

“十三五”国家重点图书出版规划

药物临床试验设计与实施丛书

临床试验统计学

主 审 苏炳华 金丕焕

主 编 陈 峰 夏结来



人民卫生出版社

“十三五”国家重点图书出版规划

药物临床试验设计与实施丛书

临床试验统计学

Clinical Trial Statistics

主 审 苏炳华 金丕焕

主 编 陈 峰 夏结来

副主编 刘玉秀 黄 钦 姚 晨

编 者 (以姓氏笔画为序)

于 浩 王 彤 王武保 尹 平 刘玉秀 孙 高
苏炳华 李 卫 李 宁 李 康 李晓松 张罗漫
陈 峰 陈 刚 陈平雁 陈启光 易 东 金丕焕
赵耐青 姚 晨 贺 佳 夏结来 凌 莉 郭 翔
黄 钦 魏朝晖

学术秘书 黄丽红

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床试验统计学 / 陈峰, 夏结来主编. -- 北京:
人民卫生出版社, 2018

(药物临床试验设计与实施丛书)

ISBN 978-7-117-27305-3

I. ①临… II. ①陈… ②夏… III. ①临床医学-试
验-医学统计-统计学 IV. ①R4-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 191510 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康,
购书智慧智能综合服务平台

人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

药物临床试验设计与实施丛书

临床试验统计学

主 编: 陈 峰 夏结来

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 保定市中国画美凯印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 40

字 数: 998 千字

版 次: 2018 年 12 月第 1 版 2018 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-27305-3

定 价: 130.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

临床试验(clinical trial)是以人体(正常人或患者)为研究对象,在受试者(或其监护人)知情同意、监管部门依法管理、科学家严格控制条件下所开展的系统性、干预性科学研究,以探索或证实试验用药物、器械或新的治疗方案等对人体的作用、不良反应,目的是确认试验药物、器械、治疗方法等的效果及安全性。

临床试验的开展必须满足特定的伦理准则和科学性要求。从伦理上考虑,《赫尔辛基宣言》和国际医学科学组织委员会颁布的《人体生物医学研究国际道德指南》的道德原则,即公正、尊重人格、力求使受试者最大限度受益和尽可能避免损害,是国际上开展临床试验普遍遵循的伦理准则。临床试验首先必须符合伦理,具体的保证措施是除了获得机构伦理委员会的批准外,还同时需要得到受试对象或其亲属、监护人的知情同意。从科学性上考虑,由于人既具有生物学属性又具有社会属性,受试对象的主观感受、心理作用、精神状态等诸多的非研究因素错综复杂、难以控制,是试验结果产生偏性的主要来源。一方面,临床试验中研究者不能完全支配研究对象的行为,只能通过对受试者提出约束性要求,尽可能地控制和减少偏倚对试验的结果影响;另一方面,需要借助科学的方法学以达到科学评价,数理统计学则是其中所不可或缺的。

鉴于上述原因,临床试验不能完全按照其他学科那样应用统计学,必须考虑临床试验独特的伦理学要求,以及研究对象的生物性、社会性和主观性,久而久之形成了独特的交叉学科:临床试验统计学(trial statistics)。

随着数理统计学在临床试验领域应用的广泛深入,作为置身于临床试验统计学实践的中国临床试验统计学组(China clinical trial statistician working group, CCTS)深切感到,统计学应用于临床试验的学科特征日益凸显,是时候用一门学科来引领事业的发展了。毋庸置疑,这门学科就是临床试验统计学(clinical trial statistics)。概括地说,临床试验统计学是集临床试验设计理论和数据分析方法于一体的一门新兴学科,是数理统计学在临床试验领域的具体实践应用。

