

# Clinical Trials

A Methodologic Perspective  
Second Edition

# 临床试验 ——方法学探究

原 著 Steven Piantadosi

(第二版)

国家食品药品监督管理局药品审评中心 组织编译

主 译 李国庆

副主译 高晨燕 黄 钦

中国医药科技出版社

Clinical Trials

A Methodologic Perspective

Second Edition

# 临床 试 验

方 法 学 探 究 (第二版)

原著 Steven Piantadosi

国家食品药品监督管理局药品审评中心 组织编译

主 译 李国庆

副主译 高晨燕 黄 钦

中国医药科技出版社

R969.4  
p621

## 内 容 提 要

本书的原著者是美国约翰·霍普金斯大学医学院的 Steven Piantadosi 教授,对临床试验的方法学和临床评价的关键点进行了系统全面、有深度的解析。这本书从理论和实践两方面提供基础生物统计学和精通临床试验所需的实用知识。对于我国建立与国际接轨的药物临床评价的规范体系,加速药物临床试验专业人才的培养有重要意义,对于从事临床研究和评价,药物研发工作的人员而言无疑是一本值得推荐的参考书。

图字: 01-2011-4733

Chinese © 2012 by China Medical Science Press.

Authorized translation from the English language edition, entitled Clinical Trials: A Methodologic Perspective, 2E ISBN 0471727814, by Steven Piantadosi, Published by John Wiley & Sons. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyrights holder.

All rights reserved.

### 图书在版编目 (CIP) 数据

临床试验:方法学探究/皮安泰斗斯·史蒂芬 (Steven Piantadosi) 编著;李国庆等译. —2 版. —北京:中国医药科技出版社,2012.10

书名原文: Clinical Trials A Methodologic Perspective

ISBN 978-7-5067-5632-7

I. ①临… II. ①皮… ②李… III. ①临床药理学-药效试验-方法论 IV. ①R969.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 202671 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 710 × 1020mm<sup>1</sup>/<sub>16</sub>

印张 42

字数 781 千字

版次 2012 年 10 月第 1 版

印次 2012 年 10 月第 1 次印刷

印刷 三河市腾飞印务有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-5632-7

定价 168.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

# 编译名单

## 主译

李国庆

## 副主译

高晨燕 黄 钦

## 译者 (按姓氏笔画排序)

国家食品药品监督管理局药品审评中心

王玉珠	王海学	王海南	李娅杰
杨进波	杨志敏	陈晓媛	卓 宏
赵 明	高晨燕	唐健元	黄芳华
黄 钦	黄清竹	康彩练	程 龙

南京医科大学

朱晶晶 陈 峰

北京大学临床研究所

姚 晨



# 译 者 序

临床试验的定义有很多，通常，临床试验是指按预先制定的方案，在人体进行的与生物学或健康相关的研究。同样，临床试验的类型也有很多，药物的临床试验则通常是指任何在人体（病人或健康志愿者）进行药物的系统性研究，以揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物在人体的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物在特定的给药方案下，对特定的适应证人群的疗效与安全性。

我们知道，新药的研发是个系统长期的过程，需要多个学科的综合研究，在历经药理学、药理毒理学等前期的探索和认知后，通过人体的系统临床研究才能最终确立药品的安全有效性，其中临床试验是具有决定意义的关键环节，只有高质量的临床试验才能提供高质量的数据，为所研究药物能否上市提供关键性证据。

然而，长期以来，我国的药物研发以仿制国外已上市药品为主，临床试验的总体水平也处于在中国患者中验证国外临床研究结果。随着国内经济的发展，随着国力的增长，我国的科学技术水平不断进步，在相关部门和技术人员的不断努力下，已基本建立起支持创新药物研发的政策、法规及技术评价体系。2011年，国家经济和社会发展的“十二五”规划中明确提出将生物医药作为战略性新兴产业进行重点培育，“十二五”规划更是将增强新药创制能力，加快国际化步伐作为主要任务。“十二五”规划中，对药物临床评价的平台建设也提出了更高的要求。作为国家科技重大专项的重大新药创制更是将临床试验机构的相关技术体系建设作为培育目标。

为构建能够与国际接轨的药物临床评价的规范体系，加速专业人才的培训，中国需要大量既对临床试验内涵有准确理解，又能遵循国际规范，积极研究和探索，能够承载药物临床试验特殊使命和社会责任的专门人才。

