.2 II期临床试验(Phase II Clinical Trail) 是以新药预期应用的患病人群样本为对象,初步评价治疗作用的阶段。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。通常应该与标准疗法进行比较,使用安慰剂必须以不损害受试对象健康为前提。试验组不低于100例,参照临床前试验和I期临床试验的实际情况制定药物的剂量研究方案。该期的试验设计和实施必须结合现实条件,符合临床和统计学要求,保证样本的代表性、设计的合理性和结果的可重复性,为大规模临床试验提供最佳基础。现举例说明II期临床试验进行的方法:以口服酪酸梭菌活菌为例,它是采用多中心随机双模拟平行对照试验。220例病人分5个中心,每个中心22对(44例),由统计学者将44例受试者的序号随机分成2组(随机和设盲的方法参见‘临

床试验的设计和应遵循的原则’一文),A组为试验组,服试验药,B组服对照药,各患者所用药物分别逐例进行包装、编码。具体做法是,属A组者,服酪酸梭菌活菌散剂I号+米雅(模拟)II号片;属B组者,服米雅片I号+酪酸梭菌活菌(模拟)II号散剂。包装外面只标明编码,不得注明组别是A或B。然后按编码将分装好的药物发往各试验中心。要做到受试者所用药物的外观、用量、用法完全一致,使研究者和受试者都不知道具体患者的组别。盲底装入信封,封口处盖章,封皮写明“设盲编码和临床试验应急信件”,由药品临床研究基地专人保存,以便遇紧急事件必须破盲时应用。

各中心应在同一时间内开展临床试验;各中心选择受试者的入选标准和排除标准要统一,并让患者签署知情同意书,把患者的就诊日期、有关发病情况和各项检查等内容,用钢笔或圆珠笔写在CRF上并签名,填写时发现有误,不得在原处涂改或刮除,应在原字上轻轻划杠,在其旁写上新字,并签名和证明日期。另外,研究者根据所分得的设盲编码给患者开药。一个中心可由若干医师分担研究任务,将编码按序分给各人,每人约10个号。研究者应叮嘱患者,每天应按时按量服药并填写患者自填表(记录用药情况、疗效和不良事件等)。急性腹泻患者每3d复诊1次,慢性腹泻患者每周复诊1次,以了解药物疗效和不良反应。治疗结束后进行有关项目复查,填写CRF,评定疗效、不良事件及处理结果,最后将CRF交本中心研究负责人审阅签字。CRF一式三份,其中一份交申办者,另两份由中心的药品临床研究基地和负责科室分别保存。II期临床试验患者(受试者)的选择标准如下(口服酪酸梭菌试验为例):

急性腹泻入选标准:①发病在24h内的急性腹泻患者;②排便次数每天3次以上,多呈黄水样便或稀糊便,可带泡沫或少量粘液、脓血,可伴有腹痛、食欲不振、恶心、呕吐等症状;③体温 $<38^{\circ}\text{C}$;④血常规白细胞计数 $<15.0 \times 10^9/\text{L}$;⑤高倍显微镜下大便常规白细胞计数 <15 ;⑥就诊前12h未服抗腹泻药、抗生素及其它肠道微生态制剂。

慢性腹泻(含迁延性腹泻)患者入选标准:①腹泻病程 >2 周~2月以上;②排便次数每天3次以上,大便不成形、糊状、稀糊状(按Britol分类为5~7型),可带泡沫、粘液,可伴有腹痛、腹部不适、腹胀、排便不畅感等症状;③高倍显微镜下大便常规白细胞计数 <15 ;④3个月内钡灌肠或肠镜检查排除肿瘤、炎性肠病、肠结核等;⑤入选前3d停用止泻药、抗生素及其它肠道微生态制剂。

排除标准:试验前30d内进行过外科腹部手术而引起并发症;患肠炎以外的其他疾病并正在接受药物治疗,且有可能影响试验药物观察者;胰腺功能不全所致消化不良;结肠器质性疾病(如溃疡性结肠炎等)和小肠疾病(如克罗恩病等);晚期肿瘤;严重心、肝、肾功能不全者;妊娠、哺乳期妇女;对微生物生态制剂有过敏史;无能力表达主述者(如精神病患者);体温超过39℃或有中毒症状者。

