

· 述 评 ·

必须按国家药品临床试验规范进行 内分泌药物的多中心临床研究

史轶蘩

编者按《中华内分泌代谢杂志》今年第 3 期刊载了史轶蘩教授的“必须按国家药品临床试验规范进行内分泌药物的多中心临床研究”一文,对提高我国临床研究的水平很有帮助。该文虽为针对内分泌药物的临床研究而言,但其所提出的原则、方法、要求也适用于中西医结合的临床研究。现征得作者及原刊登杂志社的同意,特转载于此,供读者参阅,冀其对提高我国中西医结合临床研究水平有所裨益。

内分泌药物的多中心临床药理试验是由多个研究单位按同一个科学的试验方案同时进行的临床试验,其目的是评价此药物的疗效及安全性,为医药领导部门作决策提供资料依据,为各级医师用药提供指导性意见。进行多中心试验在各方面的要求及其组织实施则更为复杂,必须严格遵照我国的药物临床试验管理规范,要做到科学性、符合伦理和合法性。

首先,要自始至终保持科学性,即保证临床试验过程规范可靠,资料完整、精确和结果客观、可信。

临床试验方案的设计必须合理,既要符合专业要求及统计学原则,又切实可行。具体包括(1)受试对象应具有代表性。受试对象能代表该药将来用于治疗的病人群体的总体情况,包括性别、年龄、病史长短、病情轻重和伴有疾病的情况等;试验设计应以最小受试者样本数、同时又能获得正确的统计学结论为宜,最好请统计学专家参与设计。(2)试验的随机性。使每个试验对象在接受处理(用药、化验、分组、抽样等)时都应机会均等,以减少主观因素的干扰。随机不是随意,由研究人员按 1、3、5...入 A 组,2、4、6...入 B 组的分配方法不能算是随机化。同时,根据临床试验的要求,必要时应分层随机,即将一些主要的易控因素,如性别、病程、病情、并发症等也均衡地分配到各组中。(3)对照试验。除了药物因素外,对照组的所有条件应与试验组完全一致。阴性对照(安慰剂)组可控制试验过程中各种条件,包括环境和心理改变的影响。为了使对照组在试验期间也得到应有的治疗,目前更主张用阳性对照药,在挑选阳性对照药时,最好能使用药物作用机制相近的药物,如试验和阳性对照组均为刺激胰岛 β 细

胞分泌胰岛素的磺脲类药物。(4)评估疗效的指标能反映控制该疾病的基本要求。如本期(按指《中华内分泌代谢杂志》2001 年第 17 卷第 3 期,下同)控释格列吡嗪治疗 2 型糖尿病一文,为证明每日口服 1 次控释格列吡嗪后,在稳定的血药浓度下,能否降低每日升高的三餐后血糖水平,而比较了其与格列齐特的全日血糖谱,受试者在测血糖谱的那天服用统一的标准食谱,从而证明了此药的疗效。(5)双盲法试验。试验中参加工作的医务人员及受试者在揭盲前均不知道受试前和受试时接受的药物是试验药还是对照药。如在减肥药奥利司他临床试验过程中,安慰剂组由于也进行饮食指导及增加体育活动,在半年后体重减轻也有达 4~4.5kg 者,连医生也猜想他们服的是治疗药,甚至安慰剂组受试者在仔细观察其大便后会认为有“油性便”(实际上仅在服试验药者方能出现)而向医生汇报,这说明设立双盲对照以减少主观印象与猜测的确是十分重要的。

多中心临床试验有一定的操作程序。主要研究者起草试验方案并征得申办者的同意。试验方案及其附件起草后要召集各中心的主要研究者共同讨论、修改并最后确定。各中心的研究负责人都必须参加此次会议,共同协商。试验一旦开始就不能改动试验方案。在临床试验开始前培训参加该实验的研究人员,详细交待细节,并建立适宜的管理办法以使各试验中心的研究者都遵从试验方案。必要时在临床试验进行的中期组织一次或数次研究者会议,讨论存在的问题并提出改进和补救的办法。同时评价方法应该标准化,试验中所采用的实验室和临床评价方法均应有质量控制标准,或将收集标本统一送至某一中心实验室测定。标本收集要按时、储存得当、并稳妥运送至中心实验室。如化验分散在各个中心进行,则所用的仪器设备、测定程序及所用的试剂盒应当是一致的,主要研究者