美国约翰·霍普金斯大学医学院的 Steven Piantadosi 教授著作的《临床试验——方法学探究》对临床试验的方法学和临床评价的关键点进行了系统全面、有深度的解析。国家食品药品监督管理局药品审评中心组织临床审评及相关人员利用业余时间完成了对该书第二版的翻译工作。该书详细介绍了目前国际上有关临床试验研究设计和评价方面的最新知识和原理，并涉及到生物统计学、生物几何学、流行病学和临床流行病学等多个专业学科。

本书作为一部全方位解析药物临床试验研究方法学的专著，适用于在职的临

床医生、统计学家、临床试验从业者和其他需要理解良好临床研究方法学的人员，同时也适用与从事医药临床开发和管理的相关人员。

由于本书涉及多个学科及专业，参与翻译人员也较多，因此翻译工作具有很大的挑战性，也肯定存在着不足。另外，该书英文版第三版已经于 2012 年初出版，我们将继续第三版的翻译，并希望能够在第三版的翻译中得到改进。衷心希望本书能够对临床试验机构、制药企业、监管部门和学术界的临床研究人员提供切实有益的帮助和指导，成为他们工作和学习中不可或缺的教材或参考书，并对我国临床试验评价科学的发展产生积极而深远的影响。

本书的顺利出版除各位翻译人员的辛勤付出之外，还得到上海交通大学医学院苏炳华教授、原美国 FDA 统计审评组负责人李宁博士的大力支持，杭州泰格医药科技有限公司对本书前期翻译工作也给予了热心支持，在此一并表示感谢。

最后，感谢原作者 Steven Piantadosi 教授在学术上的支持，感谢国家局药品审评中心同仁对本书顺利出版发行的艰辛劳动。

国家食品药品监督管理局

药品审评中心

2012 年 4 月

# 前 言

本书自问世以来已有一段不短的时间，现在看来非常有必要发行本书的第二版。首先最重要的是，需要纠正前版中一些因疏忽而导致的错误。而且，期间这一领域也发生了一些重大的变化，这些变化不光是在方法学上，也可能是背景、法规等方面的变化。可以说有些观点现在比以前更加清楚了，因为许多内容得到了更好的定义，或者说本版更关注（或不关注）如何让读者理解本书的内容。

本版增加了许多新的资料以弥补上一版的一些缺陷（当然也可能因此带来一些新的错误），只是希望能使这本书更加容易学习。这方面的资料太多，难以在我常规的教学期间——一个学季内——覆盖，它可能更适合成为一个学期的课程。许多学生告诉我，他们将这本书作为参考书进行查阅，所以收录额外的资料应该是有益的。

许多同仁不吝抽出他们的宝贵的时间来审核各章节的草稿，尽管显然违反了纳博科夫的意见：“只有大胆的虚无主义者和热诚的平庸之辈才会展示他们粗糙的草稿，那样做的结果就像稿件浸满了别人口水。”不过，我很感谢 Elizabeth Garrett - Mayer, Ph. D. , Bonnie Piantadosi, M. S. W, M. H. S. , Anne Piantadosi, Irene Roach, Pamela Scott, Ph. D. , Gail Weinmann, M. D. , 和 Xiaobu Ye, M. D. , M. S. , 提供这样的帮助。Chris Szekely, Ph. D. 详细的审阅了许多章节和参考资料。Sean Roach, M. L. S. 和 Alisa Moore 在参考资料方面提供了有价值的帮助。Alla Guseynova, M. S. 审核并更正了这本书中的计算机代码。

—还要感谢在我的临床试验设计和分析课堂上的学生，他们通过在霍普金斯大学生物统计学系和研究生临床调查研究培训计划中生动的讨论和问题，给我提供了写作这本书的最佳动力。我还要感谢全体教职员工、学生，以及来自 AACR/ASCO 奖励研讨会的赞助商，像这样同类的研讨会还有来自瑞士 Flims 的 FECS 和澳大利亚凯恩斯的 ACORD，他们为过去几年中有趣的临床试验设计，提供了许多实践性的问题和例子。这种教学领域需要来自临床试验实践者简洁和精确的工作案例，并展示他们真正的合作研究精神。

最后，有两个公共团体帮我形成关于临床试验写作的动机，其中之一是癌症研究中心的试验方案审查和监督委员会——一个我已为之服务许多年的科学审查

论坛，第二个是我最近才开始为其提供服务的机构审查委员会。这两个机构中的同事们非常支持我，在各种不同类型临床试验方面给了我大量谨慎的、有建设性的和详细的见解，并令我受益良多。

