



# 第十一讲

## 新药的临床研究与设计

基础医学院药理学系  
杨静 教授



# 目的要求

## 了解：

新药临床研究的目的是、意义及原则

新药临床研究的准备

如何科学严谨地进行临床医学的研究

## 熟悉与掌握：

新药的概念

新药临床试验的原理、步骤和方法

**GCP**的概念、内容及意义

# 第一节

## 新药临床研究的概念和意义



# 新药临床研究的概念和意义

❖概念：在人体（病人/健康志愿者）进行的药品系统性研究

❖目的：确定试验用新药的有效性和安全性

❖内容：临床试验（clinic trial）

生物等效性试验（bioequivalent test）

❖应遵循的原则

科学原则

伦理学原则

GCP（Good Clinic Practice）和相关法规

专业和统计学原则



# 临床试验的定义

## 《药物临床试验质量管理规范》

❖ 临床试验 (Clinical Trial) : 指任何在人体 (病人或健康志愿者) 进行药品的系统性研究, 以证实或揭示试验用药品的作用、不良反应/或试验用药品的吸收、分布、代谢和排泄, 目的是确定试验用药品的疗效与安全性。

❖ 注: 是ICH (International Conference of Harmonization) GCP的定义的译文。



# 临床试验的定义

Stuart J. Pocock: <CLINICAL TRIALS>

❖ Any form of planned experiment which involves patients and is designed to elucidate the most appropriate treatment of future patients with a given medical condition.



# 临床试验的定义

Lawrence M. Friedman:

<Fundamentals of Clinical trials>

❖ A clinical trial is defined as a prospective study comparing the effect and value of (s) against a control in human beings.



# 第二节

## 新药的临床试验设计





# 临床试验前准备的要点

充分的科学依据

试验用药品的准备和提供

试验机构的要求（设施设备、人员）



# 新药的临床试验设计

## 实施新药临床试验的必备条件(1)

- ❖ 获得SFDA审批的新药临床试验批准件
- ❖ 符合规范的药检报告
- ❖ 内容齐备的研究者手册
- ❖ 具有资格的药物临床研究机构
- ❖ 合格的研究人员



# 新药的临床试验设计

## 实施新药临床试验的必备条件(2)

- ❖ 规范化设计的新药临床试验方案
- ❖ 制定可操作的SOP
- ❖ 研究者对试验药物研究背景的了解
- ❖ 研究者对SFDA批准件的审批结论的理解
- ❖ 符合规范药检报告的要求



# 新药的临床试验设计

## 临床试验受试者权益的保障

- ❖ 知情同意书 ( Informed Consent Form )
- ❖ 伦理委员会 ( Ethics Committee )

## 知情同意

- ❖ 知情同意 ( Informed Consent ) : 指向受试者告知一项试验的各个方面情况后, 受试者自愿确认其同意参加该项临床试验的过程, 须以签名和注明日期的知情同意书作为文件证明。



# 新药的临床试验设计

## 试验是否需要征得病人的同意

### 赫尔辛基宣言

- 医师应当得到研究对象自愿地申明同意，最好是书面的。
- 如果医师认为有必要不征求病人同意，则在试验方案中应当写明其理由。
- 美国：法律规定必须取得病人的书面同意并知情。
- 英国：医学会建议，要取得病人同意，实际上由地方伦理委员会决定。
- 法国：一般不要求取得同意，特别是癌症。
- 德国：每个试验都要经过律师审查。



# 新药的临床试验设计

## 知情同意书 (Informed Consent Form)

❖ 是每位受试者表示自愿参加某一试验的文件证明。研究者须向受试者说明试验性质、试验目的、可能的受益和危险、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。

❖ 语言要通俗，对于不良反应要充分说明。



# 新药的临床试验设计

## 伦理委员会 (Ethics Committee)


- ❖ 由医学专业人员、法律专家及非医务人员组成的独立组织。
- ❖ 其职责为核查临床试验方案及附件是否合乎道德，并为之提供公众保证，确保受试者的安全、健康和权益受到保护。
- ❖ 该委员会的组成和一切活动不应受临床试验组织和实施者的干扰或影响。




