



评价试验药治疗糖尿病的安全性以及有效性

——“程序岛”队伍的案例报告

队名：程序岛

队员：黄天洋，朱声驰，王若妍

学校：同济大学，数学科学学院

日期：2020/ 11/ 5



摘要

糖尿病是一种常见、多发的代谢疾病，中国作为糖尿病重灾区患病人数增长率不断上升。研制疗效好且副作用小的抗糖药物成为亟待解决的难题。本文根据临床试验数据对试验药的有效性、安全性进行分析并在此基础上设计 III 期临床试验方案。

对受试者全集进行划分得到全分析集 FAS(ITT 下)、符合方案集 PPS(PP 下)、安全集 SS，在各个分析集内对不同试验组基期数据进行描述性统计和差异性分析，结果显示不同治疗组基期指标不存在显著差异，分组具有随机性、可比性。

针对问题一，选取给药 12 周后糖化血红蛋白 HbA1c 相对基线变化为主要疗效指标，对 FAS 集和 PPS 集进行分析。通过变换提升正态性后采用协方差分析 (ANCOVA) 检验消除基期 HbA1c 水平影响后三个试验组 12 周 HbA1c 水平的差异性，结果表明三组 12 周 HbA1c 水平存在显著差异。为进一步量化药物组与实验组的差异，计算 Cohen's d 效应值，结果为对于 12 周 HbA1c 水平，药物组相比安慰剂组具有中等差异，且下降值的 95%CI 约为 0.1-0.7%；对于 12 周 HbA1c 相对基线降幅，药物组相比安慰剂组具有高差异，且下降值的 95%CI 约为 0.2-0.9%。

针对问题二，选取给药 4、8、12 周后空腹血糖 FPG、餐后 2 小时血糖 2h PPG 相对基线变化为次要疗效指标进行 ITT 意向分析。给出次要疗效指标的描述性统计，并进一步采用协方差分析方法检验各期三个试验组次要疗效指标的差异性。结果表明除了 12 周 FPG 有异常情况，药物组相对安慰剂组在各期的 FPG、2h PPG 相对基线变化水平都有显著性差异，证明了试验药的有效性；而 12 周 FPG 则是因为部分安慰剂组受试者因血糖失控于 12 周额外服用了其他降糖药物，导致 12 周 FPG 无显著差异。此外通过分析得知，对于本药物而言 2h PPG 是更好的次要疗效指标。

针对问题三，从不良事件、生命体征、十二导联心电图、实验室检验生化指标四个方面，在安全集 (SS) 上分析试验药的安全性。根据各指标类型与频数特征选取卡方检验或 Fisher 精确检验。结果显示三个试验组在尿酮体异常率上存在显著差异，表明试验药可能对改善尿酮体指标有促进作用；药物组可能存在一例有关的低血糖事件。其他指标在组间均不存在显著差异，表明试验药总体安全性良好。

针对第四问，进一步分析不同因素与药物剂量对疗效的影响，通过受试者人群特征和剂量两方面考虑。对于受试者人群，采用亚组分析和交互作用检验选取主要疗效指标—12 周 HbA1c 相对基线变化，采用 ITT 分析方法，合并试验药 10mg 与试验药 20mg 组为药物组与安慰剂组进行对比。选取年龄、性别、BMI、嗜好品使用、部分既往病史、部分伴随药物为划分亚组标准，并检验各因素与药

物有效性的交互效应，绘制森林图。结果显示：**BMI>28** 人群中该药物疗效可能并不显著；吸烟史可能与疗效有交互作用，但因为 **P** 值接近 **0.05** 且样本量少不宜根据统计推断妄下结论；药物可能对阿托伐他汀钙片的使用者疗效不够显著。对于剂量，分别比较试验药 **10mg** 与 **20mg** 组间有效性与安全性。选取两组 12 周 **HbA1c**、**FPG**、**2h PPG** 相对基线变化为疗效指标进行协方差分析。结果显示两种剂量之间疗效不存在显著差异。选取总体不良事件发生率与低血糖事件发生情况为安全性指标，卡方检验结果显示两种剂量之间安全性不存在显著差异。在有效性与安全性均不存在显著差异的基础上小剂量—**10mg** 可能为更佳的选择。

针对第五问，结合前四问分析结论和现实糖尿病治疗背景，我们在 **III** 期临床方案设计中确定试验药剂量 **10mg**，而后考虑到本试验药和同类药物相比除了在降糖效果上有保障之外，在安全性上更具有很强的竞争力，因此我们希望通过大样本验证 **10mg bid** 试验药有效性与安全性并评估 **10mg bid** 试验药联合二甲双胍 **500mg bid** 治疗的有效性与安全性。方案采用随机、双盲、多中心的形式，同时设计亚组以检验试验药与 **BMI** 的交互作用，最终给出初步的 **III** 期临床试验设计。