**Steven Piantadosi**

马里兰州，巴尔的摩市，2005年

书是致命的：他们是人类的祸害。十分之九的现有书籍都在胡说八道，精明的书籍是对这种胡说八道的驳斥。人类有史以来遭受的最大不幸就是印刷术的发明。[Benjamin Disraeli]

写作是一种冒险。首先，它是种玩具和娱乐，然后它变成一位主妇，变成一位主人，变成一个暴君。最后阶段是，正当你准备接受你被奴役的状况时，你杀死了（奴役你的）恶人并把他扔向了公众。[Winston Churchill]

写作很容易，你所要做的就是，坐下来并盯着一张空白的纸，直到你的额头开始滴血。[Gene Fowler]



# 第一版前言

最近几年，在临床试验和生物统计学、生物数学、寿命测量、流行病学和临床流行病学等相关领域已经有了大量的文献写作。写这本书的动机是，似乎医生和生物统计学家双方都仍然对临床试验基本统计方法的相关主题有直接的需求。在肿瘤学领域，临床试验实践者和临床研究者了解好的方法学的需求尤为急迫。在该领域，研究者寻找那些有重要临床意义的治疗进展，但适当规模的样本量与研究的变异和偏倚相关，且使得人类疾病研究带有一定的特征性。许多具有相同动机的其他疾病研究中也存在着类似的需求。在临床试验的医学方面，对临床研究者进行的研究方法培训是在过去几年里看到的一个非常突出的焦点。培训的形式从短期密集课程到持续数年的研究团体，以及最终的研究生学位。这方面的教学似乎朝着要确定一个临床研究专业的方向发展。这本书中的资料应该会引起那些走这条路的人的兴趣。这些专业主题在第一眼看起来似乎很难，但临床医师应该很快就会适应他们。在临床试验的生物统计学方面，最近几年的统计方法发展迅猛。然而，本书并不是一本关于统计学理论的书。有良好的生物统计学基础的读者应该能在本书中找到实际和非常容易接受的专业主题。我希望，这些学生将看到一些这一领域的结合性，以填补他们的知识缺口，并且能够探索诸如伦理学和研究不端行为等这些对于临床试验很重要的领域。关于临床试验有一些比较流行的看法，对于这些看法这本书并不赞同。例如，一些广泛使用的关于临床试验的术语是无益的，本书中我通过提出替代方案试图来抵消它们。类似无对照的试验设计（例如，早期发育研究）往往被不恰当地排除在有关方法学的讨论之外。我试着提出概念，统一所有已设计的研究而不是人为的将它们区分开来。处理基于药代动力学的设计使得一些数学方法复杂化，但这些概念对理解这些试验是必不可少的。这本书的目的是为一门历时半学期的有关临床试验的核心课程提供足够的资料。在临床试验的

研究环境中，这样一门课程的听众，将可能拥有不同的技能和（研究）方向。然而，拥有基本生物统计学背景，一些临床试验或研究方法的介绍性课程和适当的教学讨论，本书提供的素材对于不同类别的学生群体还是很有用的。许多人间接但重要地为这本书做出了贡献。我想起了现已去世的两个同事，他们帮助我塑造了有关临床试验的思维。David P. Byar, M. D. 在 19 世纪 80 年代初期于美国国立卫生研究院培养了我有关临床试验早期的理论和大量的兴趣。之后我加入了美国约翰霍普金斯医学院，Brigid G. Leventhal, M. D. 从一个医生的视角向我展示了一个成熟的，富有同情心和见解严谨的临床试验观。我希望这本书的思想反映这些优秀学者的一些良好态度和价值观。其他同仁通过他们的著作、讲座、对话和答疑教给我很多关于临床试验的知识。我尤其想要感谢 Mitchell H. Gail, M. D., Ph. D. 和 Curtis L. Meinert, Ph. D. 在过去几年中提供的许多宝贵的意见和很好的例子。作为一位方法学家可以拥有的最有价值的经验之一是审查和影响正在发生的临床试验的设计。我在约翰霍普金斯的同事们已经通过肿瘤中心的临床研究委员会开展在这方面的合作，尤其是 Hayden Braine, M. D.，他主持了该委员会工作多年，成绩斐然。