1.3 III期临床试验(Phase III Clinical Trail) 为扩大的多中心临床试验,是治疗作用确证阶段。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。

试验的设计是采用多中心开放随机对照试验,随机分组方法和药物编码方法与II期临床试验类似,通过增加样本量(试验组病例不少于300例和对照100例)并根据试验目的的调整选择受试者标准,适当扩大特殊受试人群,及更为丰富的观察项目或指标等措施,进一步考察不同对象所需剂量及依从性。III期临床试验的条件应尽可能接近该药的正常使用条件,试验药要经中国药品生物制品检定所检定合格,供药时,标明药物系专供临床试验用。

1.4 IV期临床试验 是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。新药IV期临床试验是新药临床试验的一个重要组成部分,是上市前新药I、II、III期试验的补充和延续。它可以验证上市前的结果,还可对上市前临床试验的偏差进行纠正,更重要的是可以弥补上市前临床试验缺乏的资料和信息,为临床合理用药提供依据。IV期临床试验的主要特点是:①已在临床广泛应用的新药进行社会性考察和评价,包括试生产药品的疗效、不良反应和适应证,尤其考察新药在长期使用中的效果,以发现新的用途及大面积推广后出现的不良反应。研究表明,新药在上市后头几年是药品不良反应发生最频繁的时期,因而也是药品不良反应最佳观察期。随着药品上市时间的推移,一些迟发的或罕见的不良反应也会逐渐暴露出来。所以,药品上市后不良反应的监测,除了利用专门的监测体系和方法外,IV期临床试验也是一种重要的监测手段和技术方法,因此有时IV期临床试验成为上市后监测的代名词。②IV期临床试验更贴近临床或现实的设计,一般可不设对照组,但应在多家医院进行,通过扩大受试人数和人群(一般要求的病

例数为上市前临床试验病例数的5~8倍,通常不少于2000例),延长试验期限或新拟观察指标等方式,在较为现实的临床背景下,对新药进行再评价。③IV期临床试验注重对特殊人群(如老人、儿童、孕妇、肝肾功能不全者)及临床药物相互作用的研究。④在IV期临床评价方法方面,除了临床试验外还可以采用流行病学方法。

2 疗效评价

疗效评价指标:对疗效评价指标的选择,首先要考虑其临床重要性,其次是具有明确的标准,能够客观地、准确易行地进行判断,并应符合下列要求:①特异性。观察指标应具有相对高的特异性。如血液中甲胎蛋白的检测可以作为早期诊断肝癌的指标。②时间界限。观察指标应有明确的时间界限,如进行尿液中蛋白的检测,规定标本应收集晨起中段尿。③可测量性。一般认为,定量指标优于定性指标,对于定性指标也应尽可能地量化。例如对疼痛的测量,可用一根100mm的线段表示疼痛的感觉,左端表示完全不痛,右端表示严重疼痛,让患者将自己的感觉划在线段上,然后用尺测量距离,以表示疼痛程度。或者用疼痛出现频率表示,如无痛、很少痛、偶尔痛、经常痛等。④可重复性。观察指标必须能够重复出现,而不是偶然现象。

根据不同的治疗目的,实验室检查结果、症状、体征、病残、死亡、缓解、复发等都可以作为临床试验疗效和结果的评定指标。其中实验室检查指标易于标准化,可进行质量控制,但要注意实验室指标的改善是否真正代表了研究对象的得益。死亡和生存是研究对象疗效的硬指标,其临床意义不言自明,但无法作为良性疾病的疗效指标,它往往不够敏感,同时受到其他死亡原因的影响。高血压病人脑卒中的发生就受到血压以外多种因素的影响,因此要考核抗高血压药物对脑卒中发生作用大小,所需临床试验的人数多、时间长、耗资大。一些作者试图用其他结果作为“间接指标(surrogate)”来间接推断抗高血压药物治疗对脑卒中发生率的影响,“左心室肥厚”就是这样一个间接指标。不少临床对照试验显示,某些抗高血压药物(如钙拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂)能够使高血压患者已经发生的左心室肥厚得以逆转,认为可以代表这些药物对高血压患者的有益作用。其依据是,既往的研究已经证实左心室肥厚是心血管疾病患者将来发生心肌梗死或心源性死亡的独立危险因素。但是间接指标毕竟不能完全代替直接指标,目前正在进行的一些大规模、多中心临床试验已考虑这些新的抗高血压药物是否的确能