关键词：药物评价，**RCT**，糖尿病，协方差分析，卡方检验，亚组分析

目录

I	案例概述	1
II	分析集划分、预处理与基期可比性检验	2
1	分析集划分概述	2
2	全分析集（FAS）人群	2
3	符合方案分析集（PPS）人群	3
4	安全性（SS）人群	3
5	基期描述与可比性检验	4
III	问题 1：主要疗效指标——给药 12 周后 HbA1c 水平与基期差异分析	6
1	分析数据集准备	6
2	分析方法探究与结论	6
IV	问题 2：次要疗效指标与药物有效性分析	10
1	选取次要疗效指标	10
2	分析集数据准备	10
3	分析方法与结论	10
V	问题 3：药物安全性分析	14
1	药物安全性指标	14
2	安全集数据准备	14
3	安全性指标描述统计与安全性分析	14
VI	问题 4：不同因素对疗效的影响	19
1	分析与数据说明	19
2	单因素分组的亚组分析	19
3	药物使用剂量分析	21
VII	问题 5：III 期临床试验方案设计	24
1	实验背景	24
2	研究目的	25
3	试验设计	26
4	人群	27
5	疗效和安全性指标	29

6	分析方法	29
7	访视计划以及评估	30
	参考文献	35
	附录	37

I 案例概述

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病。糖尿病患者由于胰岛素分泌缺陷或者胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降（即胰岛素抵抗），血糖长期处于较高水平，进而导致各种组织特别是眼、肾、心脏、血管、神经的慢性损害与功能障碍。目前全球糖尿病成年患者人数高达 4.15 亿，中国作为全球糖尿病重灾区，糖尿病患病人数已高居全球首位且患病人数增长率仍在不断上升。很多传统抗糖尿病药物存在继发失效以及具有不同程度副作用的情况，研制疗效好且副作用小的糖尿病药物成为一个亟待解决的难题。

现对一款治疗糖尿病的试验药临床试验数据进行分析。该试验药靶点为肠促胰岛素，可以通过降低 DDP-IV 酶的生物活性来抑制其对肠促胰岛素的水解作用，进而提高活性 GLP-1/GIP 的血浆浓度，促进胰岛素的释放，起到降低血糖的作用。试验采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的试验方案，对试验药物在治疗中的有效性和安全性进行为期 12 周的观察。试验包括筛选期（1 周）、导入期（4 周）、基线检查期（约 1 周）、治疗期（12 周）。共有 204 例受试者按 1: 1: 1 的比例进入试验药 10mg 组、20mg 组和安慰剂组。将对试验药物的疗效分析分解为下列五个问题进行：

问题 1：分析研究药物组及安慰剂组的差异，如以治疗 12 周后 HbA1c 相对基线的变化为主要疗效指标。

问题 2：从数据中发现更多反映疗效的相关指标，如治疗 4、8、12 周后空腹血糖（FPG）、餐后 2 小时血糖（2h-PPG）相对基线的变化，并进行药物有效性分析。

问题 3：寻找安全性指标，对药物安全性进行评价，如低血糖事件。

问题 4：根据数据发现并建模分析不同因素对药物治疗的影响，如年龄。

问题 5：查阅文献资料，根据本研究试验数据及分析结果，尝试设计本研究药物 III 期临床试验方案，如研究目的、试验设计、样本量、疗效和安全性指标、分析方法等。

II 分析集划分、预处理与基期可比性检验

注 本文中所有统计学检验均为双侧检验， P 值小于等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计学意义，结果主要使用图表方法表示。（统计分析软件使用 sas 9.4）

1 分析集划分概述

将入组受试者划分为 FAS（全分析集）、PPS（符合方案集）、SS（安全数据集）三个分析数据集。初步总结对比各分组的基线特征并给出描述性统计结果。对药物有效性的分析分为两部分：使用 FAS 集进行 ITT 意向性分析（Intention-To-Treat）以及使用 PPS 集进行 PP 符合方案分析（Per-Protocol）。

FAS 集指合格病例与脱落病例的集合，但不包括筛选期剔除的病例；ITT 分析即根据意向性分析，是对所有通过筛选期，经随机分组进入研究并开始治疗的病例进行统计分析（包括对脱落病例的评价），以评价总的处理效果的临床研究方法

PPS 集指通过筛选期且依从性好、完成实验全部规定的受试者集合，是 FAS 的一个子集；PP 分析即遵循研究方案分析，只对依从性好，遵照方案基本完成治疗计划的受试者进行统计分析进而评级处理措施的效能。