通过与肺癌研究组长期的合作，我遇见了许多临床学者，他们都有很多有关临床试验的话题要谈论或者讲授。我要感谢他们，尤其是 E. Carmack Holmes, M. D.、John C. Ruckdeschel, M. D. 和 Robert Ginzberg, M. D.，他们向我展示出了在财务协议结束后仍旧延续的，多学科协作和友谊的典范。最近与脑部肿瘤新途径治疗方法协会的同事们合作，也增强了我对早期发育方向临床试验的认识和理解。在最近几个月里，许多同事通过阅读和注解后续章节的草稿对我提供了帮助。对这些帮助，我要感谢 Lina Asmar, Ph. D., Tatiana Barkova, Ph. D., Jeanne DeJoseph, Ph. D., C. N. M., R. N., Suzanne Dibble, D. N. Sc., R. N., James Grizzle, Ph. D., Curt Meinert, Ph. D., Mitch Gail, M. D., Ph. D., Barbara Hawkins, Ph. D., Steven Goodman, M. D., Ph. D., Cheryl Enger, Ph. D., Guanghan Liu, Ph. D., J. Jack Lee, Ph. D., Claudia Moy, Ph. D., John O'Quigley, Ph. D., Thomas F. Pajak, Ph. D., Charles Rohde, Ph. D., Barbara Starklauf, M. A. S.,

Manel C. Wijesinha, Ph. D. , 和 Marianna Zahurak, M. S. , 许多好的观点属于他们, 错误则属于我。

在约翰霍普金斯大学卫生与公共健康系, 我的临床试验的设计与分析、实验设计两门课程的学生通过参与起草工作, 提供有益的注解, 解决问题, 或讨论某些特定观点, 从而为这本书作出了贡献。我尤其要感谢 Maria Deloria, Kathleen Weeks, Ling - Yu Ruan 和 Jeffrey Blume 的投入。Helen Cromwell 和 Patty Hubbard 为准备手稿提供了大量技术援助。Gary D. Knott, Ph. D. , Barry J. Bunow, Ph. D. 及 Civilized Software, Bethesda, Maryland (www.civilized.com) 的工作人员为我提供了 MLAB 软件, 没有他们, 本书中的许多工作将会非常困难。

这本书是在 LATEX 用 Scientific Workplace 2.5 版出版的。我非常感激 TCI Software Research in Las Cruces, New Mexico, (www.tcisoft.com) 的 Kathy Watt, 他协助设计了本书的版式。特别感谢 Irene Roach 编辑早期的手写草案, 也很感谢 Sean Roach 收集和翻译了许多很难找到的参考资料。

写一本书而没有从家庭占用大量的时间, 这是不可能。Bonnie, Anne L. , 和 Steven T. 不仅允许这种情况发生, 而且给予了我认为非常必要的支持、帮助和理解。我非常感谢他们的耐心和对整个项目理解。

Steven Piantadosi

马里兰州, 巴尔的摩市

1997 年 3 月

# 目 录

1 绪 论 .....	1
1.1 简介 .....	1
1.2 读者和范围 .....	2
1.3 其他知识来源 .....	3
1.3.1 术语 .....	5
1.3.2 符号和术语的评述是很有帮助的 .....	6
1.4 实例、数据和程序 .....	6
1.5 小结 .....	7
2 科研性质的临床试验 .....	8
2.1 前言 .....	8
2.1.1 基于病历的临床推理学 .....	9
2.1.2 强调基于设计生成数据的统计推理学 .....	11
2.1.3 临床推理以及统计学推理在研究中相结合 .....	12
2.2 临床试验的正式定义 .....	12
2.2.1 临床试验是近代临床与统计推理的结合 .....	12
2.2.2 严格定义的临床试验 .....	14
2.2.3 试验可能被误解 .....	15
2.2.4 作为科学的临床试验 .....	16
2.2.5 在临床研究范围中试验和统计方法的配合 .....	17
2.3 临床试验使用的实际情况 .....	18
2.3.1 临床试验的概述 .....	18
2.3.2 临床试验可以提供确认性证据 .....	18
2.3.3 临床试验是不方便的、麻烦的和可信的 .....	19
2.3.4 用于做出一些临床推断的其他有效方法 .....	20
2.3.5 在一些情况下临床试验是很难实施的 .....	22
2.3.6 随机化研究可以在初期开始 .....	23
2.4 小结 .....	24
2.5 问题讨论 .....	24
3 临床试验的伦理学考虑 .....	25
3.1 前言 .....	25