# 新药的临床试验设计

## 伦理委员会 (Ethics Committee)

临床试验开始前，试验方案需经伦理委员会审议同意并签署批准意见后方可实施。



在试验进行期间，试验方案的任何修改均应经伦理委员会批准后方可执行。



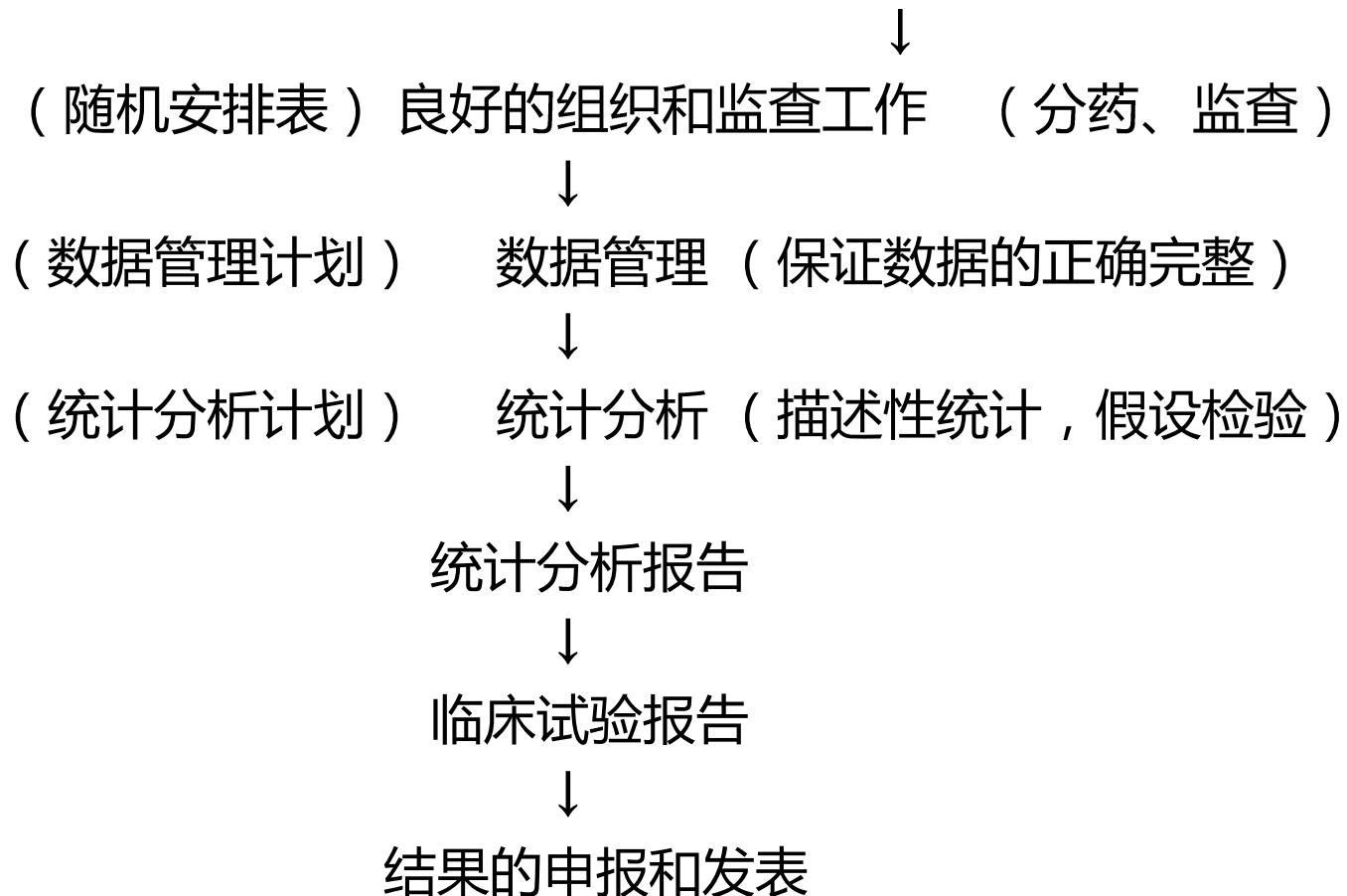
临床试验中发生任何严重不良事件，均应向伦理委员会报告。



# 临床试验的基本步骤

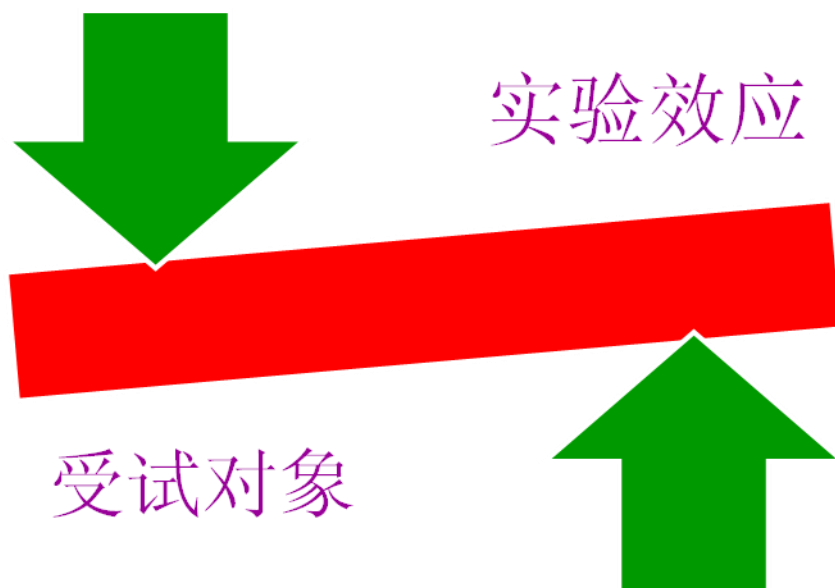


# 临床试验的基本步骤（续）



# 新药临床试验方案的设计

临床试验方案设计的三要素



# 新药临床试验方案的设计

## 临床试验方案 (Protocol)

- ❖ 由申办者和研究者共同讨论制定并签字，报伦理委员会审批后实施。
- ❖ 编写研究方案需要较高的专业水平，由多方面的专家参加，其中统计学方面的专家尤为必要。
- ❖ 必须由参加临床试验的主要研究者、其所在单位以及申办者签章并注明日期。
- ❖ GCP 规定了临床试验方案应包括的内容。



# 新药临床试验方案的设计

## 新药临床试验方案的重要性

- ❖ 药物临床试验的主要文件；
- ❖ 研究者实施临床试验的科学依据；
- ❖ 监查员对试验进行监督与核查的工作依据；
- ❖ 协调处理研究者和受试者间纠纷的法律依据；
- ❖ 组织和协调多中心临床试验：保证多中心研究可比性的工作依据。



# 新药临床试验方案的设计

## 新药临床试验方案的主要内容 (1)

1. 临床试验题目及研究目的；试验用药名称；
2. 试验的背景；
3. 申办者的姓名、地址；试验场所；研究者的姓名，资格和地址；
4. 试验设计的类型；
5. 受试者的入选标准、排除标准、剔除标准；
6. 受试者例数的估算；
7. 用药方案；
8. 检测指标；



# 新药临床试验方案的设计

## 新药临床试验方案的主要内容 (2)

9. 试验用药及对照药的管理；
10. 临床观察、随访步骤及保证依从性措施；
11. 中止试验的标准、结束临床试验的规定；
12. 疗效评定标准；
13. 受试者的编码、随机数表及病例报告表的保存；
14. 不良事件 ( adverse event , AE ) 的记录要求；
15. 试验用药物编码的建立和保存，揭盲方法和评价紧急情况下破盲的规定；



# 新药临床试验方案的设计

## 新药临床试验方案的主要内容 (3)

16. 统计计划，统计分析数据集的定义和选择；
17. 数据管理和可溯源性的规定；
18. 临床试验的质量控制与质量保证；
19. 试验相关的伦理学；
20. 临床试验预期进度和完成日期；
21. 试验结束后的随访和医疗措施；
22. 各方承担的职责及其他有关规定；
23. 参考文献。





# 新药临床试验方案的设计

## 新药临床试验方案设计的要点

- ❖ 新药临床试验方案规范化设计的重要意义
- ❖ 临床试验方案设计主体和必须遵守的原则
- ❖ 医学专业设计的技术规范
- ❖ 方案设计的科学性和可靠性要素
- ❖ 统计设计的基本要求
- ❖ 伦理设计原则
- ❖ 试验的质量控制和管理