对药物安全性的分析建立在 SS 集上。SS 集指至少接受一次治疗，且有安全性指标记录的实际数据。

数据集划分使用 PROC SQL

2 全分析集（FAS）人群

筛选原则：所有入组试验且有主要疗效指标与随访记录的受试者。

排除标准：

- 没有通过筛选期。
- 入组以后给药 4、8、12 周的主要疗效指标 HbA1c 检测数据全部缺失。

根据排除标准，从 DM 集中选出实际分组代码不为 SCRNFAIL 的试验者得到 204 位受试者，在此基础上，检查这 204 位受试者 LB（实验室检查结果）中给药后第 4、8、12 周 HAb1c 值是否全部缺失，剔除该主要疗效指标全部缺失的 7 位受试者最终得到 FAS 集，其中包含 197 位受试者。

3 符合方案分析集（PPS）人群

筛选原则：所有入组试验且有主要疗效指标与随访记录但排除脱落者。

排除标准：

- 没有通过筛选期。
- 入组后 4、8、12 周主要疗效指标 HbA1c 数据全部缺失。
- 试验过程中提前退出的试验者。

根据排除标准，在 FAS 集的基础上剔除 DS 中处置事件子类为“提前退出”者，得到包含 186 个受试者的 PPS 集。

4 安全性（SS）人群

筛选原则：所有入组试验且有安全性指标随访记录者。

排除标准：

- 没有通过筛选期。
- 入组后没有任何安全性指标随访记录。

根据剔除标准，从 DM 集中筛选出实际分组代码不为 SCRNFAIL 的 204 位受试者，进一步检验是否安全性指标（人口学数据、不良事件、十二导联心电图、实验室检验结果）数据全部缺失，将入组后四类指标全部缺失者排除，最终共计 204 人进入 SS 集。