CCTS 成立于 2011 年,其宗旨是推动和促进临床试验中统计学原理与方法的正确应用、操作实施的科学规范、分析结果的正确解读,积极探索新的统计分析方法和规范,为临床试验的安全性、有效性评价提供科学保证;同时,充分发挥学组的教育培训职能,着力于培养生物统计学专业队伍,促进临床试验统计学这一新兴学科的发展壮大。本专著是 CCTS 集体智慧的结晶,较为全面、详细地介绍了临床试验中涉及的统计学基本原理、常用方法,融汇了许多国际学术最新进展,体现了 CCTS 在临床试验设计方法、分析规范和技术方面的专家共识,也展示了国内外临床试验相应的法律、法规和指导原则对统计学应用的要求,可以用于指导临床研究者和统计分析人员如何设计、分析、报告、解读临床试验。

本书共 35 章。第 1 章是概论,分别介绍临床试验及其管理的发展简史、国际临床试验

管理现状,以及生物统计学在临床试验中的地位和基本要求等;第2~6章介绍临床试验设计时的统计学考虑,透彻解析了试验设计的三个基本原则(随机、对照、重复)、两个避免偏倚的技术(随机化技术和盲法技术),以及研究指标的选择;第7~11章详细介绍了三种基本的设计类型(平行组设计、析因设计、交叉设计)及三种基本的比较类型(优效性检验、等效性检验和非劣效性检验);第12~17章分别介绍了数据分析时应考虑的统计学问题,包括基线和协变量、中心效应、交互作用、多重性问题、亚组分析、数据缺失问题,以及有效性和安全性数据的分析;第18~26章介绍了临床试验的其他设计和分析方法,包括早期临床试验、期中分析与成组序贯设计、适应性设计、国际多中心临床试验与桥接试验、群随机对照试验、诊断试验、无对照临床试验、非随机对照试验的设计与分析;第27~28章介绍了药物上市后监测,以及临床试验中的meta分析;第29章介绍了临床试验中的数据管理;第30章介绍了独立数据监查委员会;第31~34章是撰写试验设计方案和报告时需考虑的问题,包括临床试验方案中的统计学要素、统计分析计划与统计分析报告、临床试验报告中的统计学要点,以及临床试验统计中的标准操作规范;最后一章即第35章用两个实例介绍了药物研发的基本思路。

本书的读者对象是临床试验研究者、临床试验统计人员、各级技术审评人员、高等医学院校临床医学相关专业研究生和生物统计学专业学生。

本书作为一门学科的总结尚属首次,其学科理论体系、章节内容安排、撰写深度广度等纵使学组多次集体研讨、反复修缮提升,仍然难免疏漏错讹,敬请广大读者提出宝贵意见建议,以利于今后完善。

陈 峰 夏结束

2018年5月

缩略词汇表

英文缩写	英文全称	中文译名
ADR	Adverse Drug Reaction	不良反应
AE	Adverse Event	不良事件
AR	Audit Report	稽查报告
CCTS	China Clinical Trial Statistics Working Group	中国临床试验生物统计学组
CDMC	Clinical Data Management Working Group of China	中国临床试验数据管理学组
CFDA	China Food and Drug Administration	国家食品药品监督管理局
CRA	Clinical Research Associate	临床研究监查员
CRC	Clinical Research Coordinator	临床研究协调员
cRCT	cluster randomization control trial, cRCT	群随机试验
CRF	Case Report form	病例报告表
CRO	Contract Research Organization	合同研究组织
DM	Data Management	数据管理
EDC	Electronic Data Capture	电子数据采集系统
EDP	Electronic Data Processing	电子数据处理系统
EMA	European Medicines Agency	欧洲药品管理局
FDA	Food and Drug Administration	美国食品与药品管理局
FAS	Full Analysis Set	全分析集
GAP	Good Agricultural Practice	中药材生产质量管理规范
GCP	Good Clinical Practice	药物临床试验质量管理规范
GLP	Good Laboratory Practice	药物非临床研究质量管理规范
GMP	Good Manufacturing Practice	药品生产质量管理规范
IC	Informed Consent	知情同意
ICH	International Conference on Harmonization	国际协调会议
iDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立数据监查委员会
IEC	Independent Ethics Committee	独立伦理委员会
IND	Investigational New Drug	试验性新药
ITT	Intention-To-Treat Principle	意向性处理原则
IVRS	Interactive Voice Response system	交互式语音应答系统
IWRS	Interactive Web Response system	交互式网络应答系统
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国际医学标准术语词典