# 新药临床试验方案的设计

## 新药临床试验方案设计的要点(1)

### ❖ 医学专业设计的技术规范

- (1) 诊断标准、疗效评定标准的建立
- (2) 制定入选、排除等标准的基本点
- (3) 给药方案的确立



# 新药临床试验方案的设计

## 诊断标准、疗效评定标准的建立

- a. 诊断标准和疗效评定标准确立原则
- b. 临床症状、体征的指标量化
- c. 制定疗效的主要评定指标



# 新药临床试验方案的设计

## 诊断标准、疗效评定标准的建立

### a. 诊断标准和疗效评定标准确立原则

- 尽量采用国际、国内普遍推行的诊断和疗效评定标准；
- 选择权威性机构颁布、全国性专业学会和权威性著作标准；
- 注意标准的公认、先进、可行，并注明来源。



# 新药临床试验方案的设计

## 诊断标准、疗效评定标准的建立

### b. 临床症状、体征的指标量化

➤ 指标量化的意义、原则

➤ 有意义的指标量化

➤ 主观指标量化记分

➤ 量化指标采集的规范化

➤ 举例



# 新药临床试验方案的设计

## 诊断标准、疗效评定标准的建立

### c. 制定疗效的主要评定指标

- 应选择反应适应征的特异性症状、体征的指标；
- 不应选择可明显自愈倾向的临床症状、体征；
- 不应选择与疾病诊断标准不一致的临床、症状体征来作为主要效应指标。



# 新药临床试验方案的设计

## 制定入选、排除等标准的基本点

### ❖ 入选标准

- 临床公认的疾病适应征的诊断标准
- 特殊诊断标准——特殊疾病说明要求
- 病程和病情轻重程度的选择

### ❖ 排除标准

- 具有特异性及合理性
- 疾病：患有试验药物适应征以外的疾病
- 对试验药物易产生毒性反应的人群



# 新药临床试验方案的设计

## 制定入选、排除等标准的基本点

### ❖ 剔除标准

- 事先确定的剔除标准应从治疗或评价的角度考虑，并说明理由。
- 对剔除的受试者的随访观察措施及随访时间也应进行描述。

### ❖ 脱落标准

- 所有填写了知情同意书并筛选合格进入试验的患者，无论何时何因退出临床研究，只要没有完成方案所规定的观察项目，则为脱落病例。





# 新药临床试验方案的设计

## 给药方案的确立

### ❖ 剂量与疗程

- 试验药物剂量的选择
- 对照药物剂量的选择
- 疗程的规定

### ❖ 合并用药的规定

- 从试验的科学性与安全性角度考虑
- 允许合并用药的规定（具体药物及其剂量与疗程）
- 禁止的合并用药



# 新药临床试验方案的设计

## 新药临床试验方案设计的要点(2)

### ❖ 临床试验方案设计的科学性和可靠性

- (1) 实行随机分组
- (2) 合理设置对照
- (3) 重视盲法设计



# 新药临床试验方案的设计

## 实行随机分组

### ❖ Randomization ( 随机分组 )

Tends to produce treatment groups in which the distributions of prognostic factors are similar.

随机化过程是临床试验的重要一环，其目的是为了保证试验组和对照组的均衡性。



# 新药临床试验方案的设计

## 实行随机分组

### ❖ 随机分组方法

- 单纯随机（掷币法、随机数字表法）
- 区组随机（区组随机表）
- 分层分段均衡随机



# 新药临床试验方案的设计

## 合理设置对照

### ❖对照的目的与意义

- 目的：比较新药与对照治疗结果的差别有无统计学意义。
- 意义：判断受试者治疗前后的变化是试验药物，而不是其它因素如病情的自然发展或受试者机体内环境的变化所引起。但两组病人其它条件必须均衡。



# 新药临床试验方案的设计

## 合理设置对照

### ❖ 对照组的类型

- 安慰剂对照
- 空白对照
- 剂量对照
- 阳性药物对照
- 可以是一个对照组或多个对照组



# 新药临床试验方案的设计

## 合理设置对照

### ❖ 对照方式

- 平行对照 ( parallel design)
- 交叉对照 ( crossover design)



# 新药临床试验方案的设计

## 对照试验类型

---

平行对照试验 (随机双盲或随机开放对照 设计)	交叉对照试验 (自身交叉或拉丁方设计)
-------------------------------	------------------------

---

二组比较

治疗组 A

对照组 B

三组比较

治疗组 A

治疗组 B

对照组 C

四组比较

治疗组 A

治疗组 B

治疗组 A+B

对照组 C

二药比较(设二个治疗组)

治疗组 I(先 A 药后 B 药)

治疗组 II(先 B 药后 A 药)

三药比较(设三个治疗组)

治疗组 I(A→B→C)

治疗组 II(C→A→B)

治疗组 III(B→C→A)

四药比较(设四个治疗组)

治疗组 I(A→B→C→D)

治疗组 II(D→A→B→C)

治疗组 III(C→D→A→B)

治疗组 IV(B→C→D→A)