3.1.1 科学和伦理的目的	26
3.1.2 均势和不确定性原则	26
3.2 两重性	27
3.2.1 临床试验使二重性问题尖锐但不是该问题的起源	27
3.2.2 基因治疗悲剧阐明二重性	28
3.2.3 研究与实践的趋同性	28
3.2.4 希波克拉底誓言并未禁止临床试验	31
3.2.5 医生的多重角色	33
3.3 伦理准则的历史起源	35
3.3.1 纽伦堡会议对最坏情况处理的共识	35
3.3.2 美国的重大伦理过失	36
3.3.3 赫尔辛基宣言被广泛采纳	36
3.3.4 其他的国际指导原则	38
3.3.5 机构审查委员会的伦理学视察	39
3.3.6 与临床试验相关的伦理原则	39
3.4 当代基本原则	41
3.4.1 合作伙伴关系	42
3.4.2 科学价值	42
3.4.3 科学的有效性	42
3.4.4 受试者的公平选择	43
3.4.5 有利的风险-获益	43
3.4.6 独立审查	43
3.4.7 知情同意	44
3.4.8 对受试者的尊重	45
3.5 对方法学的思考	45
3.5.1 使用未经证实的治疗进行试验是不符合伦理的	46
3.5.2 伦理学考虑要点是试验设计的重要决定因素	48
3.5.3 已论证的特殊方法	49
3.6 专业行为	52
3.6.1 利益冲突	52
3.6.2 职业统计伦理学	53
3.7 小结	55
3.8 问题讨论	55
4 临床试验背景	57
4.1 前言	57
4.1.1 了解特定背景下临床试验的方法	58
4.1.2 背景内容	59
4.2 药物	60

4.2.1	药物是否具有特殊性	61
4.2.2	临床试验被广泛用于药物研究的原因	62
4.3	医疗器械	64
4.3.1	医疗器械临床试验的应用	64
4.3.2	医疗器械不同于药物吗	65
4.3.3	病例研究	67
4.4	预防	67
4.4.1	预防相比较于治疗二分法是过度工作	68
4.4.2	疫苗和生物制品	69
4.4.3	有关风险-效益的一个观点	70
4.4.4	预防性试验的方法学和概况	72
4.5	补充和替代医学	73
4.5.1	CAM 和临床试验之间的重要矛盾	75
4.5.2	为什么临床试验没有在 CAM 中广泛应用	76
4.5.3	严格评价的一些原则	78
4.6	手术和技术依赖性治疗	79
4.6.1	为什么试验性研究没有在手术中得到广泛应用	80
4.6.2	为什么某些手术治疗不需要非常严格的研究设计	82
4.6.3	变异的来源	83
4.6.4	推断的困难	83
4.6.5	控制观察者偏差是有可能的	84
4.6.6	关于肺气肿手术试验的说明	86
4.7	对某些其他背景的简单回顾	91
4.7.1	筛检试验	91
4.7.2	诊断性试验	92
4.7.3	放射性治疗	93
4.8	小结	93
4.9	问题讨论	94
5	统计学的观点	95
5.1	前言	95
5.2	统计观点的差异	95
5.2.1	模型及参数	95
5.2.2	不同推断原理的统计学家分类	96
5.2.3	解决办法	97
5.2.4	一致的观点	97
5.3	频率论派	99
5.3.1	二项式的案例研究	100
5.3.2	其他观点	101



5.4 贝叶斯推理	101
5.4.1 先验分布的选择是争议之源	102
5.4.2 二项式的案例研究	103
5.4.3 贝叶斯推断是不同的	105
5.5 似然论	106
5.5.1 二项式的案例研究	106
5.5.2 基于似然性的研究设计	107
5.6 补充的考虑	108
5.6.1 统计程序不是标准化的	108
5.6.2 关于统计存在的争议	108
5.7 小结	110
5.8 问题讨论	110
<b>6 临床试验设计</b>	<b>111</b>
6.1 前言	111
6.1.1 实验是一个相对简单的实验设计	111
6.1.2 临床试验的设计是结论推断的关键	112
6.2 试验设计的目标	113
6.2.1 控制随机误差和偏倚是设计的目标	113
6.2.2 概念简单化也是一个目标	113
6.2.3 主观性的固有化	114
6.2.4 水蛭个案分析	115
6.3 试验术语	115
6.3.1 传统认知上药物研发的四种试验设计	116
6.3.2 描述性的术语更广泛,并认可更多的临床试验类型	116
6.4 设计的概念	117
6.4.1 设计的基础是观察和理论	117
6.4.2 女性健康研究得到的教训	119
6.4.3 试验使用的3个设计要素	120
6.5 审视试验设计的发展进程	125
6.5.1 早期研究	125
6.5.2 中期研究	126
6.5.3 后期临床试验	129
6.6 特殊的试验设计问题	132
6.6.1 安慰剂	132
6.6.2 等效和非劣效	134
6.6.3 效果的不一致性	135
6.6.4 随机中断	136
6.6.5 为解决特殊问题需要混合设计	136

