**安慰剂对照审查参考**

临床试验中对照组的设置通常包括五种类型，即安慰剂对照、空白对照、剂量对照、阳性药物对照和外部对照。而对照药分为阴性对照药（安慰剂）和阳性对照药（有活性的药物）。在临床试验设计中如何合理地选择安慰剂或阳性对照药物，审查参考如下：

**一、 临床研究中的安慰剂选择** 安慰剂是一种“模拟”药，其物理特性如外观、大小、颜色、剂型、重量、味道和气味都要尽可能与试验药物相同，但不能含有试验药的有效成份。

安慰剂常用于安慰剂对照的临床试验。因能可靠地证明受试药物的疗效，并可反映受试药的“绝对”有效性和安全性，所以在很多需要证明受试药绝对作用大小的临床试验中选择安慰剂作对照，只有证实受试药显著优于安慰剂时，才能确定受试药本身的药效作用。

有时，安慰剂可用于阳性药物对照试验中。为了保证双盲试验的执行，常采用双模拟技巧，受试药和阳性对照药都制作了安慰剂以利于设盲；另外，在阳性药物对照试验中加入安慰剂，可提高临床试验的效率。

临床研究中采用安慰剂最大的问题是伦理学方面的原因。一般认为，安慰剂适用于轻症或功能性疾病患者。在急性、重症或有较严重器质性病变的患者，通常不用安慰剂进行对照；当一种现行治疗已知可以防止研究参与者疾病发生进展时，一般也不宜用安慰剂进行对照。一种新药用于尚无已知有效药物可以治疗的疾病进行临床试验时，对新药和安慰剂进行比较试验通常不存在伦理学问题，可以选择以安慰剂作为对照药；在一些情况下，停用或延迟有效治疗不会造成研究参与者较大的健康风险时，即使可能会导致患者感到不适，但只要他们参加临床试验是非强迫性的，而且他们对可能有的治疗及延迟治疗的后果完全知情，要求患者参加安慰剂对照试验可以认为是合乎伦理的。对新药选择安慰剂进行对照是否能被研究参与者和研究者接受是一个由研究者、患者和机构审查委员会或独立伦理委员会（IRB/IEC）判断的问题。

另外，在早期脱离、随机撤药试验中也经常选择安慰剂作对照。在随机撤药试验中接受一定时间试验药物治疗的研究参与者被随机分配继续使用受试药治疗或安慰剂治疗。继续接受药物治疗组和安慰剂组之间出现的任何差异都可以证明受试药的作用。随机撤药方法适合于下列几种情况，首先，可适用于对付复发性疾病发作的药物，在这种情况下，撤药试验实际上是一个防止复发的试验；其次，可用于能够抑制症状或体征的、但难以进行长期安慰剂对照试验的药物，在这种情况下，该试验可确立长期的药物疗效；第三，这一设计可用于确定治疗的持续时间。

因此，临床设计时可根据上述原则，在试验的不同背景、不同阶段选择安慰剂进行对照。通常对化学药品注册分类1、2的制剂，为了确定受试药的绝对作用，常选用安慰剂进行对照；对化学药品注册分类3、4、5、6的制剂，临床设计时常选择阳性药物进行对照，如果加上安慰剂同时进行对照，则可提高临床试验的效率；在I期临床人体耐受性研究中也常加入安慰剂进行对照。

**二、临床研究中的阳性对照药物选择** 阳性药物对照试验是将受试药物与已知的活性有效药物进行对照的临床试验，根据试验的目的常分为优效性试验和非劣效性或等效性试验两种。试验设计的关键，是通过阳性药物对照来证明受试药和对照药之间的差别（优效性），或证明两药之间的非劣效性或等效性。

一般而言，为观察受试药物作用是否存在、为比较两种药物疗效和安全性的临床试验中，通常采用阳性药物进行对照。

阳性对照药物必须能被试验所在区域接受，必须是在相关专业领域内得到学术界公认的、对所研究的适应症疗效最为肯定并且是最安全的药物，特别是在最近药典中收载的药物。原则上应选择与受试药有相同结构、相同药理作用、相同作用机制、相同剂型、相同给药途径的已在国内上市的同一类药物。

根据上述原则，对化学药品注册分类6已有国家药品标准的制剂，生物等

效性试验的参比制剂应按上述要求选择；对于仿制已在我国上市的进口药品的制剂，不论是生物等效性研究，还是进行随机对照临床试验，其参比制剂或阳性对照药物应为已在我国上市的原发明厂的同剂型进口药；对化学药品注册分类5改变国内已上市销售药品的剂型但不改变给药途径的制剂，不论是生物等效性研究，还是进行随机对照临床试验，其参比制剂或阳性对照药物应为已上市销售药品的原剂型；对化学药品注册分类4改变已上市销售盐类的酸根、碱基（或金属元素）但不改变药理作用的制剂，其人体药代动力学研究和随机对照临床试验的参比制剂或阳性对照药物应为已上市销售的原制剂；对化学药品注册分类3.1已在国外上市销售但未在国内上市的制剂，其人体药代动力学研究和随机对照临床试验的参比制剂或阳性对照药物应选择已在国内上市的同一家族的药物（可以和受试药结构不同，但通常药理作用、作用机制相同或相似）；对化学药品注册分类3.2已在国外上市销售但未在国内上市的复方制剂，其人体药代动力学研究和随机对照临床试验的各复方成份的参比制剂或阳性对照药物应选择已在国内上市的各复方成份制剂，且各复方成份剂型应尽可能与复方一致；对化学药品注册分类3.3改变给药途径已在国外上市销售的制剂，其人体药代动力学研究和随机对照临床试验的参比制剂或阳性对照药物应选择已在国内上市的同一家族的药物（可以和受试药结构不同，但通常药理作用、作用机制相同或相似，剂型尽可能与国外上市销售的制剂保持一致）；化学药品注册分类1、2的药品，为了确定受试药的绝对作用，通常选用安慰剂进行对照，有时临床设计时用安慰剂＋阳性药物对照，由于该类受试药国内外均未上市，因此，阳性对照药物一般选择对该适应症公认的已在国内上市的同一家族的药物（可以和受试药结构不同，但通常药理作用、作用机制相同或相似）；新药上市后为了证实对某种疾病或适应症具有优于其他药物的优势，可以选择特定适应症和选择对这种适应症公认最有效的药物（可以和受试药结构不同，不同家族但具有类似作用的药物）作为对照。中药和生物制品可参照化学药品要求选择阳性对照药。

在选择阳性对照药物进行临床试验时，需特别注意对照药剂量的选择。为对照药选择一个适当的剂量和给药方案非常重要，因为它足以影响临床试验的成败，例如，是否选用了药物作用显然较差而且剂量过低的对照药；或者是否使用了耐受性显然较差而且剂量过大的对照药。

总之，安慰剂或阳性药物的选择既要符合伦理学要求，也要符合相关的法规要求，可根据受试新药的类别、临床试验的不同背景、临床试验的不同阶段等情况进行综合判断加以选择。