# 新药临床试验方案的设计

## 对照药的选择

### 阳性对照药

- 临床试验对照药品应当是已在国内上市销售的药品。
- 选同一家族中公认较好的品种。
- 选择特定的适应证和对这种适应证公认有效的药物。

### 阴性对照药（安慰剂）

- 某些疾病无有效药物治疗，或疾病本身即自限性疾病。常用于轻症或功能性疾病患者。
- 试验药物作用较弱，为确定药物本身是否有肯定治疗作用。



# 新药临床试验方案的设计

## 安慰剂 (placebo)

### 安慰剂效应(placebo effect)

- 安慰剂的药理效应——剂量效应相关性
- 镇痛、镇静、催眠、止咳等平均有效率 35%
- 安慰剂的不良反应——剂量效应相关性

### 安慰剂在药物评价中的作用

- 排除非药物因素的作用，降低假阳性
- 监测临床试验中，测试方法的灵敏度、可靠性
- 排除精神作用在治疗中的作用
- 排除疾病本身的自发变化



# 新药临床试验方案的设计

## 使用安慰剂对照的注意事项



应在有经验临床药理医生与/或有经验临床医生指导下进行。



在设立安慰剂对照的临床试验中，应对受试者进行医疗监护。



试验前应制订病例选择标准与淘汰标准。急、重病人不设安慰剂对照。应确保危重病人不被选入试验对象，并规定终止试验的指征。



参加试验的医生、护士应经过临床药理培训，掌握必要的随机对照临床试验知识。

# 新药临床试验方案的设计

## 重视盲法设计

### ❖盲法意义

最大限度地减少由于受试者或研究人员了解治疗分配后引起的在管理、治疗或对病人的评价以及解释结果时出现的偏倚。

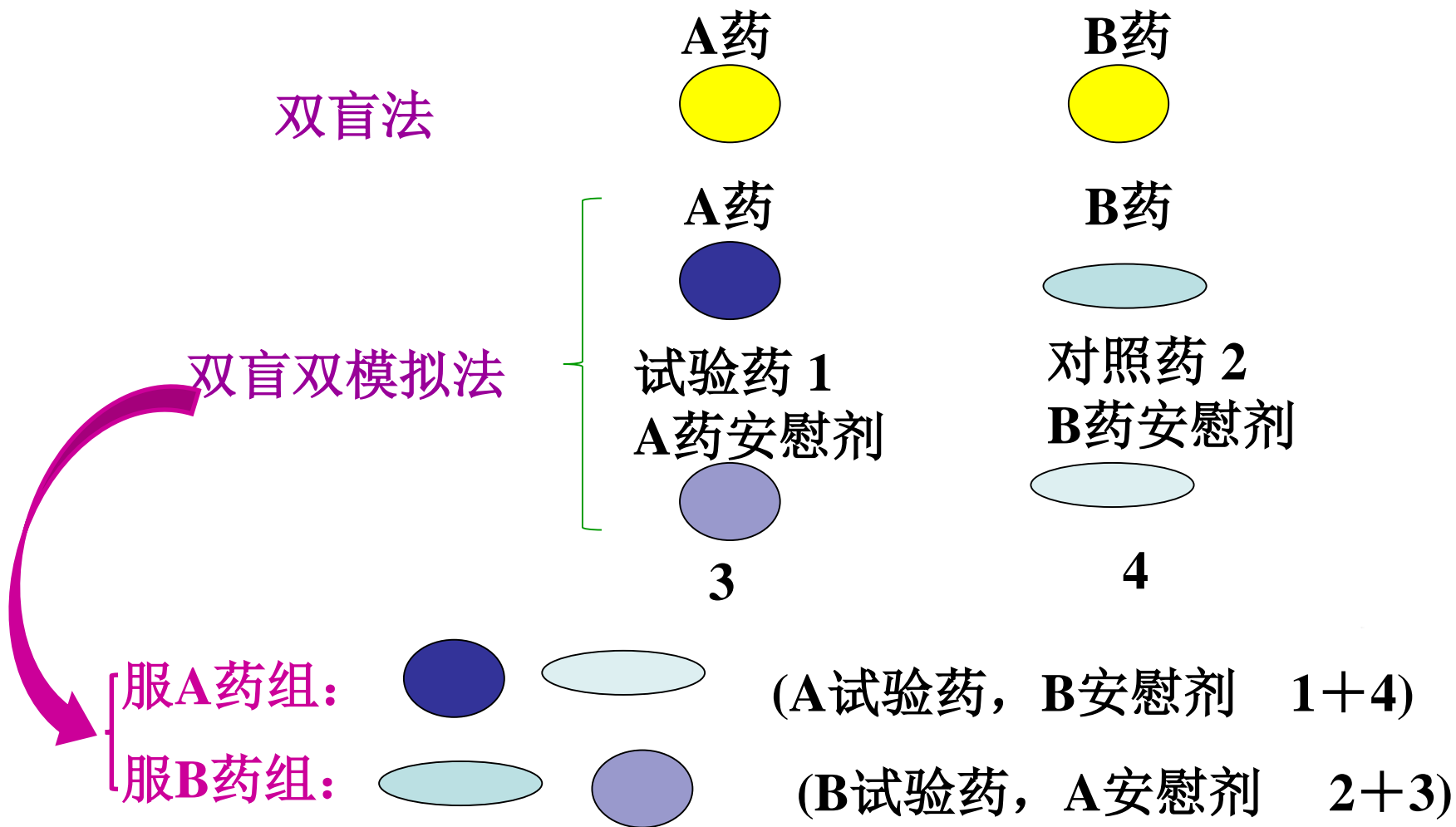
### ❖盲法类型

- 单盲法试验 Single Blind Trial Technique
- 双盲法试验 Double Blind Trial Technique
- 双盲、双模拟技巧 Double-blind , Double-dummy Trial Technique