根据筛选流程，绘制 FAS、PPS 集选取流程图，并给出剔除受试者原因：

（图 II.1）

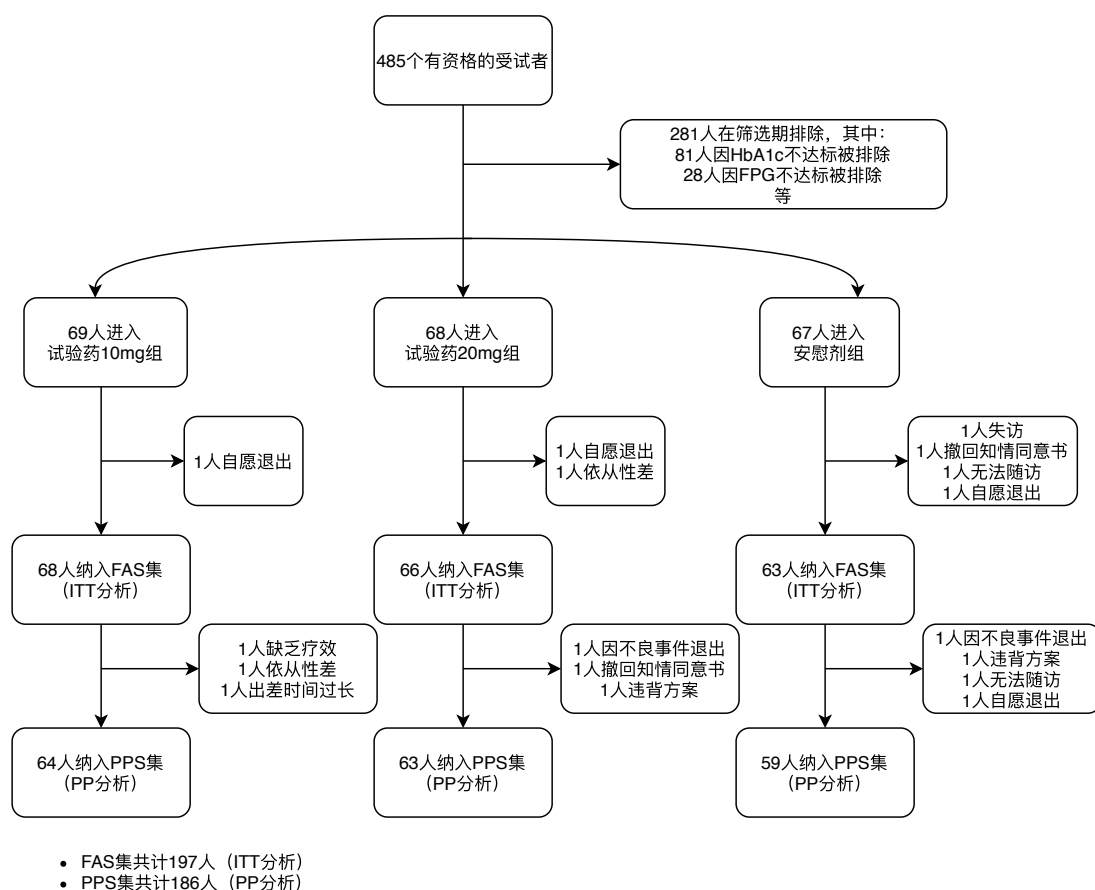


图 II.1: 受试者选取 (FAS、PPS) 流程图

5 基期描述与可比性检验

为检验该试验分析人群分组是否具有可比性，对 FAS 集中 197 位分别属于 A（试验药 10mg）、C（试验药 20mg）、D（安慰剂）三组的受试者的基期人口学数据、生命体征、不良嗜好情况进行比较。其中选择可能对治疗效果存在影响的：

- 人口学数据：年龄（AGE）、性别（SEX）
- 生命体征数据：体重（WEIGHT）、BMI、心率（HR）、收缩压（SYSBP）、舒张压（DIABP）
- 嗜好品使用：饮酒史、吸烟史

注 通过药物分发与回收记录（DA）可以计算受试者依从性。但是考虑到数据集没有给出受试者在方式周期内应当服用的药物剂量，难以计算依从性；且本试验中依从性过差者会被强制脱落，故默认三个干预组的受试者在依从性上没有太大差异。

5.1 对离散型指标的描述统计与卡方检验

对三组间性别、嗜好品情况可以使用卡方检验。检验结果显示：三组间性别卡方检验 P 值为 0.4615；三组间嗜好品使用情况比例卡方检验 P 值为 0.2822, 均大于 0.05，可以说明三组性别、嗜好品使用情况没有显著的统计学差异，各分组具有一定的可比性。

5.2 对连续型指标的描述统计、方差分析或非参数检验

对三组间年龄、体重、BMI、心率、呼吸、收缩压、舒张压指标进行方差分析（使用单因素 ANOVA）或非参数检验（使用 Kruskal-Wallis 秩和检验），判断三组各项指标均值是否相同。首先对各组内这些指标进行正态性检验与方差分析，对于通过正态性检验与方差齐次性检验的指标直接进行单因素方差分析；对于不满足正态性的指标根据其偏离正态性的情况选择使用 Box-Cox 变换或非参数检验。

汇总基期各离散、连续指标描述统计结果与检验 P 值，给出基期数据描述（表 II.1）

表 II.1: 基期数据描述 (ITT)

指标	安慰剂组 (n=63)	试验药 10mg (n=68)	试验药 20mg (n=66)	P 值
年龄	54.7±10.39	55.9±10.05	55.3±9.24	0.7720
性别 (频数 (频率%))				
男	37(54.41)	39(59.09)	41(65.08)	0.4615
女	31(45.59)	27(40.96)	22(34.92)	
嗜好品使用情况 (频数 (频率%))				
从不饮酒	47(69.12)	46(69.70)	40(63.49)	0.2822
曾经饮酒	6(8.82)	13(20)	7(11.11)	
现在饮酒	15(22.06)	7(10.77)	16(25.40)	
曾经吸烟	3(4.41)	7(10.77)	7(11.11)	
现在吸烟	12(17.65)	13(20)	10(15.87)	
体重 (kg)	67.7±10.69	68.3±10.01	71.2±12.42	0.1723
BMI	25.3±2.69	25.1±2.56	25.7±3.03	0.5364
心率 (次/分)	75.8±10.15	76.0±9.92	77.1±8.72	0.7359
呼吸 (次/分)	18.4±1.12	18.5±1.33	18.2±1.55	0.4631
收缩压 (mmHg)	78.9±9.43	78.7±9.06	79.3±7.63	0.9072
舒张压 (mmHg)	125.8±12.02	127.3±12.80	126.5±11.23	0.7726

结论

各项基期指标均无显著差异，三组数据具有随机性和可比性。



III 问题 1：主要疗效指标——给药 12 周后 HbA1c 水平与基期差异分析

1 分析数据集准备

分别进行 ITT 分析与 PP 分析并对比研究结果，使用%MACRO选取并清洗数据。入选受试者可能存在部分访视时期 HbA1c 数据缺失的情况，使用其上次一受访时测量数据结转，补全受试者所有给药第 4、8、12 周后的 HbA1c 数据。

2 分析方法探究与结论

分别对 ITT 与 PP 分析绘制试验药 10mg、试验药 20mg、安慰剂三组基期与给药 4、8、12 周后 HbA1c 指标均值折线图（图 III.1,2）。图中给药 12 周后药物组 HbA1c 水平有明显下降，且下降幅度较 4、8 周后增大，因此选取给药 12 周后 HbA1c 相对基线变化作为主要疗效指标进行分析。

