临床试验统计学相关

杭州医学院 12月24日6-8节

历史 1

上古历史 1

近代历史 2

1747.5.20 James Lind 2

Statistical methods 2

知情同意书 2

Biostatistics 4

生物统计学需要遵循的法规 4

描述统计量 4

随机变量 4

二项分布 4

泊松分布 4

正态分布 4

线性模型 4

线性统计量 4

p值 4

Power analysis 4

原假设 备择假设 4

Type I and Type II错误 4

Power calculation 5

1 均数资料的非劣效性 5

2 率资料的非劣效性 5

3 均数资料的优效性 5

4 率资料的优效性 5

5 均数资料的等效性 5

6 率资料的等效性 6

7 Precision analysis 6

药物试验设计 7

# 历史

## 上古历史

神农尝百草的语言含义，其实药物也可以是矿。其实农业的开创，提供了一种新的经济基础。

《本草纲目》的分类系统包括：16部的名称和顺序为：水部、火部、土部、金玉部[属于无机物]、草部、谷部、菜部、果部、木部、服器部[植物]、虫部、鳞部、介部、禽部、兽部和人部[动物]。

巴比伦尼布甲尼撒二世[Nebuchadnezzar II， 605/604~562 BCE，中国正值春秋时期]:试验分两组：

一组吃素，另一组进行宫廷营养饮食。10天后，前者更好。

尼布甲尼撒二世是巴比伦空中花园的建造者，巴比伦在他治下，到达巅峰

类似古代中国的焚香沐浴 戒斋三天。

## 近代历史

### 1747.5.20 James Lind

在HMS[Her Majesty’s Ship or His Majesty’s Ship；达尔文当时坐的船是HMS Beagle] Salisbury对12名船员分组，使用柠檬汁(维生素c)用于预防坏血病(Scurvy)。5.20国际临床实验日。

但当时并无明显的分析流程，导致推广需要著名专家推荐。

“Lind selected 12 men from the ship, all suffering from scurvy, and divided them into six pairs, giving each group different additions to their basic diet. Some were given cider, others seawater, others a mixture of garlic, mustard and horseradish. Another group of two were given spoonfuls of vinegar, and the last two oranges and lemons. Those fed citrus fruits experienced a remarkable recovery. While there was nothing new about his discovery - the benefits of lime juice had been known for centuries - Lind had definitively established the superiority of citrus fruits above all other 'remedies'.

In 1748, Lind retired from the navy and went to Edinburgh University to take professional qualifications. In 1753, he published 'A Treatise of the Scurvy' and in 1757 'An Essay on the Most Effectual Means of Preserving the Health of Seamen in the Royal Navy', which threw much light on the appalling living conditions and diet of seamen. In 1758, he was appointed physician to the Naval Hospital at Haslar in Gosport where he investigated the distillation of fresh water from salt water for supply to ships.

Although the importance of Lind's findings on scurvy were recognised at the time, it was not until more than 40 years later that an official Admiralty order was issued on the supply of lemon juice to ships. With this, scurvy disappeared almost completely from the Royal Navy.”

来源 [BBC James Lind](http://www.bbc.co.uk/history/historic_figures/lind_james.shtml)

### Statistical methods

20世纪30年代，美国，Harry Gold和Walter Modell，建立现代临床药理学学科基础。创立双盲设计法。

1932年，Paul Martini出版了一本关于治疗研究的权威方法学专著，“第一个临床药理学家”。描述了安慰剂[placebo]，对照组，分层，评价方法等概念，并强调足够样本量和极限条件的必要性。

“越想越病”，让医生陷入困境 [<http://www.sohu.com/a/303970846_120044756>]

参考文献

**Science**, 06 Oct 2017, 358(6359):105-108, doi:10.1126/science.aan1221

**Science**, 06 Oct 2017, 358(6359):44, doi:10.1126/science.aap8488

Discover, Say No to Nocebo: How Doctors Can Keep Patients’ Minds from Making Them Sicker

张会娟. 疼痛背景下安慰剂和反安慰剂效应的机制研究：学习与预期的调节作用[D].西南大学,2018.

魏华,唐丹丹,夏晓磊,胡理.疼痛背景下的反安慰剂效应:从发生机制到临床启示[J].中国疼痛医学杂志,2015,21(11):801-805.

邓潇斐,罗非,郭建友.反安慰剂效应及其内在机制[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(05):591-596.