# 新药临床试验方案的设计

## 双盲法和双盲双模拟法示意图



# 新药临床试验方案的设计

## 重视盲法设计

### ❖盲法实施过程

- 盲底产生
- 应急信件准备
- 盲底保存
- 揭盲规定



# 新药临床试验方案的设计

## 新药临床试验方案设计的要点(3)

### ❖ 统计设计的基本要求

临床试验方案中，不仅涉及临床医学的专业知识，还涉及生物统计的专业知识，所以，一个规范、适用的新药临床试验方案，应该由临床专家和生物统计专家共同完成。



# 新药临床试验方案的设计

## 新药临床试验方案设计的要点(3)

### ❖ 统计设计的基本内容

#### ➤ 试验设计的类型

优效、等效、非劣效性检验，设盲水平等

#### ➤ 随机化分组方法

分层分段随机：中心、疾病亚型分层。事先确定中心数及中心病例数

#### ➤ 数据管理与数据集的统计分析

数据迅速、完整、无误纳入报告，数据管理步骤记录备查





# 新药临床试验方案的设计

## 新药临床试验方案设计的要点(4)

### ❖伦理设计原则

(1)风险与受益的分析

(2)知情告知

(3)伦理审查的约定



# 新药临床试验方案的设计

## 新药临床试验方案设计的要点(5)

### ❖ 临床试验的质量控制和管理

- (1) 试验质量控制与保证
- (2) 试验药物的管理
- (3) 临床试验的监查



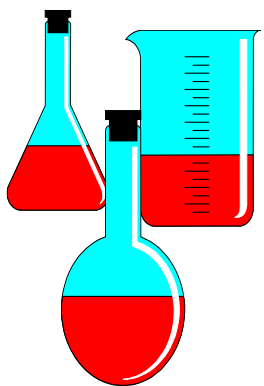
## 第三节

# 新药的临床试验分期



# 新药的临床试验分期

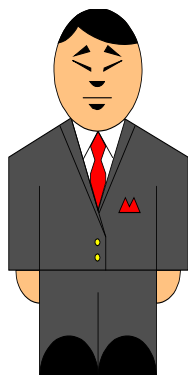
## 新药开发过程及其临床分期



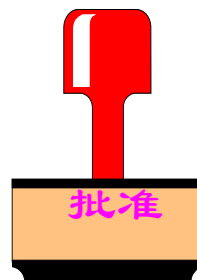
发现化合物



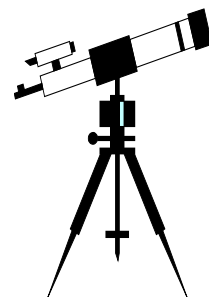
临床前研究



临床研究



审批过程



上市后监测

# 新药开发步骤

目的

在试验室内开发新药或新的化学结构

实验室及动物实验

安全性？  
20-30例健康志愿者

有效性？  
安全性？  
≥100对，随机双盲

在患者中初步观察新药的有效性和安全性，推荐临床给药剂量

扩大的多中心临床试验

≥ 300例

进一步评价有效性和安全性

药政管理局对有关试验资料进行分析，以确定该新药是否安全、有效

真正的全球试验

≥2000例

，开放上市后监测，在广泛使用条件下考察疗效和不良反应

各阶段的药品数量

发现化学结构  
2~10年

10,000

临床前实验室工作  
1~3年

250

I期临床试验  
12个月

100

II期临床试验  
2年

70

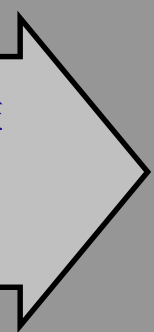
III期临床试验  
1~4年

30

FDA审批

20

IV期临床试验



# 新药的临床试验分期

## 国际上关于药物临床试验的分期

- 第一期：临床药理学毒理学研究
- 第二期：疗效的初步临床研究
- 第三期：全面的疗效评价
- 第四期：销售后的监测

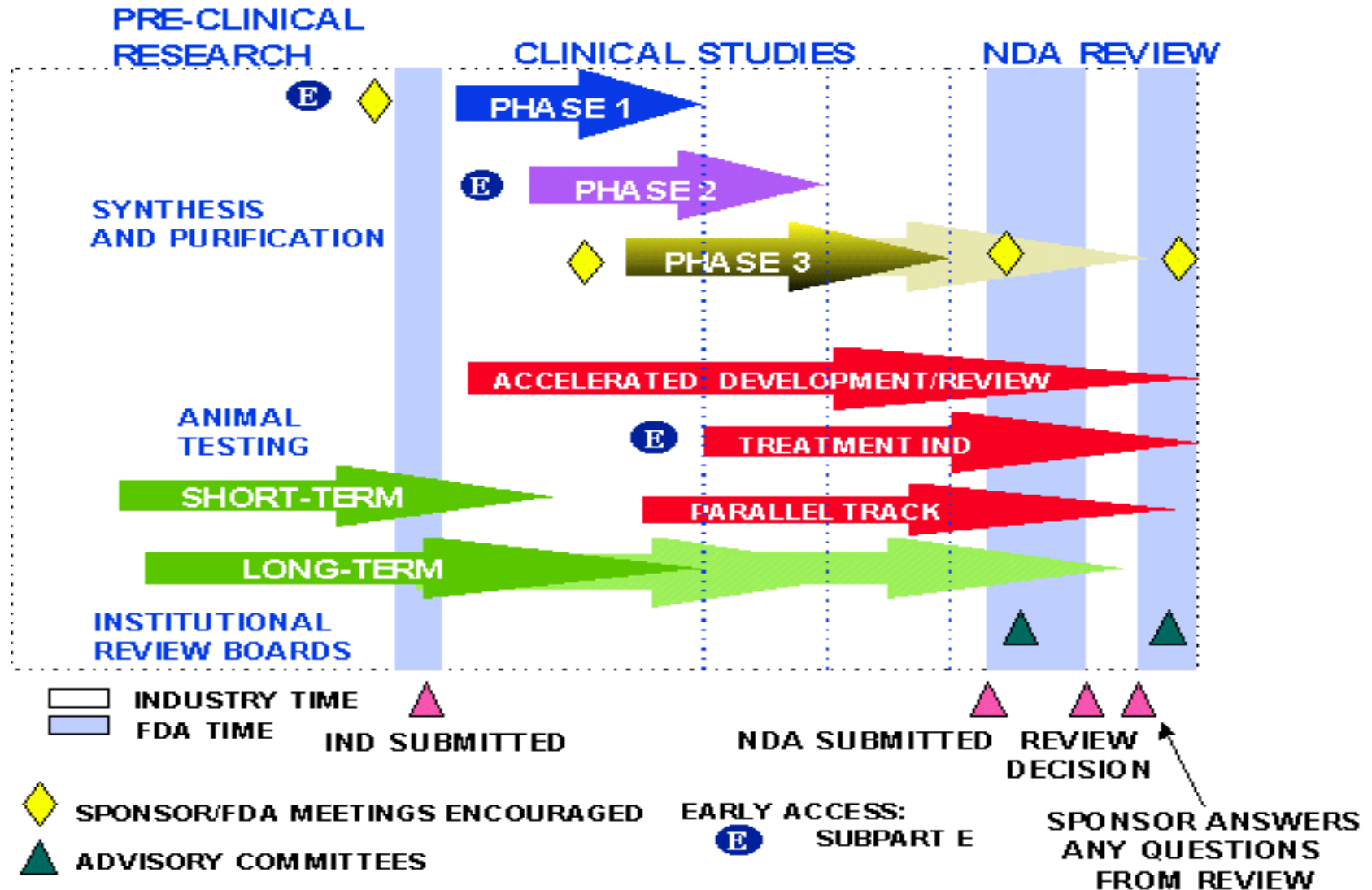


# 新药的临床试验分期

Apply to all phases

	<b>PHASE 1</b>	<b>PHASE 2</b>	<b>PHASE 3</b>	<b>PHASE 4</b>
<b>Purpose</b>	To determine a safe dosage of the drug, how it should be given, and its effects.	To determine whether or not the drug has an effect on the particular type of brain tumor being studied.  To also determine any other effects of the drug.	To compare the new drug (or new use of an existing drug) with the current standard of care.	To continue to study the long-term effects and safety of the new drug or treatment
<b>Number of Study Participants</b>	Usually 15-30	Usually less than 100	100 to 1,000's	Varies from 100's to 1,000's