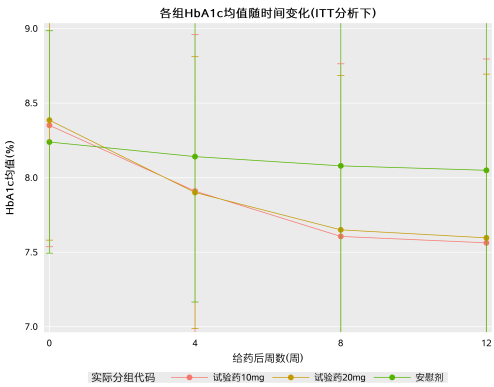


图 III.1: HbA1c 随时间变化 (ITT)

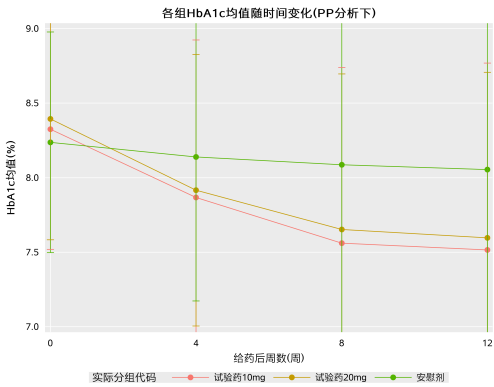


图 III.2: HbA1c 随时间变化 (PP)

首先分别统计 ITT、PP 分析下三个试验组给药 12 周后受试者的 HbA1c 指标的描述性统计结果，包括均值、标准差、最大值、最小值、中位数（表 III.1,2）

表 III.1: 各组给药 12 周后 HbA1c 值的描述统计 (%) (ITT)

	安慰剂组 (D)	试验药 10mg(A)	试验药 20mg(C)
均值	8	7.6	7.6
标准差	1.32	1.23	1.1
最大值	11.8	10.4	10.7
最小值	6.1	5.6	5.8
中位数	7.8	7.3	7.4

表 III.2: 各组给药 12 周后 HbA1c 值的描述统计 (%) (PP)

	安慰剂组 (D)	试验药 10mg(A)	试验药 20mg(C)
均值	8.1	7.5	7.6
标准差	1.32	1.25	1.11
最大值	11.8	10.4	10.7
最小值	6.1	5.6	5.8
中位数	7.8	7.3	7.4

对 12 周试验药 10mg、试验药 20mg、安慰剂三组 HbA1c 指标进行正态性检验（图 III.3,4,5）。检验结果显示 P 值均未通过 Shapiro-Wilk 正态性检验。由于直方图分布呈现右长尾的偏态分布，选用变量变化的方法提升正态性比直接选取非参数检验效果更好。对 12 周 HbA1c 值进行 Box-Cox 变换后再次检验正态性均可通过。

由于 HbA1c 治疗期间增量可能会受到基期 HbA1c 水平影响，直接对差值进行统计分析（这基于生物学假设：初始 HbA1c 水平对治疗期间 HbA1c 增量没有任何影响）的做法并不合理。这里采用协方差分析 (ANCOVA) 的方法来消除基期对于增量的影响。选取因变量为 Box-Box 变换后 12 周 HbA1c 值，协变量为 Box-Cox 变换后基期 HbA1c 值。经检验，12 周三组因变量满足正态性、方差齐次性、因变量与协变量呈线性相关且斜率相同的特点，可以进行协方差分析。