单位可送已知数值标本至各中心的实验室测试,以监察各中心测试操作结果是否一致。另外,各项化验最好由专人负责测定,均应按照标准操作规程(SOP)进行,并能提交每次化验测定的质量控制报告。如本期格列齐特治疗糖尿病微血管病变的临床实验均使用统一的仪器和试剂盒以测定血糖、HbA_{1c}及尿微量白蛋白,并发放统一的高、中、低三个质控标本以考核各中心测定结果的一致性。监查员对临床资料的收集和填写是否准确、可信和及时,不良事件是否按规定上报,中途退出试验的受试者是否已得到其退出前的各种临床和实验室资料等进行稽查,并注意保证随机双盲的执行。数据资料应由统计学者统一管理与分析。按统计学结果下结论,若 P 值未小于 0.05,即表明二组值差异无显著性,而不宜下“虽有下降但差值不明显”或“略下降但下降幅度很小”的结论。应由专人以相同的方法管理药品,包括分发、登记和储藏。受试者需作服药记录,这也是一个十分重要的环节。在临床多中心试验结束后,应由二人分别将临床试验结果输入计算机,再加以核对。然后召开盲态核查会议,以决定不完全符合设计方案及未按设计方案进行的病例是否应当剔除。最后再进行统计学处理,写出总结报告和各中心的分报告。

其次,除了试验上的科学性外,在伦理上必须与赫尔辛基宣言一致,即把受试者的安全放在第一位。确保负责研究的医生和其他参与临床试验研究人员符合相应资格。确保知情同意——向受试者及其家属提供详细的本试验的信息资料(包括药物性质,动物药理和毒理试验结果,人的药代动力学资料,已有的国内外临床资料,受试者可能遭受的风险和收益,所需的门诊、化验及其他检查的次数,可能的不良反应及处理办法等)。大多数国家都设有专门的伦理委员会审议试验方案、知情同意书及招聘受试者的广告等内容,以裁定该试验是否符合伦理要求及能否得出科学正确结论。

最后,应做到试验的合法性。即一切遵照中国医药监督管理局(SDA)颁布的法规行事。开始临床试验前应当得到 SDA 的批准件及将用于临床试验的试验药的三次质量检验报告。研究者及申办者应遵守协议按期完成临床试验。若遇到不良事件或严重不良事件,则由试验单位负责医疗,而申办者负责必要的补偿。

近十年来,大样本、前瞻性、多中心、随机、双盲、对照、平行、队列群组(cohort)、系列剂量、长疗程的药物

临床试验已成为按循证医学原则进行药物验证和研究的重要手段。如美国 1 型糖尿病并发症试验(DCCT)及英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)得出的结果已对提高广大医师关于糖尿病治疗的认识帮助很大,举世瞩目。同样是大型糖尿病治疗研究,二十世纪六十年代初的美国大学组糖尿病研究方案(UGDP),由于设计上的不够科学,得出甲磺丁脲会增加糖尿病心血管并发症的结论,也曾一度给临床医师带来不少困惑,增加了用口服降糖药治疗糖尿病的忧虑。随后,此结果受到糖尿病学界广泛的批评,主题是进入试验的病例未进行随机化,病人的依顺性及临床判断也有问题。对此,原设计及试验者,经过争论,反省了当时试验方案上的不足之处,对原试验的合理性自行提出质疑,挽回了部分影响。上世纪八十年代,历经十年的用甲磺丁脲治疗 IGT 病人的试验表明该药可降低心血管疾病的发病率。上世纪末,UKPDS 的 20 年试验结果公布于众,也进一步否定了 UGDP 的结论。

近年来,新的口服降血糖药及减肥药大量涌现。在我国,在中外各医药公司资助下,由国内著名教学医院牵头并各大医院合作进行的多中心药物试验研究担负着重要的使命,所得出的结论往往也能较客观地反映药物对中国人确切的药理作用及可能产生的不良反应。由于参与这些工作的单位和人员的权威性,其结论必定会对医药领导部门的决策和各级医师尤其是基层医师的用药思路产生巨大的影响。鉴于此,作药物多中心研究的各单位尤其是主要组织者应感到自己肩上责任的重大。特别是作一种刚上市或上市不久的新药、或与其他药物相对比的试验,由于人们对新药的感性认识尚不足,更应严格执行规定,得出科学的结论。内分泌代谢药物因要涉及到测定各种激素及代谢指标,尤其要注意某些代谢指标的变化规律和激素节律性及脉冲性分泌的特征,这些因素往往会干扰对结果的判断。至于目前许多医疗单位尚在进行的少量病例、单中心、开放式的药物试验,若以本单位证实药物作用、加强对新药的认识为目的,或作为多中心试验的预试验,当然无可厚非,但若作为论文发表、推广,恐已很难被医学界所普遍认可。值得注意的是,有极个别研究,由于某种原因,今天的结论是甲药最优,明天又言乙药更佳,使人无所适从,实不可取。我们内分泌学界也应避免这种倾向。

(原载于《中华内分泌代谢杂志》2001 年第 3 期)