# 新药的临床试验分期





# 新药的临床试验分期

## 我国关于药物的临床试验的分期

❖ 2005年正式实施《药品注册管理办法》规定：

➤ 第新药的临床研究包括临床试验和生物等效性试验。

➤ 新药的临床试验分为 I、II、III、IV期。



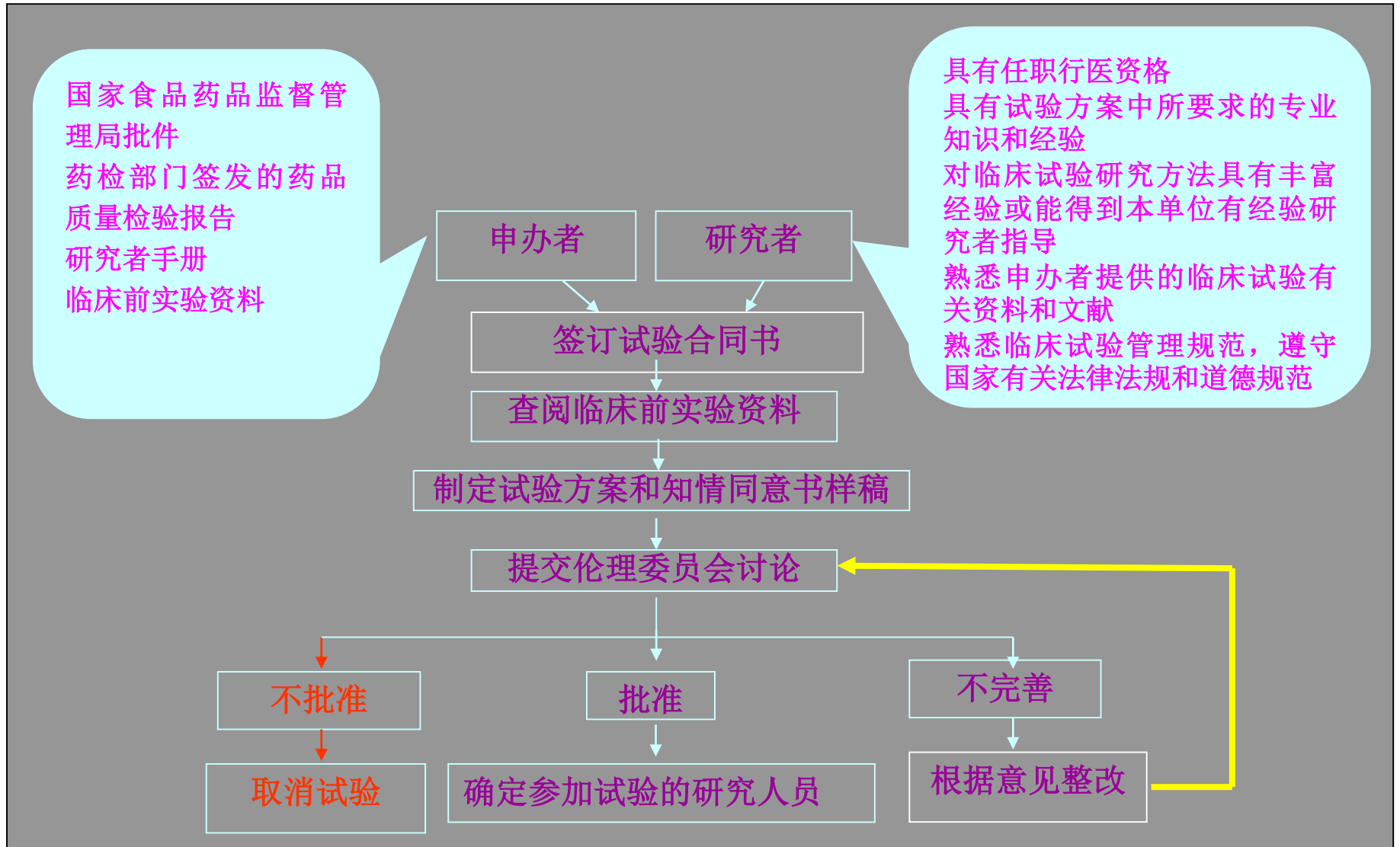
# 新药临床试验方案的设计

## I 期新药临床试验

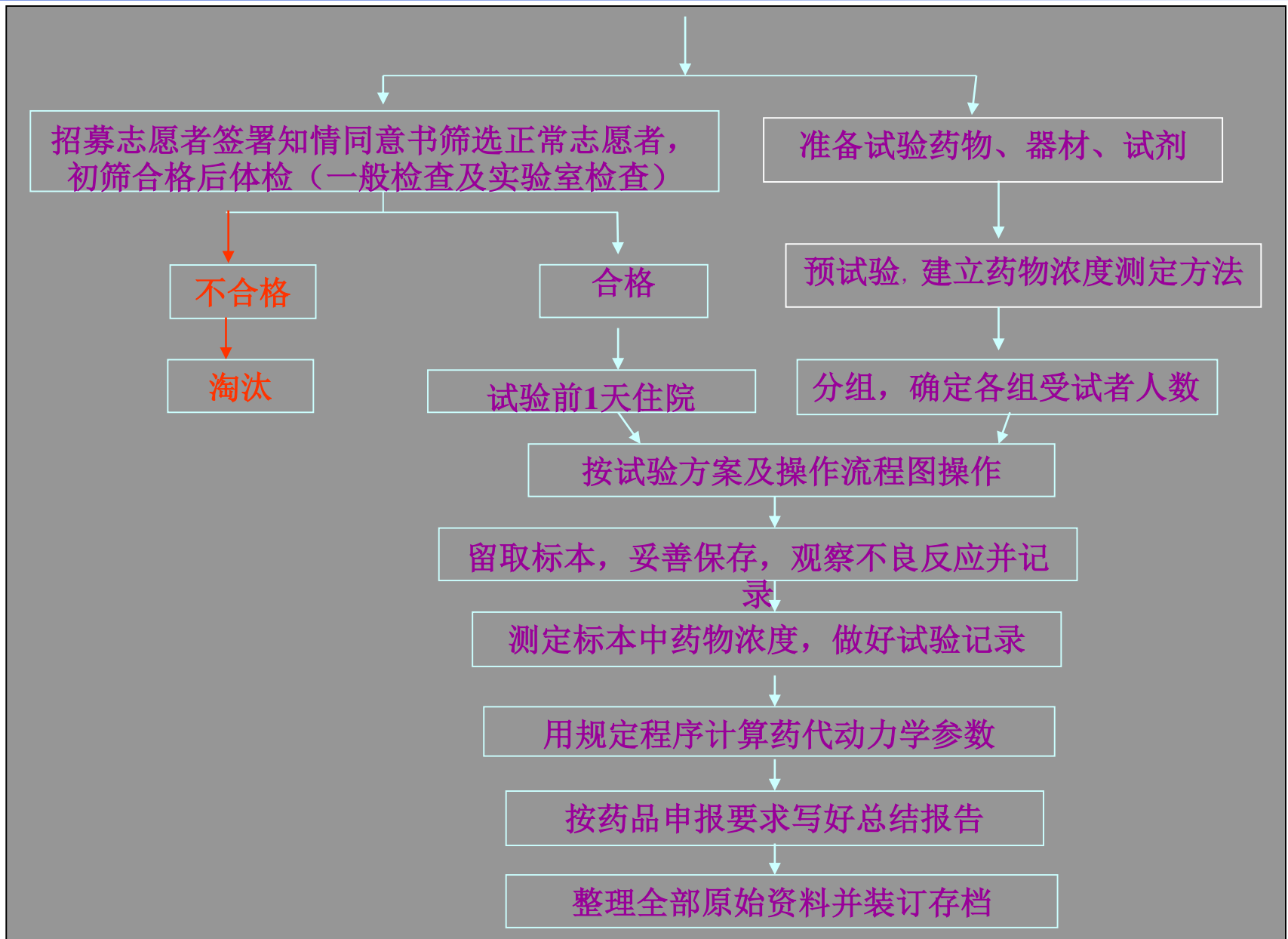
- ❖初步的临床药理学及人体安全性评价试验，是新药临床试验的起始阶段。
- ❖观察人体对于新药的耐受程度和药物代谢动力学，为制定给药方案提供依据。
- ❖内容为药物耐受性试验与药代动力学研究。
- ❖试验对象为健康志愿者。