6.6.6	临床试验不能达到的一些目的 .....	137
6.7	临床方案文件的重要性 .....	138
6.7.1	临床试验方案有很多功能 .....	138
6.7.2	背离临床试验方案规定是常见的 .....	139
6.7.3	试验方案具有结构性、逻辑性和完整性 .....	140
6.8	小结 .....	144
6.9	问题讨论 .....	144
<b>7</b>	<b>随机误差和偏倚</b> .....	<b>146</b>
7.1	前言 .....	146
7.2	随机误差 .....	148
7.2.1	假设检验 vs 显著性检验 .....	148
7.2.2	假设检验存在两类随机误差 .....	148
7.2.3	I类误差相对容易控制 .....	150
7.2.4	置信区间的特性是相似的 .....	150
7.2.5	使用单侧或双侧假设检验不是正确的问题 .....	150
7.2.6	P值对I类误差进行定量 .....	151
7.2.7	II类误差取决于所感兴趣的临床差异 .....	152
7.2.8	事后的把握度计算没有益处 .....	153
7.3	临床偏倚 .....	154
7.3.1	随机误差和偏倚的相对大小非常重要 .....	154
7.3.2	偏倚由多种来源产生 .....	154
7.3.3	控制结构性偏倚在概念层面很简单 .....	157
7.4	统计偏倚 .....	160
7.4.1	对某些统计偏倚可进行纠正 .....	160
7.4.2	无偏倚不是对统计估计所希望的唯一属性 .....	161
7.5	小结 .....	162
7.6	问题讨论 .....	162
<b>8</b>	<b>目的和结果</b> .....	<b>164</b>
8.1	前言 .....	164
8.2	目的 .....	165
8.2.1	预测是常见的目的 .....	165
8.2.2	选择也能成为目的 .....	165
8.2.3	目的需要测量的各种标度 .....	166
8.3	结果 .....	166
8.3.1	结果和预测的结合 .....	166
8.3.2	评估结果的标准 .....	167
8.3.3	推荐“硬指标”或客观结果 .....	167

8.3.4	结果可以被定量或定性 .....	168
8.3.5	测量是可靠的有效的结果 .....	168
8.3.6	试验结果的计数 .....	168
8.3.7	有序分级通常被用来表示严重程度或毒性 .....	169
8.3.8	无序分级 .....	169
8.3.9	二分类变量是简单的归纳 .....	169
8.3.10	事件次数可能被删失 .....	170
8.3.11	事件数据需要两个数值 .....	171
8.3.12	删失和失访不相同 .....	172
8.3.13	生存时间以及疾病进展 .....	173
8.3.14	以综合结论代替删失 .....	173
8.3.15	良性事件使删失复杂化 .....	174
8.4	替代结果 .....	174
8.4.1	替代结果是疾病特异性的 .....	175
8.4.2	替代结果可以使试验更有效率 .....	177
8.4.3	替代结果有显著的缺陷 .....	178
8.5	一些特殊终点 .....	180
8.5.1	临床试验中重复测量并不常见 .....	180
8.5.2	病人报告结果 .....	180
8.6	小结 .....	181
8.7	问题讨论 .....	182
9	转化性临床试验 .....	183
9.1	前言 .....	183
9.1.1	转化性试验的设置和结果 .....	184
9.1.2	特点和定义 .....	184
9.1.3	小型并不意味着转化性研究 .....	185
9.2	从转化性试验获取的信息 .....	185
9.2.1	参数不确定性与结果不确定性 .....	186
9.2.2	熵 .....	186
9.2.3	经验熵偏倚 .....	187
9.2.4	变异 .....	188
9.2.5	转化性试验的样本量 .....	188
9.3	小结 .....	190
9.4	问题讨论 .....	191
10	剂量探索设计 .....	192
10.1	前言 .....	192
10.2	原理 .....	193