

- [2] 孙振球, 徐勇勇. 医学统计学. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [3] 冯国双, 刘德平. 医学研究中的 logistic 回归分析及 SAS 实现. 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2015.
- [4] Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Stat Med*, 1998, 17(14):1623-1634.
- [5] 李锡太, 叶临湘, 施侣元, 等. 肺结核复发危险因素 logistic 回归分析. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(8): 658-660.
- [6] 宇传华. SPSS 与统计分析. 2 版. 北京: 电子工业出版社, 2012.

(收稿日期:2016-07-05)

(本文编辑:李敬文)

· 文献速览 ·

通过加强临床试验能力建设促进新型耐多药结核病治疗药物的研发

Tupasi T, Gupta R, Danilovits M, et al. Building clinical trial capacity to develop a new treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Bull World Health Organ*, 2016, 94(2):147-152.

绝大多数 MDR-TB 患者生活在低收入国家,因此,需要在这些资源匮乏地区对用于治疗 MDR-TB 的新药进行评估。然而,这些地区对开展以新药注册为目标的临床试验的能力常常不足,达不到人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)的临床试验管理规范(GCP)标准,需要通过加强能力建设来帮助其胜任此类研究工作。Thelma 等描述了如何以治疗 MDR-TB 新药德拉马尼的注册临床试验为契机,实施临床试验能力建设计划。

德拉马尼临床试验自 2008 年 5 月开始,持续至 2012 年 5 月,在 9 个国家(中国、埃及、爱沙尼亚、日本、拉脱维亚、秘鲁、菲律宾、韩国和美国)的 17 个试验点实施(其中 80% 的试验点分布在资源匮乏地区),共计纳入 481 例 MDR-TB 患者。临床试验期间实施的能力建设计划包含以下四部分内容:(1)临床试验点确定和需求评估。临床试验合作伙伴联合成立了一个由临床试验管理、公共卫生和 MDR-TB 临床专家等组成的多学科现场评估组。该评估组的工作目标包括:确定候选临床试验点,主要是资源匮乏地区的试验点;通过分析明确每个候选试验点特定的能力建设需求,综合判定候选试验点成功实施德拉马尼临床试验的可能性,并确定是否入选。(2)确保入选的临床试验点遵循 ICH-GCP 规范开展临床试验。首先,10 个试验点的研究人员缺乏实施此类临床试验的经验,需要给予额外帮助。第二,所有试验点的人员均需要提高能力和接受培训。为了不影响其常规临床工作,额外聘用了医生、护士及管理人员。对参与临床试验的所有相关人员进行 ICH-GCP 培训。在整个临床试验过程中,对各个试验点的相关人员进行现场培训。通过现场访问和查阅所有的监察督导报告,在试验全程对培训效果进行定期评估。第三,额外聘用实验室人员,要求使用相同的实验室手册,按照标准化操作规程进行实验室操作。此外,通过对试验点设施的翻新改造、提供实验室短缺设备和物品,以及采取更好的感染控制措施等来提升试验点的能力。试验点所有相关人均接受了使用 N95 或同等医用防护口罩的培训,并提供了必要的个人防护设备。第四,确保实施方

案要求的特定二线抗结核药品的供应。(3)建立临床试验管理团队。在临床试验全程,管理团队与每个临床试验机构召开多次面对面会议,对临床试验机构及个人进行指导。此外,为每个临床试验机构指派 1 名具有丰富临床试验监察和项目管理经验的区域负责人,每 2 周与合作各方召开 1 次电话会议。这些措施促进了管理团队与当地临床试验机构之间的沟通,有助于确保不同国家数据的可比性。(4)提升对全球和地方在药品监管方面的了解。例如,临床试验方案的审核与批准、临床试验药品的海关清关,以及 ICH-GCP 标准依从性等。

研究结果显示,通过实施该能力建设计划,当时被纳入该计划的所有试验点现均已具备开展以新药注册为目标的临床试验能力,也取得了如下经验:第一,通过现场评估显示,满足 MDR-TB 管理国际标准的试验点很适合做临床试验。第二,需要在能力建设方面做出相当大的努力,包括在不良事件监测与管理,获得和维护完整、准确、保密的医疗记录,以及确保受试者服用全部剂量研究药品等方面的培训。第三,加强能力建设有助于解决 MDR-TB 临床和实施性研究优先领域的有关问题。第四,应充分了解当地药品监管部门及临床试验机构对临床试验方案的审批流程。

通过研究,作者认为在资源匮乏地区开展以新药注册为目标的临床试验,除了传统意义上的加强研究能力之外,还需要付出更多努力,特别是在关键步骤上(例如研究设计、数据安全和监测、试验实施和实验室服务等)提高试验点的能力,使其达到 ICH-GCP 标准,从而建立起持久的新药评价基地。尽管如何使这些经验得到广泛应用仍有待商讨,但不应只看到在这些地区所面临的挑战。正如本次研究所示,将适当的能力建设包含在新产品的研发计划之中,可能就会改变现状,也为将来开展类似工作建立长期基础。希望本文针对 MDR-TB 新药研发所描述的方法,能够作为在资源匮乏地区建立高质量临床试验点的可行路线图。

大冢制药研发(北京)有限公司

王雪静 编译

(收稿日期:2016-04-12)

(本文编辑:李敬文)