# 药代动力学研究流程图



# 药代动力学研究流程图



# 新药临床试验方案的设计

## II期新药临床试验

2002年12月1日前

- ❖ 随机盲法对照临床试验。
- ❖ 对新药有效性及安全性作出初步评价，推荐临床给药剂量。



# 新药临床试验方案的设计

## II期新药临床试验

2002年12月1日后

- ❖ 治疗作用初步评价阶段，试验对象为病人。
- ❖ 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。
- ❖ 试验设计的“四性原则”。



# 新药临床试验方案的设计

## III期新药临床试验

2002年12月1日前

- ❖ 扩大的多中心临床试验。
- ❖ 应遵循随机对照原则。
- ❖ 进一步评价有效性、安全性。



# 新药临床试验方案的设计

## III期新药临床试验

2002年12月1日后

- ❖ 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。





# 新药临床试验方案的设计

## III期新药临床试验

2002年12月1日后

- ❖ 治应在II期临床试验之后，新药申报生产前完成。
- ❖ 病例数：试验组 $\geq 300$ 例。
  - 单一适应证：随机对照100对，另200例开放试验
  - 2种以上适应证：随机对照200对，另有100例开放试验
- ❖ 对照试验的设计：原则上与II期盲法随机对照试验相同，也可不设盲进行随机对照开放试验。



# 新药临床试验方案的设计

## IV期新药临床试验

2002年12月1日前

- ❖ 新药上市后监测。
- ❖ 在广泛使用条件下考察疗效和不良反应(注意罕见不良反应)。



# 新药临床试验方案的设计

## IV期新药临床试验

2002年12月1日后

- ❖ 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。
- ❖ 开放试验，不要求设对照组，但根据需要可进行小样本随机对照试验。
- ❖ 病例数：>2000例。
- ❖ 虽为开放试验，有关病例入选标准、排除标准、疗效评价标准、不良反应评价标准等各项标准可参考II期临床试验的设计要求。



## 第四节

# 新药临床试验的质量控制



# 临床试验的质量控制和管理 (1)

## 试验质量控制与保证

- ❖ 临床研究单位及承担试验的科室的资格；
- ❖ 经过临床试验统一培训的研究者；
- ❖ 研究者如实、详细、认真记录CRF中各项内容；
- ❖ 检验科及其他辅助检查的科室应建立实验观察指标的SOP和质控程序。



# 临床试验的质量控制和管理 (1)

## 试验质量控制与保证

——对临床试验质量保证体系的要求：

- ❖ 申办者及研究者履行各行其责，严格遵守试验方案；
- ❖ SOP的制订和实施；
- ❖ 稽查；
- ❖ 视察；
- ❖ 监查。



# 临床试验的质量控制和管理 (2)

## 试验质量控制与保证

### ——临床试验的监查:

- ❖ 监查员应遵循GCP规定和SOP，督促临床试验严格按方案执行，研究者应配合监查员的工作。
- ❖ 监查知情同意书的签署，了解受试者的入选率及试验的进展状况。
- ❖ 监查试验数据的记录与报告正确完整。
- ❖ 监查所有不良事件记录和严重不良事件报告和记录。
- ❖ 监查员对CRF中数据的正确性与完整性进行监督。



# 临床试验的质量控制和管理 (2)

## 试验药物的管理

- ❖接收与验收
- ❖储藏与保管
- ❖分发与回收
- ❖剩余试验药物的返还
- ❖各环节的原始、真实、详细的记录。



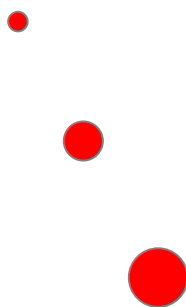


# GCP?

Good Clinical Practice

一个标准

药物临床试验质量管理规范



质量标准



# GCP?

Good Clinical Practice

两个宗旨

保护受试  
者的  
安全  
权益

GCP?