英文缩写	英文全称	中文译名
NDA	New Drug Application	新药申请
NIH	National Institutes of Health	国立卫生研究院(美国)
NMPA	National Medical Products Administration	国家药品监督管理局
PI	Principal Investigator	主要研究者
PSI	Statisticians in the Pharmaceutical Industry	制药业统计学家协会
PPS	Per Protocol Set	符合方案集
QA	Quality Assurance	质量保证
QC	Quality Control	质量控制
RCT	Randomized Controlled Trial	随机对照试验
SAE	Severity Adverse Event	严重不良事件
SAP	Statistical Analysis Plan	统计分析计划
SOP	Standard Operating Procedure	标准操作规程
SS	Safety Analysis Set	安全性分析集
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

目 录

第一章 概述	1
第一节 临床试验发展简史	1
第二节 临床试验简介	4
一、临床试验的特点	4
二、临床试验的分类和分期	5
三、临床试验的一般流程	7
四、临床试验的类别	7
第三节 临床试验的法律法规和技术规范	9
一、临床试验的国际法规简介	9
二、我国临床试验的法规体系简介	10
三、临床试验质量管理规范(GCP)简介	12
第四节 统计学在临床试验中的作用和地位	13
第五节 临床试验中的统计学指导原则	17
第六节 科学监管与审评中的统计学职能	18
第二章 对照原则与对照组的设置	22
第一节 对照组的设置	22
一、对照组的提出	22
二、设置对照组的意义及条件	23
第二节 安慰剂及安慰剂效应	23
第三节 对照组的基本类型	24
一、安慰剂对照	25
二、阳性对照	26
三、量效对照	26
四、无治疗对照	27
五、外部对照	28
第四节 对照组的灵活应用	28
一、三臂试验	28
二、加载试验	29
三、早期脱离试验	29
四、随机撤药试验	29
第三章 重复原则与样本量估计	32
第一节 影响样本量的因素	32
一、研究目的与试验设计	33
二、主要指标	34
三、效应量	34

四、统计特征	35
第二节 样本量估计原理	36
第三节 常见设计的样本量估计	37
一、两均数比较的样本量估计	37
二、两个率比较的样本量估计	38
三、两生存曲线比较的样本量估计	38
四、样本量调整	40
第四章 随机原则与随机化技术	42
第一节 随机化及其意义	42
一、随机化的提出	42
二、随机化分组的意义	43
三、随机化分组方法的分类	43
第二节 简单随机化	43
一、简单随机化的定义	43
二、简单随机化的 SAS 实现	44
第三节 区组随机化	44
一、排序法	45
二、区组随机化的 SAS 实现	45
第四节 分层区组随机化	46
一、分层区组随机化的意义	46
二、分层区组随机化中应注意的几个问题	46
三、分层因素的选择和分级	47
第五节 动态随机化	48
第六节 中央随机化	49
一、中央随机化的目标	49
二、中央随机化系统功能结构	49
三、中央随机化系统用例图	50
四、交互式网络响应系统	50
第七节 随机化的操作流程	52
一、随机化方案的制订	52
二、严格执行知情同意权	52
三、检查入选和排除标准	52
四、入组信息登记	52
五、随机化的时间	52
六、随机分配表的准备	52
七、随机分配表的编写	53
第八节 随机化系统的验证	53
第五章 盲法技术	55
第一节 盲法及其意义	55
第二节 设盲程度	56
一、双盲临床试验	56