减少高血压病人远期心脑血管事件的发生率。

在抗高血压药物的临床考核中,患者用药几周后血压下降只能说明药物短期的降压效果,半年至1年期的治疗可以评定较长期用药能否维持降压效果。另外在考虑疗效评价指标时,有效并不证明患者在健康方面就获得益处。例如单纯降压效果并未提供抗高血压药物的治疗使病人在健康方面得益。近年来进行的一些大规模、多中心随机对照试验以脑卒中为评定指标,证明利尿剂或 β -受体阻滞剂治疗轻中度高血压患者,在降血压同时可显著降低心脑血管事件(脑卒中和心肌梗死)的发生率,从而证明两类抗高血压药对轻中度高血压患者健康的有益作用。

患者是否从药物治疗中获益,除了死亡和严重并发症这样一些硬指标外,临床症状和体征是否得到改善也十分重要。近年来,在一些慢性病的药物治疗疗效评定中,已采用生活质量作为疗效考核的重要指标。

作为良性疾病的疗效指标,大多采用症状、体征和实验室检查,项目应定量化或半定量化;疗效判定标准有痊愈、显效、进步、无效等几个等级,一般痊愈加显效计为有效。

3 安全性评价

药品上市前临床研究中出现不良事件的特点和定义:①在新药临床研究期间,用药单一,用于特定人群,针对唯一适应证,因此出现的不良事件较好归因;②定义有所不同,上市前新药研究,由于其用药剂量、疗效等均未完全确定,因此任何剂量下出现的与药物有关的、有害的且非期望的反应都应当视为药物不良反应,这与上市后的药物不良反应的定义(WHO定义)有一定差异;③上市前ADR、ADE报告均来自有目的的前瞻性临床研究,这使得这一ADR、ADE关联性评价较上市后易于判断;④上市前临床研究样本量较小,患者受试范围较窄,观察期有限,因此一些发生率较低或迟发的不良反应不易被观察到;⑤上市前临床试验中更强调对个例严重且非预期不良反应的快速报告和评价。

3.1 有关名词解释 下面就几个重要概念重新作些解释:①药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)。WHO定义为:合格的药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或者意外的有害反应;GCP中则定义为:在按规定剂量正常应用药品的过程中产生的有害而非期望的、与药品应用有因果关系的反应。在一种新药或药品新用途的临床试验中,其治疗剂量尚未确定时,无论剂量大小,用药后

所有有害而非期望的与药品应用有因果关系的反应均应视为药物不良反应;②非预期不良反应(unanticipated adverse reaction, UAR)。指性质和严重程度与文献记载或上市批文不一致、或者根据药物特性预料不到的不良反应;③不良事件(adverse event)。WHO定义为:在治疗过程中发生的任何意外的有害的反应,其与用药间的必然因果关系尚待确定;GCP定义为:患者或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件,但不一定与治疗有因果关系;④严重药物不良反应/严重药物不良事件(serious adverse drug reaction/event, SADR/SADE)。WHO定义为:指与死亡、需住院诊治、延长住院时间、持久或显著性残疾或失能、威胁生命等相关联的事件。GCP定义为: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。ICH定义为:指在任何剂量时发生的导致死亡、危及生命、需住院或延长住院时间、导致持久的或严重的残疾或功能不全、先天异常或出生缺陷事件。

任何临床试验开始之前,申办者和研究者应制定本本次临床试验中关于不良反应事件的记录和严重不良反应事件报告的标准操作程序(SOP)。其中至少应包括:有关术语定义(如不良反应事件、严重不良事件等)、不良事件的记录要求和快速报告的标准。

3.2 安全性评价实施 在临床试验中,研究者发现任何一件不良事件后,不管是否与试验用药有关,研究者均应在原始纪录中记录该不良事件,并抄至病例报告中。不良事件的记录至少应包括:①不良事件所有相关症状的描述;②不良事件发生的时间和持续的时间;③不良事件的严重程度及发生频度;④因不良事件所做的检查和治疗;⑤研究者判断不良事件是否与应用试验药物有关。不良事件应予追踪观察,其随访情况、不良事件的变化情况等,均应记录在原始文件中,包括实验室检查通知单(如X线检查、心电图等)和检查结果报告单。下面介绍口服酪酸梭菌活菌散剂临床试验中安全性评价的做法:

3.2.1 不良事件的定义 自患者签署知情同意书并入选试验开始至最后一次随访之间,发生的任何不利医疗事件,无论与试验药物是否有因果关系,均判定为不良事件。

3.2.2 临床不良事件的观察与评估 通过患者自发报告或医师直接观察的不良事件评价临床安全性。另外,在每次随诊时,将通过非诱导的方式询问患者有关不良事件情况,或进行检验时发现。

3.2.3 实验室安全评估 用下列实验室指标进行评估:①血常规(红细胞计数、血红蛋白、白细胞计数及分类、血小板计数);②尿常规;③肝、肾功能(ALT、AST、总胆红素、尿素);④实验室检查将在各研究医院进行,任何超过正常值范围的数值都将提请研究医师注意是否有临床意义。如果异常发生在用药后不同阶段,记入不良事件表并判断与本试验药物的关系。

3.2.4 不良事件的记录 试验期间应如实填写不良事件记录表。记录不良事件的发生时间、严重程度、持续时间、采取的措施和转归。不良事件应记录在指定的 CRF 不良事件表中。

3.2.5 不良事件严重程度的判定标准 在填写 CRF 的不良事件表时,研究者将使用轻度、中度、重度来描述不良事件的强度。为统一标准,不良事件强度的分级如下:①轻度:不影响受试者的正常功能;②中度:一定程度上影响受试者的正常功能;③重度:明显影响受试者的正常功能。注意区别不良事件的严重程度和强度。重度用来描述强度不一定是严重不良事件(SAE)。例如头痛可能在强度上表现为重度,但不能列入 SAE,除非它符合前述 SAE 标准。

3.2.6 不良事件与试验药物关系的判断标准 研究者应对不良事件和研究药物以及合并药物之间可能存在的关联作出评估,参照以下分类标准评定:①肯定有关:反应出现符合用药后合理的时间顺序,反映符合所疑药物已知的反应类型;停药后改善,重复给药再出现该反应。②可能有关:反应出现符合用药后合理的时间顺序,反应符合所疑药物已知的反应类型;患者的临床状态或其他治疗方式也有可能产生该反应。③可能无关:反应出现不太符合用药后合理的时间顺序,反应不太符合所疑药物已知的反应类型;患者的临床状态或其他的治疗方式可能产生该反应。④无关:反应出现不符合用药后合理的时间顺序,反应有符合非试验药物已知的反应类型;患者的临床状态或其他的治疗方式可能产生该反应,疾病症状改善或停止其他治疗方式反应消除,重复使用其他治疗方式反应出现。⑤无法评定:反应出现与用药后的时间顺序无明确关系,与该药品已知的反应类型相似,同时使用的其他药物也可能引起相同的反应。将肯定有关、可能有关和无法评定合并计算不良反应发生率。

3.2.7 SAE 标准的规定 符合下面一条或以上标准时归为 SAE:死亡、有生命危险(如:有马上死亡的危险)、导致住院治疗或住院时间延长、永久或严重致残、先天畸形缺陷。有些还没有导致死亡、生命

危险或需住院的医疗事件,经过适当的医学判断,认为其可能对患者或受试者造成危害或需药物或外科手术以避免上述情况发生时,也应视为 SAE。

SAE 记录与报告临床试验过程中的任何 SAE,必须立即报告本单位和主要研究单位,并在 24h 内报告国家食品药品监督管理局药品安全监管司。同时,研究者必须填写 SAE 表,记录 SAE 的发生时间、严重程度、持续时间、采取的措施和转归。

监查员进行访视和检查:在试验进行过程中,要求参加试验的全体人员切实按照实验方案严格执行,以保证试验的客观性和一致性。要做到这一点,单纯靠参加者的主观努力还是不够的,还要有专门的人员(也就是 GCP 中要求的监查员,monitor)对试验的规范、统一进行监督,对临床方案执行的严谨程度、病例报告表填写的规范程度等提出意见。

申办者指派的监查员应经常深入各试验单位进行监查,并经常保持电话联系。监查的内容主要是:研究者是否按照入选标准入选受试者;受试者是否均签署了知情同意书;规定的各项检查是否都按要求做了;受试者是否按规定服药;各项检查治疗后是否已复查;有不良事件是否进行了处理和追踪;各种表格、记录是否及时地填写;有错误处是否及时进行了更正、签字和注明日期等等。检查后填写监查报告表并向申办者报告。

