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，

《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]: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。

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Salisbury对12名船员分组，使用柠檬汁(维生素c)用于预防坏血病。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。

### 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第一次使用安慰剂几星药物临床试验。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(HaroldWotkins)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。