二、单盲临床试验	56
三、开放临床试验	57
第三节 盲法实施的技术	57
一、模拟技术	57
二、遮蔽技术	59
三、第三方独立评价	59
四、紧急揭盲技术	60
第四节 盲法的标准操作规范	61
一、方案中“盲法”的描述	61
二、盲底的产生	61
三、编盲准备	61
四、编盲流程及编盲记录	62
五、揭盲与紧急揭盲	63
第五节 研究期间盲法的维持	63
一、非盲团队	64
二、安全性与疗效的独立评价	64
三、盲态数据的管理	64
第六章 评价指标	66
第一节 指标的统计学分类	66
一、定量指标	66
二、定性指标	66
三、等级指标	66
四、生存数据	67
五、指标类型的转换	67
第二节 指标的性质	68
一、灵敏性与特异性	68
二、客观性与主观性	69
三、测量的可重复性	69
四、量表的应用	69
第三节 终点指标及其选择	70
一、主要终点指标与次要终点指标	70
二、复合指标	71
三、全局评价指标	71
四、替代指标	72
第四节 终点指标评价委员会	73
第七章 平行组设计	76
第一节 设计简介	76
第二节 两组比较	77
第三节 多组比较	77
第四节 多剂量组比较	78
一、趋势检验	78

二、识别最优剂量的多重比较	79
第五节 生存资料的分析	82
一、生存曲线估计	83
二、生存曲线比较	83
第六节 正确应用	89
第八章 析因设计	90
第一节 设计简介	90
第二节 效应的解释	91
第三节 析因设计的方差分析	94
第四节 析因设计的多因素模型	97
第五节 析因设计的正确应用	99
一、析因设计的优缺点	99
二、复杂情况下的设计	99
第九章 交叉设计	102
第一节 设计简介	102
一、设计要素	102
二、设计特点	103
第二节 两处理、两阶段交叉试验	104
一、设计模型	104
二、计量资料 2×2 交叉设计效应评价	105
三、二分类资料 2×2 交叉设计效应评价	108
第三节 两处理、多阶段重复交叉试验	110
一、设计模型	110
二、效应评价	111
第四节 多处理交叉试验	114
第五节 William 设计	116
第六节 多处理平衡不完全交叉设计	118
第七节 延滞效应	119
第八节 正确应用	122
一、交叉设计的优缺点	122
二、多处理交叉试验	123
三、应用注意事项	123
第十章 生物利用度和生物等效性试验	125
第一节 生物利用度与生物等效性研究概述	125
一、生物利用度研究和生物等效性研究的概念	125
二、生物利用度和生物等效性研究在药物研发不同阶段的作用	126
三、生物利用度和生物等效性研究方法	127
四、生物等效性评价的三种统计学方法	127
第二节 生物样品分析方法的建立和确证	128
一、生物样品分析常用方法	128
二、生物样品分析方法确证	129

三、生物样品分析方法学质控	130
四、分析数据的记录与保存	131
第三节 试验设计及操作	131
一、试验设计类型	131
二、受试者选择	132
三、受试制剂和参比制剂	132
四、给药剂量	132
五、样品采集及取样点设计	133
六、药代动力学参数计算	133
七、研究过程标准化	133
第四节 数据处理及统计分析和结果报告要求	134
一、数据处理要求	134
二、统计分析要求	135
三、临床报告内容要求	136
第五节 统计学分析方法	136
一、生物等效性评价的假设检验法	136
二、生物等效性评价的置信区间法	138
三、 2×2 交叉试验设计生物等效性评价示例	139
四、多交叉设计的生物等效性评价方法	141
第六节 生物等效性研究的把握度及样本量计算	148
一、影响样本量估计的基本因素	148
二、以算术均数差值判定生物等效性的样本量估计	149
三、以几何均数比值判定生物等效性的样本量估计	152
四、高变异药物生物等效评价的样本量估计	155
五、生物等效评价样本量估计的注意事项	161
第七节 仿制药质量一致性评价中的生物等效性试验	162
第十一章 临床等效性/非劣效试验	165
第一节 临床等效性/非劣效试验的基本原理	165
第二节 临床等效性/非劣效试验设计	166
一、试验设计要点	166
二、阳性对照选择	166
三、等效性/非劣效界值确定	167
第三节 临床等效性/非劣效的统计推断	169
一、检验假设构建	169
二、假设检验方法	169
三、置信区间方法	171
第四节 临床等效性/非劣效试验的样本量估计	174
一、两组均数比较临床等效性/非劣效试验的样本量估计	174
二、两组率比较临床等效性/非劣效试验的样本量估计	179
三、两组生存曲线比较临床等效性/非劣效试验的样本量估计	182
第五节 临床等效性/非劣效/优效性之间的转换	183