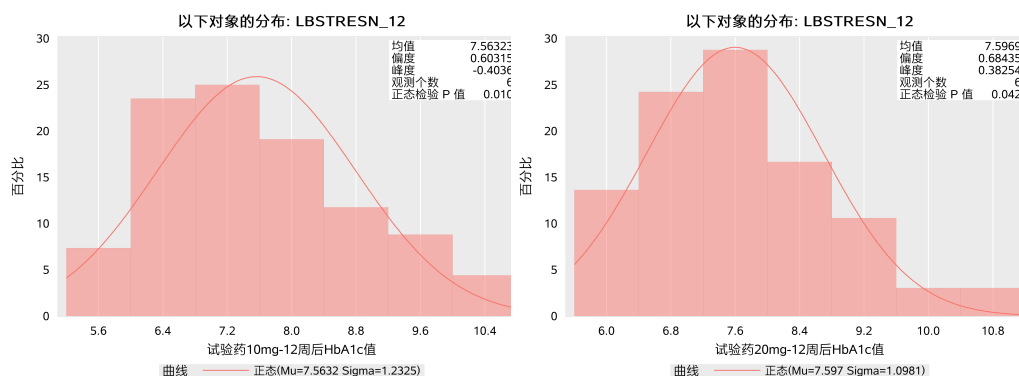


图 III.3: 用药 10mg 组 12 周 HbA1c 分布 图 III.4: 用药 20mg 组 12 周 HbA1c 分布

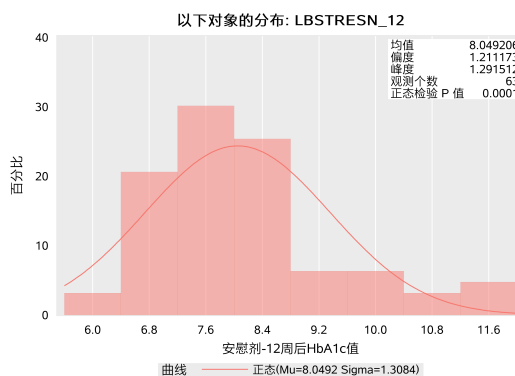


图 III.5: 安慰剂组 12 周后 HbA1c 分布

协方差分析结果汇总见表 III.3,4,5, 结果显示模型总体检验结果 P 值 <.0001, 协方差分析的模型具有统计学意义, 即组别及协变量——基期 HbA1c 值对 12 周 HbA1c 水平的联合作用是显著的。

TypeIII SS 对参数检验结果中协变量对因变量影响检验 P 值 <.0001, 分组对因变量影响检验 P 值为 0.0006(ITT) 和 0.0005(PP) 都是显著的, 即说明基期 HbA1c 水平与分组对因变量的影响都是有显著差异的。最后查看每一组均值的差异比较, 结果显示: 药物组与安慰剂组存在显著差异而 10mg 与 20mg 药物组之间没有显著差异。同时 ITT 分析与 PP 分析结果相近, 这增强了统计结果的说服力。

注 由于在主要疗效终点上 ITT 与 PP 分析结果基本相同, 故后续均用 ITT 分析

表 III.3: 12 周 HbA1c 各组调整前后水平对比 (%) (ITT)

	安慰剂组 (D)	试验药 10mg(A)	试验药 20mg(C)
均值 ± 标准差	8±1.31	7.6±1.23	7.6±1.10
校正后均值 ± 标准差	8.1±0.13	7.5±0.12	7.5±0.13

表 III.4: 12 周 HbA1c 各组调整前后水平对比 (%) (PP)

	安慰剂组 (D)	试验药 10mg(A)	试验药 20mg(C)
均值 ± 标准差	8±1.32	7.6±1.25	7.6±1.11
校正后均值 ± 标准差	8.1±0.12	7.5±0.13	7.5±0.13

表 III.5: 12 周 HbA1c 组间差异协方差分析 P 值

	模型总体检验	协变量影响参数检验	分组参数检验
P-ITT	<0.0001	<0.0001	0.0006
P-PP	<0.0001	<0.0001	0.0005

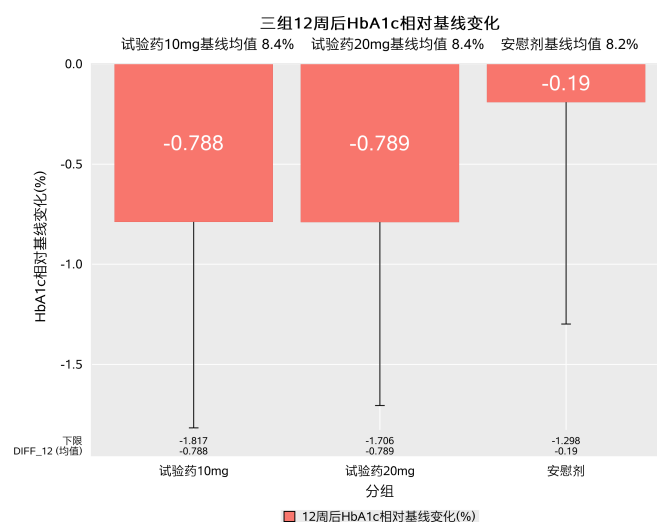


图 III.6: 给药 12 周后 HbA1c 相对基线变化

为进一步量化药物组与安慰剂组的差异，分别计算与安慰剂组相比，试验药 10mg 与试验药 20 mg 组在给药 12 周后 HbA1c 水平差异的效应值（Effect Size）与置信区间，以及相对基线下降幅度差异的效应值与置信区间（表 III.6,7）