4 临床试验总结工作

4.1 数据统计分析 由统计学家采用国际通用统计软件 SAS 对患者的一般资料(性别、年龄、病程等)、药物疗效、安全性评价(体重、体温、呼吸、脉搏、三大常规、血象、肝肾功能等)、不良事件等数据,采用方差分析、独立 t 检验、配对 t 检验、卡方检验或精确概率法等方法,进行治疗前后和/或组间比较,然后写出统计分析报告。若为双盲试验,应在写出统计分析报告后再揭盲。在报告正式发送之前,须经另一位统计学家审阅认可。该报告除有统计学家签字外,还必须有监查员和数据管理的负责人签字并归档保存。

4.2 临床试验总结提纲 由申办者和研究者共同草拟,主要内容有一般资料、入选标准、排除标准、剔除标准、疗效判定标准、药物疗效、安全性、不良事件、结论、典型病例等。由临床试验员负责单位(组长)按总结提纲写出本单位书面总结,其他试验单位再按此统一格式,分别写出各自的临床试验总结,最后汇总。重点是对药物疗效和不良事件做出公正、客观的评价与结论。为下一期临床试验或药物上市提供可靠的科学依据。

4.3 临床试验总结会 参加人员为各中心的负责人、申办者、生物统计学家等,主要内容有:①讨论和修改临床试验总结,计划下一期临床试验(Ⅱ或Ⅲ期临床试验),或作最终总结。②打印定稿的临床试验总结(含各试验单位总结),由各试验单位在申报资料首页封面上盖章或试验负责人签名。③申办者与各试验单位进行临床试验经费结算。④商议新

药申请证书或生产的有关事宜。⑤申办者应保存临床试验资料至新药被批准上市后5年。

参考文献:

- [1] 崔云龙,等.一份参照国际规范制定的新药临床试验标准操作规程(SOP).中国新药杂志,2003,2:119.

收稿日期:2004-08-22

药物流行病学研究方法——实验研究和临床试验(续):新药临床试验试题

- 根据本文,每当发现有一个突破性的化学实体,就会开发出一系列新药,其中 β -受体阻断剂和钙通道阻滞剂是分别是在哪个年代开发的?
 - 30、40年代
 - 40、50年代
 - 50、60年代
 - 60、70年代
 - 70、80年代
- 新型大环内酯类抗生素是什么年代开发的?
 - 50年代
 - 60年代
 - 70年代
 - 80年代
 - 90年代
- 根据本文,国际制药业统计学家协会的缩写是
 - WHO
 - ICH
 - PSI
 - IMS
 - GMP
- 根据本文,大型制药企业由于不断开发新药,才保持了多大的年增长率
 - 5~8%
 - 8~10%
 - 10~15%
 - 15~20%
 - 20~25%
- 中韩两国制药业用于开发的投入分别是
 - 3%、7%
 - 3%、8%
 - 4%、7%
 - 4%、8%
 - 5%、10%
- 临床试验项目概述应包括
 - 项目名称、题目、立题理由、试验目的和目标
 - 项目名称、试验目的和目标、立题理由、预期结果
 - 项目名称、试验目的和目标、立题理由、试验路线
 - 项目名称、题目、立题理由、试验路线
 - 项目名称、题目、立题理由、预期结果
- 称为SAE者应符合以下任一条件(多选)
 - 有马上死亡的危险
 - 导致永久性残疾
 - 导致先天性缺陷
 - 导致住院治疗
 - 导致住院时间延长
- 临床试验分为
 - I、II期
 - I、II、III期
 - I、II、III、IV期
 - I、II、III、IV、V期
 - I、II、III、VI期
- I期临床试验是
 - 观察人体对新药的耐受程度和药物代谢动力学,为制定给药方案提供依据
 - 在随机盲法对照临床试验的条件下,考察药物的有效性及安全性,推荐临床给药方案
 - 为扩大的多中心临床试验,进一步验证药物对目标适应证患者治疗作用和安全性
 - 考察在广泛使用条件下的药物疗效和不良反应
 - 考察新药的成瘾性
- II期临床试验是
 - 观察人体对新药的耐受程度和药物代谢动力学,为制定给药方案提供依据
 - 在随机盲法对照临床试验的条件下,考察药物的有效性及安全性,推荐临床给药方案