一、等效性/非劣效的转换	183
二、非劣效/优效性的转换	184
三、优效性/非劣效的转换	184
第六节 正确应用的关键注意事项	185
第十二章 中心效应	187
第一节 中心效应的定义	187
第二节 两分类结果变量的中心效应分析	189
一、效应指标	189
二、中心效应一致性的检验	189
三、基于 logistic 模型的评价	193
第三节 连续型因变量的中心效应分析	194
第四节 生存资料的中心效应分析	196
一、Mantel-Haenszel 法	196
二、其他分层分析方法	198
三、Cox 比例风险模型	199
第五节 有关中心效应的统计学考虑	200
第十三章 基线和协变量	202
第一节 基线	202
一、基线的比较	202
二、基线的调整	203
第二节 协变量的控制	203
第三节 协变量的校正	204
一、协方差分析法	204
二、分层分析法	206
三、模型法	207
第四节 有关基线和协变量的统计学考虑	208
第十四章 多重性问题	211
第一节 多重性问题中的基本概念	211
一、I 类错误	211
二、强控制和弱控制	212
三、II 类错误	213
第二节 I 类错误控制的一般原则	213
一、并-交检验与交-并检验	213
二、闭合原理与分割原理	214
第三节 常见多重比较方法	216
一、基于 P 值的多重检验方法	217
二、基于参数方法的多重检验	220
第四节 常见的多重性问题处理策略	221
一、多个主要指标	222
二、多组比较	223
三、期中分析	223

四、复合指标	223
第十五章 亚组分析	225
第一节 概述	225
一、亚组分析的概念	225
二、亚组分析的种类	225
三、亚组分析的作用	226
第二节 亚组分析的统计学考虑	227
一、研究目的	227
二、随机性	227
三、样本量估计	228
四、多重性校正	228
五、亚组分组因素的确定	228
六、亚组分析的指标与方法选择	228
七、异质性分析与交互作用	229
八、密切相关结局间的亚组效应的一致性	231
九、亚组分析结果的表达	231
第三节 亚组分析结果的报告	232
第四节 对亚组分析结果的解读	233
一、事先计划的亚组分析结果	233
二、事后进行的亚组分析结果	233
第十六章 数据缺失问题	235
第一节 数据缺失问题的背景	235
一、数据缺失的概念和原因	235
二、数据缺失的危害	236
三、针对数据缺失的相关管理规范	237
第二节 数据缺失的预防和处理	238
一、试验设计对数据缺失的预防	238
二、试验过程对数据缺失的预防和处理	239
三、数据缺失的报告	240
四、数据缺失的统计处理原则	241
第三节 处理数据缺失的统计方法	241
一、处理数据缺失的理论框架和注意事项	241
二、常用数据缺失统计学处理方法的原理概述	244
三、常用数据缺失统计学处理方法的软件实现	249
第四节 敏感性分析	251
一、基于对照组信息推断反应变量缺失值	252
二、调整部分患者的填补值	252
三、敏感性分析的决策	253
第十七章 安全性评价	255
第一节 不良事件与不良反应	255
一、定义	255