注 此处效应值使用 *Cohen's d* 值，即均值差与联合方差的比值

表 III.6: 12 周 HbA1c 安慰剂组与试验药 10mg 组对比

	试验药 10mg(A)(%)	安慰剂组 (D)(%)	效应值 (95%CI)(%)	P 值
12 周均值 ± 标准差	7.6±1.23	8±1.31	0.383(0.034-0.731)	0.0304
12 周相对基线变化均值 ± 标准差	-0.8±1.03	-0.2±1.11	0.560(0.208-0.912)	0.0017

表 III.7: 12 周 HbA1c 安慰剂组与试验药 20mg 组对比

	试验药 20mg(A)(%)	安慰剂组 (D)(%)	效应值 (95%CI)(%)	P 值
12 周均值 ± 标准差	7.6±1.10	8±1.31	0.375(0.024-0.726)	0.0315
12 周相对基线变化均值 ± 标准差	-0.8±0.92	-0.2±1.11	0.590(0.235-0.946)	0.0011

结论

试验药 10mg、安慰剂两组比较结果显示：服药 10mg 与安慰剂组在 12 周时 HbA1c 值差异的效应值为 0.383（中等差异）；两组相对基线降幅差异的效应值为 0.560（高差异）；有 95% 的把握认为给药 12 周后，服药 10mg 的受试者的 HbA1c 水平比服用安慰剂者低 0.034-0.731（单位：%）。

试验药 20mg、安慰剂两组比较结果显示：服药 20mg 与安慰剂组在 12 周时 HbA1c 值差异的效应值为 0.375（中等差异）；两组相对基线降幅差异的效应值为 0.590（高差异）；有 95% 的把握认为给药 12 周后，服药 20mg 的受试者的 HbA1c 水平比服用安慰剂者低 0.024-0.726（单位：%）。



IV 问题 2：次要疗效指标与药物有效性分析

1 选取次要疗效指标

除问题 1 中主要疗效指标——给药 12 周后相对基期 HbA1c 值的变化之外，还需要侧面反应疗效的次要指标。根据糖尿病临床诊断常用的参考指标，选择次要疗效指标如下：

- 治疗 4、8、12 周后空腹血糖（FPG）相对基线的变化
- 治疗 4、8、12 周后餐后 2 小时血糖（2h-PPG）相对基线的变化

注 此外，受试者还有自测血糖 (GLUCST) 的记录，但本值一般不用于临床指标

2 分析集数据准备

在进行药物有效性分析之前使用 PROC SQL 和 %MARCO 提取完整的 FAS 集受试者各访视时期的 FPG、2h-PPG 信息。FPG 与 2h-PPG 缺失数据结转方式同 HbA1c（经检查，在 FAS 集中不存在这些次要疗效指标的数据全部缺失的情况，故该结转方法可行）。

特别地，FPG 数据存在 5 例单个受试者在同一访视期内有多次测量数据的情况，处理方法为：

- 对同期内由于某次未查而进行复查的患者删去未查记录
- 对同期内存在多个不同检查结果的情况，取其中第一次检查数据

3 分析方法与结论

对次要疗效指标：给药后第 4、8、12 周 FPG、2h-PPG 相对基线的变化的分析方法基本同上一问中主要疗效指标。分别统计给药第 4、8、12 周后 FPG、2h-PPG 的描述性统计量，包括各组均值、标准差、最大值、最小值、中位数（表 IV.1,2）

表 IV.1: 各组每周 FPG 描述性统计 (mmol/L)(ITT)

		均值	标准差	最大值	最小值	中位数
第 4 周	试验药 10mg	8.3	1.96	14.8	5.4	7.9
	试验药 20mg	8.7	2.53	22	6	8.3
	安慰剂	9.5	2.31	16.7	6.5	9.1
第 8 周	试验药 10mg	8.1	1.73	13	5	7.7
	试验药 20mg	8.8	2.06	17.9	5.3	8.4
	安慰剂	9.5	2.48	15.5	6	9
第 12 周	试验药 10mg	8	1.93	14.1	5	8
	试验药 20mg	8.7	2.15	15.4	5.4	8.7
	安慰剂	9	2.15	15.4	5.4	8.7

表 IV.2: 各组每周 2h-PPG 描述性统计 (mmol/L)(ITT)

		均值	标准差	最大值	最小值	中位数
第 4 周	试验药 10mg	14.1	4.04	24.3	6.3	13.2
	试验药 20mg	13.1	4.15	33.9	4.3	12.8
	安慰剂	16.8	4.05	28.9	10	16.7
第 8 周	试验药 10mg	14.1	3.98	24.3	7.1	13.5
	试验药 20mg	13.9	4.28	33.9	7.3	13.2
	安慰剂	16.1	4.6	28.9	8	16.3
第 12 周	试验药 10mg	14	3.82	24.3	5.1	13.5
	试验药 20mg	13.5	4.07	23.2	2	13.1
	安慰剂	15.8	4.3	25.9	8	15.8