1933 Evans和Hoyles第一次使用安慰剂进行药物临床试验。评价了治疗心绞痛药物的疗效。虽然70多年过去，他们的评价仍然使用：缓解心绞痛只有在采用了合理的对照方法之后，其疗效价值才能正确判断；评价药物反应时安慰剂作用十分明显。

RCT randomized clinical trial[在经济学中开始使用]

1948年，药物发展里程碑事件, 第一项随机对照试验。A Bradford Hill 在BMJ上发表“链霉素治疗肺结核的随机对照试验”[Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis, BMJ, 1948, 2:769][<https://www.docin.com/p-1671240901.html>]。之前都是用盘尼西林治疗，但效果不好。  
109个病人，随机区组设计（信封内容“S” Streptokinase+bed rest; “C” Bed rest alone: no placebos），没有给知情同意书，病人也不知道在随机控制之下。

1962， A Bradford Hill《临床与预防医学统计方法》（Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine）。

## 知情同意书

1906，Upton Sinclair 《丛林》报道了芝加哥肉类加工的恶劣环境。美国成立FDA（CFDA，2018.4.20更名SAMR，国家市场监督管理总局）。

1937年，美国“磺胺醑剂”事件，导致107人死亡。

“1937年，美国一家公司的主任药师瓦特金斯(Harold Wotkins)为使小儿服用方便，用二甘醇代替酒精做溶媒，配制色、香、味俱全的口服液体制剂，称为磺胺酏剂，未做动物实验，在美国田纳西州的马森吉尔药厂投产后，全部进入市场，用于治疗感染性疾病。当时的美国法律是许可新药未经临床实验便进入市场的。到这一年的9～10月间，美国南方一些地方开始发现患肾功能衰竭的病人大量增加，共发现358名病人，死亡107人(其中大多数为儿童)，成为上世纪影响最大的药害事件之一。1937年的“磺胺酏剂事件”促使美国国会通过《食品、药品和化妆品法》(Food, Drugs, and Cosmetic Act, 简称FDCA,1938)，对西方药学产生了重大影响。”

20世纪60年代，“反应停[thalidomide]事件”让世界震惊,导致全世界出现8000多个短肢畸形儿[海豹畸形婴儿，澳大利亚的Nick Vujicic，演讲大师，图片]，对母体安全不一定对胎儿安全。1962年通过《食品药品法修正案》，不能随意在人身上随意进行药物试验，临床试验必须通知FDA，必须征得受试者统一，医生和制药企业必须保留完整的药物临床试验记录。

二战中，德国日本进行人体试验。

1948年，《纽伦堡法典》（纽伦堡审判）制定10项基本原则：自愿，知情同意，科学依据，不允许对受试者造成伤害，有权退出。

1964年，第18界世界医学大会《赫尔辛基宣言》：独立的伦理委员会，研究者对受试者医疗照顾和责任，书面而非口头知情同意书。

2013年，第64届在巴西福塔莱萨首尔修订

1977年，美国FDA《联邦管理法典》“药物临床试验管理规范”（Good Clinical Practice，GCP）

1995年，世界卫生组织发布了，“药物临床试验管理规范指南” （WHO guildline for good clinical practice for trails on pharmaceutical products，WHOGCP）。

ICH，六个参与单位：欧洲药品局EMEA，欧洲制药工业协会联合会EFPIA，美国食品和药品管理局FDA，美国药物研究和生产联合会PhRMA，日本厚生省MHLW，日本制造业工业协会JPMA。

# Biostatistics

## 生物统计学需要遵循的法规

《中华人民共和国药品管理法》

page 22上一大堆。而且整个章节是CHOP的Jeffrey Barret写的

## 描述统计量

均值，被平均的工资收入~~~  
中位数，更加均匀，与极值无关

方差，

## 随机变量

离散分布，硬币例子：Statistical Inference Example 1.3.13

连续分布，

身高：  
BMI:

## 二项分布

硬币的例子

## 泊松分布

公交车等人的例子

## 正态分布

最常见的关于连续数据的分布

## 线性模型

线性模型分析原理

## 线性统计量

## p值

# Power analysis

## 原假设 备择假设

Null distribution vs Alternative distribution

## Type I and Type II错误

水准，0.05， 0.025（两尾），多重比较0.05/k

## Power calculation

均值，方差

page 28

### 1 均数资料的非劣效性

是实验组与对照组的病例比例

, 则 (双侧)， （power)

是合并的标准差，是差异

见page 28的例子3.1的某降压药治疗轻中度原发性高血压的降压效果

### 2 率资料的非劣效性

page28的例子3.2 评价某重要对冠心病心绞痛的临床疗效

### 3 均数资料的优效性

：两组的实际差

例子3.3

### 4 率资料的优效性

例子3.4

### 5 均数资料的等效性

见例子3.1

### 6 率资料的等效性

### 7 Precision analysis

详细见Sample size calculation in power analysis

根据随机变量，其%的置信区间是 。假设允许的误差为E

假设的精度，则

对于非参另外根据车比肖夫不等式，可以得到

# 药物试验设计

## I期

主要是药物动力学。给药耐受性，单词给药药代动力学，连续给药药代动力学

## II期

1 随机对照盲法设计：单盲（医生知道，病人不知道），双盲（医生、病人都不知道）  
2 多中心临床试验

3 病例数估计，需要估算试验例数（power analysis)

4 规定明确的诊断标准、病例选择入选标准、病例排除标准与退出标准

5 有效性评价 （治愈+显效)/可供评价疗效总例数=总有效率

6 安全性评价 观察记录不良事件

## III期

更多的样本

## IV期

上市之后，多余2000例。可以没有对照。