二、不良事件的发现	256
三、不良事件的评估	256
四、不良事件的 MedDRA 编码	257
五、严重不良事件的报告	258
六、不良事件随访	259
第二节 安全性分析的统计学考虑	260
一、安全性数据的收集	260
二、分析集的确定	260
三、不良事件的分析	260
四、实验室检查数据的分析	263
五、基于临床试验对药物安全性分析的局限性	264
第三节 安全性数据的可视化	265
一、不良事件的可视化表达	265
二、实验室检查数据评价的可视化表达	268
第十八章 早期临床试验设计与统计分析	274
第一节 概述	274
第二节 I 期临床试验常用设计方法	275
一、基本思路	275
二、传统 3+3 设计	276
三、CRM 设计	276
四、mTPI 设计	277
五、BOIN 设计	278
第三节 BOIN 设计案例	282
第四节 小结	284
第十九章 期中分析与成组序贯设计	285
第一节 期中分析	285
一、期中分析的概念	285
二、日历时间和信息时间	286
三、名义检验水准与总 I 类错误	286
四、期中分析与序贯设计、成组序贯设计、适应性设计	286
第二节 成组序贯设计的常见方法	287
一、Pocock 设计和 O'Brien-Fleming 设计	287
二、 α 消耗函数方法	288
三、随机缩减方法	290
四、其他成组序贯设计方法	292
第三节 成组序贯设计中的参数估计	294
一、重复可信区间方法	294
二、期中分析决策后的参数估计	294
第四节 成组序贯设计的实施	295
一、成组序贯设计的应用条件	295
二、成组序贯试验的样本量估计	296

三、盲法的实施与 iDMC	299
四、期中分析的决策	300
五、试验方案与统计分析计划	300
第五节 成组序贯设计的正确应用	305
第二十章 适应性设计	307
第一节 适应性设计概述	307
一、适应性设计的概念	307
二、常见的适应性调整	308
三、适应性设计的实施	310
第二节 适应性设计中的统计分析方法	311
一、Bauer-Köhne 法	311
二、逆正态合并 p 值法	311
三、 p 值累加法	312
第三节 样本量再估计	312
一、盲态下的样本量再估计	313
二、非盲态下的样本量再估计	314
第四节 适应性随机化	315
一、反应变量-适应性随机化	315
二、协变量-适应性随机化	318
第五节 适应性设计案例	318
一、样本量再估计案例	318
二、适应性随机化案例	323
第六节 适应性设计的正确应用	324
第二十一章 国际多中心临床试验与桥接试验	327
第一节 定义	327
一、国际多中心临床试验	327
二、桥接试验	328
第二节 全球研发策略	328
一、全球多中心策略	328
二、桥接策略	328
三、日本的 MRCT 策略	331
四、SGDDP 桥接策略	332
第三节 一致性评价	333
一、重现概率	333
二、可推广概率	335
第四节 桥接试验的 Bayes 方法	337
一、Bayes 预测概率法	337
二、经验 Bayes 法	337
三、混合先验法	338
第五节 MRCT 和桥接试验设计时需要考虑的因素	338
一、宏观层面的考虑	339

二、操作层面上的考虑	340
三、法规不一致时的考虑	341
四、统计学上的考虑	342
五、我国 MRCT 注册申请的要求	343
第二十二章 群随机对照试验	345
第一节 概述	345
第二节 群随机对照试验设计中的有关问题	346
一、随机化和推断单位	346
二、随机化的实施	346
三、群内相关系数	346
四、方差膨胀因子	347
五、样本量估计	347
六、知情同意及其他伦理学问题	348
第三节 群内相关系数	349
一、二分类资料群内相关系数的计算	349
二、定量资料群内相关系数的计算	350
第四节 群随机对照试验的广义估计方程	351
一、GEE 模型简介	351
二、GEE 参数估计	352
第五节 群随机对照试验的多水平模型	352
一、MLM 模型简介	353
二、MLM 模型参数估计	354
第六节 群随机对照试验的生存分析	355
第七节 群随机对照试验的报告要求	356
第二十三章 诊断试验	358
第一节 概述	358
一、研究目的	358
二、研究类型与假设	358
第二节 诊断试验设计	359
一、研究目标	359
二、目标患者总体	360
三、金标准的选择	360
四、准确度指标的选择	361
五、数据收集方案	361
六、样本量的确定	362
第三节 诊断试验评价指标	362
一、灵敏度和特异度	362
二、阳性预测值和阴性预测值	363
三、似然比	364
四、ROC 曲线下面积	366
五、两种诊断方法的准确度的比较	370