保证试验数  
据的  
科学性  
可靠性  
准确性  
完整性



# GCP?

Good Clinical Practice

三个原则



# GCP?

Good Clinical Practice

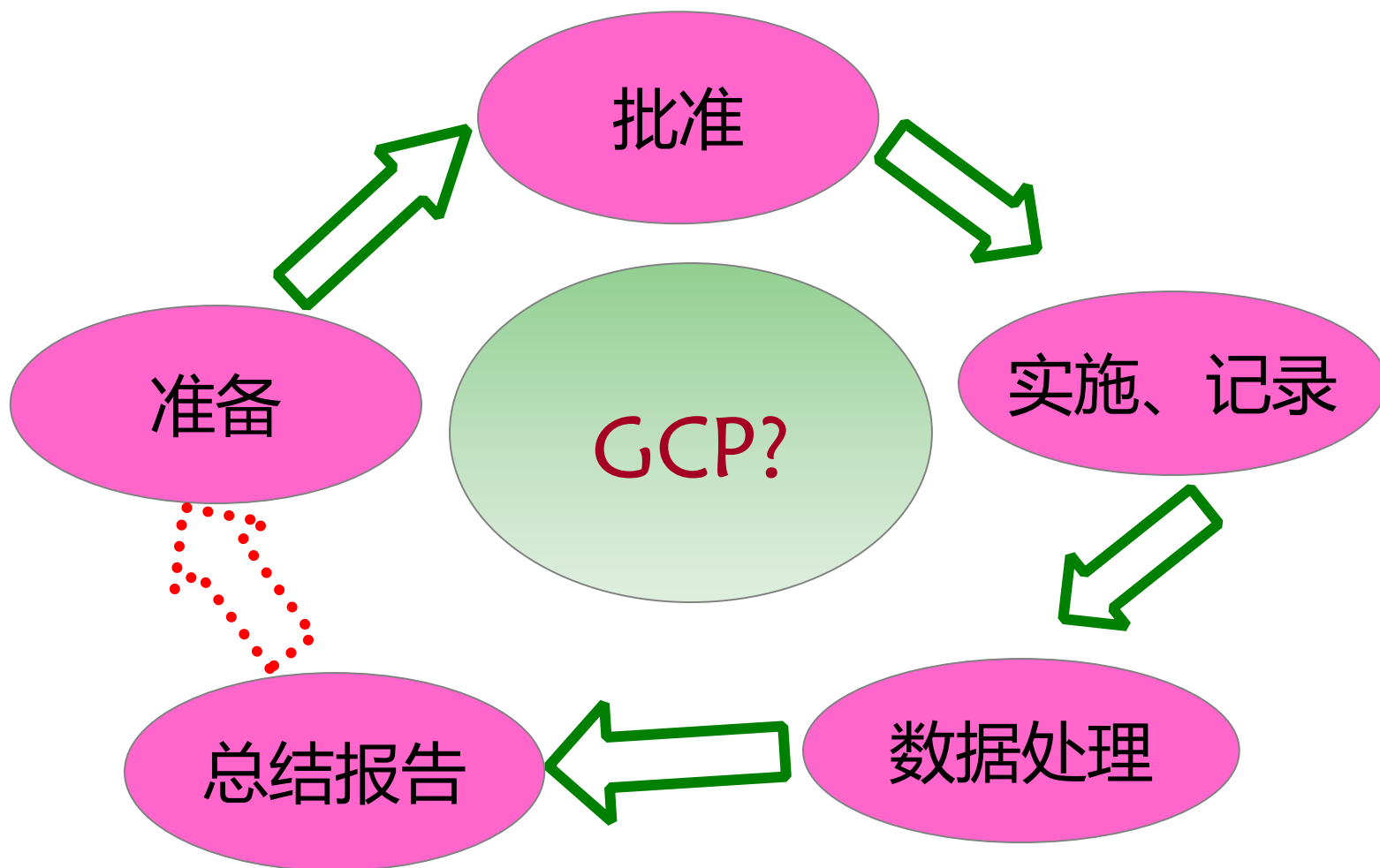
四方人员



# GCP?

Good Clinical Practice

五个环节



# GCP?

## Good Clinical Practice

## 六个方面

- ❖ 有关人员的资格和职责
- ❖ 临床试验的条件、程序及方案
- ❖ 试验资料的记录、报告、处理和存档
- ❖ 试验用药的准备、分发、使用和回收
- ❖ SOP的制订和遵循
- ❖ 多环节的质量保证体系



# GCP?

## Good Clinical Practice

## 七个目标

- ❖ 受试者的风险降到了最低；
- ❖ 达到了预期的试验目的；
- ❖ 得到了准确可靠的的数据；
- ❖ 得到了试验药物充分的信息；
- ❖ 按计划的进度和时间完成了试验；
- ❖ 试验的过程符合GCP及其他现行法规；
- ❖ 试验数据及结果被官方认可。



# GCP?

GCP?

*G*-ood design, conduct, and results

*C*-redibility and accuracy of data

*P*-rotection of subjects



# 新药临床试验的总结报告

- ❖ 随机入组实际病例数和实际完成的病例数；
- ❖ 有效性评价；
- ❖ 安全性评价；
- ❖ 多中心试验时，各中心间差异情况应予分析；
- ❖ 综合分析结论。



# 统计方法的选用

## ❖基本方法：卡方检验, Ridit检验

- 计数资料:  $\chi^2$ 检验, 多中心者: 方差齐性检验, CMH法, 数据合并, 卡法合并, Cochran加权法, 卡值检验
- 计量资料: T检验, 多中心者: 方差分析
- 等级资料: Ridit法, (等级序值法, 秩和法)

## ❖常用方法

### ➤ 1)两组资料

方差不齐 Cochran-Cox法, Satterthwaite法

时序资料 协方差分析, AUC, Hotelling T<sup>2</sup> 检验

小样本正态检验 Shapiro-Wilk W 法

期中检查 重复显著性检验



# 统计方法的选用

➤ 2)多组资料分析 临床少用，一类新药用多组

## (1)计量资料

总分析                      方差分析 ANOVA

多组方差齐性检验      Levene法，Bartlett法

各组均数两两比较      Newman-Keuls检验

Dunnett法，Ducan法，Schaffe法，Tukey法

LSD最小显著性差别检验，Bonferroni校正

## (2)计数或等级资料

总分析                      Kruskai-Walls检验

各组两两比较              Dunn法，Conover t 法

多中心多组分析          Friedman法



# 分析内容

- ❖ 人口学及基线比较：描述统计分析计划和获得最终结果的统计方法。
- ❖ 疗效分析：主要指标和次要指标的统计分析方法（公认的方法和软件）及疗效评价方法等。
- ❖ 安全性分析：安全性评价方法，重点阐述如何分析、比较和统计检验以及离群值和缺失值的处理，包括描述性分析、假设检验以及协变量分析（包括多中心研究时中心间效应的处理）。
- ❖ 期中分析



# 第五节

## 新药注册管理



# 药品的注册分类

❖我国《药品注册管理办法》进行的注册分类分别按以下三类：

1. 中药天然药物
2. 化学药品
3. 生物制剂



# 中药、天然药的注册分类

1. 未在国内上市销售的中药、天然药品中提取的有效成分及其制剂
2. 未在国内上市销售的来源于植物、动物、矿物等药用物质制成的制剂。
3. 中药材的代用品。
4. 未在国内上市销售的中药材新的药用部位。
5. 未在国内上市销售的的中药、天然药品中提取的有效部位制成的制剂。
6. 未在国内上市销售的的中药、天然药物制成的复方制剂。
7. 未在国内上市销售的的中药、天然药物制成的注射剂。
8. 改变国内已上市销售药品给药途径的制剂。
9. 改变国内已上市销售药品剂型的制剂。
10. 改变国内已上市销售药品工艺的制剂。
11. 有国家标准的中成药和天然药物制剂。



# 化学药品的注册分类

## 1. 未在国内上市销售的药品：

- ①通过合成或者半合成的方法制得的原料药及其制剂
- ②天然物质中提取或者通过发酵提取的新的有效单体及其制剂
- ③用拆分或者合成等方法制得的已知药物中的光学异构体及其制剂
- ④由已上市销售的多组份药物制备为较少组份的药物
- ⑤新的复方制剂

## 2. 改变给药途径且尚未在国内上市销售的制剂

## 3. 已在外国上市销售但尚未在国内上市销售的药品

- ①已在外国上市销售的原料药及其制剂。
- ②已在外国上市销售的复方制剂。
- ③改变给药途径并已在上市销售的制剂。
- ④已在外国上市销售盐类药物的酸根、碱基，（或金属元素）但不改变其药理作用的原料药及其制剂。
- ⑤改变国内已上市销售的药品的剂型，但不改变给药途径的制剂。
- ⑥已有国家药品标准的原料药或者制剂。





# 药品注册的申请



# 药品注册的申请

## ❖ 已有国家标准药品的申请

指生产已经由国家药品监督管理局颁布的正式标准的药品注册申请。

## ❖ 进口药品申请

指在境外生产的药品在中国上市销售的注册申请。

## ❖ 补充申请

指以上申请经批准后，改变、增加或取消原批准事项或内容的注册申请。

