

# 新药临床试验最低例数规定的安全性评价

郑青山,孙瑞元,陈志扬<sup>1</sup>

安徽省药物临床评价中心、皖南医学院弋矶山医院,芜湖 241001,安徽;

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院药理学系,武汉 430030,湖北

**摘要** 新药临床试验中,对于有效性分析,样本大小理应由统计学估算来决定;但从安全性角度,样本例数应有最低例数的规定。本文通过计算不良反应发生率,认为新药临床试验中,我国最低例数的规定是合理的,充分考虑了安全性因素。

**关键词** 生物统计学;临床试验;样本估算;样本大小;不良反应;概率

中图分类号: R311;R96;R969

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2003)03-0354-02

新药临床试验中,合理的样本例数估算是个复杂问题,涉及多种因素,单纯以统计学作例数估算存在安全性风险。因此,我国有最低例数的规定<sup>[1]</sup>,即期临床试验不得少于 100 例,二期不得少于 300 例,三期不得少于 2000 例。有人提出不同意见,认为样本大小应按统计学要求进行估算,无需另作规定,否则将诱使申办者追求最低例数进行临床试验。本文从安全性角度,说明最低例数规定的合理性。

## 1 不良反应发生率及其发现率的样本估算

根据概率论,N 中有 M 个次品,任取 n 个,则其中出现 m 个次品的概率为  $P_A$ :

$$P_A = \frac{C_M^m \times C_{N-M}^{n-m}}{C_N^n}$$

也即,总体 A% 不良反应(ADR)时,样本 n 例可

发现至少 1 例的概率为  $P_a$ :

$$P_a = 1 - \frac{C_M^m \times C_{N-M}^{n-m}}{C_N^n}$$

如以总体 ADR 发生率 2% (即 A%) 为例,根据以上公式,计算至少发现 1 例的概率为 1 表内发现数 1~10 例所对应的概率之和,即 86.74%。

表 1 总体 ADR 发生率为 2% 时 100 例样本中可发现 ADR 例数的概率

发现数 / 例	概率 / %
0	13.26
1	27.07
2	27.34
3	18.23
4	9.02
5	3.54
6	1.14
7	0.31
8	0.07
9	0.02
10	0.00

新药临床试验中,只要发现 1 例某种 ADR,都会在后期的研究中对此类 ADR 加以关注。甚至会在将来的药物使用说明书得到反映,以期引起警惕。因此,ADR 的发现率尤为重要,特别是作为早期研究的二期临床试验。根据以上原理,可以算出一定的 ADR 总体发生率、发现率(至少发现 1 例),以其样本大小的关系,结果见表 2。

表 2 ADR 总体发生率、发现率(至少发现 1 例)与样本数关系

总体 ADR 发生率	样本发现率				
	80 %	85 %	90 %	95 %	99 %
2.0 %	80	94	114	149	228
1.0 %	161	189	230	300	460
0.5 %	322	379	460	598	920
0.2 %	804	948	1150	1495	2300
0.1 %	1609	1897	2300	2995	4600

2003-03-28 收稿 2003-03-31 修回

郑青山,通讯作者,男,博士,主任,主要从事定量药理学和临床药理学研究。

Tel/fax: 0553-5738350 E-mail: editorys@mail.wh.ah.cn

孙瑞元,男,教授,主任,国家新药开发与发展常务专家委员会委员,中国药典委员会委员。

陈志扬,男,硕士研究生。

## 2 ADR发生率及其最低样本数下的发现率

根据上述同样原理,可计算我国规定的最低例数对不良反应的发现率,结果见表3。可发现:

1. 有大于85%及99%的概率,在完成II期临床试验后,可发现2%及5%的常见不良反应。
2. 有大于86%及98%的概率,在完成II+III

表3 最低例数下各种不良反应的发现率(%)

试验分期	最低例数	常见不良反应		一般不良反应		罕见不良反应	
		5%	2%	1%	0.5%	0.2%	0.1%
	100	99.41	86.74	63.40	39.42	18.14	9.52
+	400	>99.99	99.97	98.20	86.53	55.10	32.98
+ +	2400	>99.99	>99.99	>99.99	>99.99	99.18	90.94

## 3 讨论

1. 从有效性分析,样本例数估算应有统计学要求;但从安全性角度,样本例数应有最低例数规定。新药的临床试验理应安全第一,我国最低例数的规定,既可从有效性角度作统计学的样本估算(超过最低例数,以估算为准),又可从安全性角度限制过少的例数。如不作最低例数规定,在两组均数比较时,单纯按统计学要求,可能估算例数只有30~50例,将无法进行安全性评价。

2. 目前我国规定的最低例数,其大小是合适的,对不良反应有较高的发现率,即对安全性有充分的

考虑。

3. 申办者倾向于只用最低例数进行试验,是由于显著性检验获得 $P > 0.05$ ,就能通过审评的原因。

如改用等效或非劣性试验的 $P < 0.05$ 才能通过,则很易纠正该倾向<sup>[2]</sup>。

## 参考文献

- 1 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法(附件一和附件二)[S]. 2002
- 2 郑青山,孙瑞元,陈志扬. 临床两组药物等效的判别方法及其辨析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2002; 7: 559-61

## Lowest sample size and its safety in clinical trials in China

ZHENG Qing-Shan, SUN Rui-Yuan, CHEN Zhi-Yang<sup>1</sup>

Anhui Provincial Center for Drug Clinical Evaluation & Yijishan Hospital, Wanan Medical College, Wuhu 241001, Anhui; <sup>1</sup>Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei

**ABSTRACT** Sample size should be determined by statistical estimation from efficacy analysis, but the lowest case number is necessary for safety. By calculation of the detection rate of adverse reactions, this paper suggests

that the lowest sample sizes are reasonable for , and stage in clinical trials in China.

**KEY WORDS** biometry; clinical trial; sample size; probability