根据给药后第 4、8、12 周以及分组，绘制簇拥式复式误差限条图（图 IV.1,2）。由于药物组受试者在各周 FPG、2h PPG 的降幅均值显然超过安慰剂组，因此直观上而言，FPG 和 2h PPG 作为次要疗效指标已经能反映出试验药的有效性。

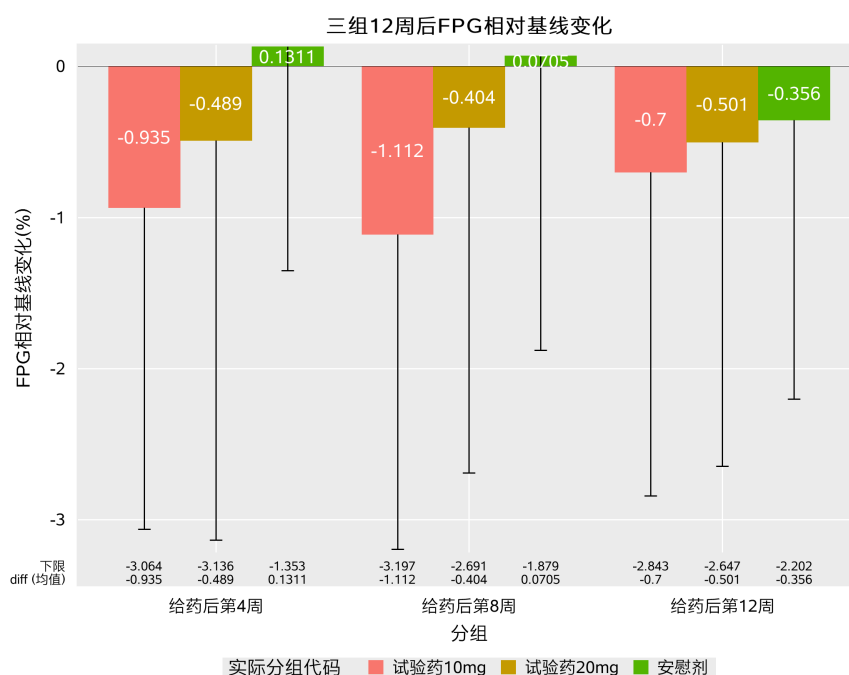


图 IV.1: 各组 FPG 相对基线变化

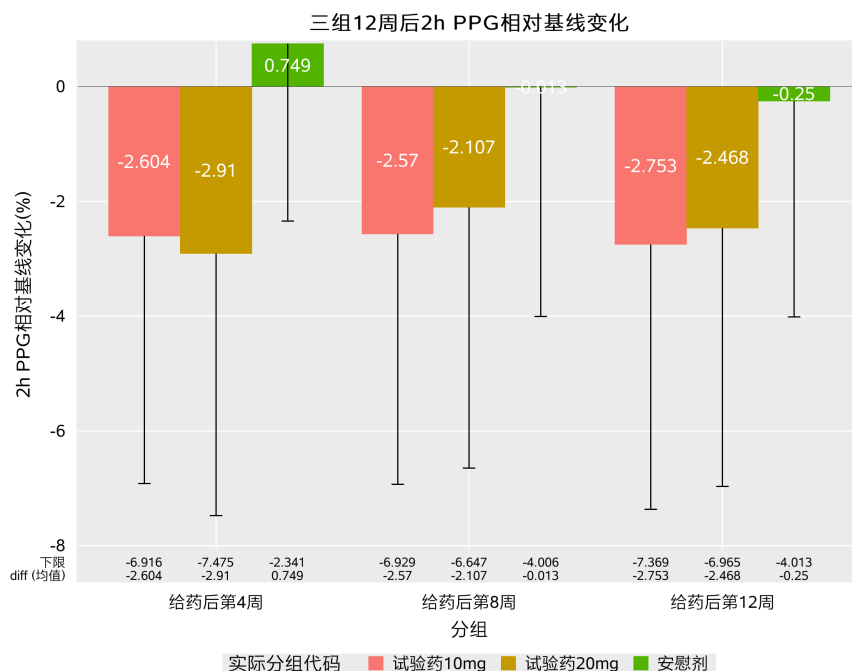


图 IV.2: 各周 2h PPG 相对基线变化

为了进一步研究这样的差异是否具有统计学意义，仍考虑采用协方差分析 (ANCOVA)。S-W 正态性检验结果显示 FPG 与 2h-PPG 数据也存在类似的正态性较差的问题，同样采用 Box-Cox 变换处理。以变换后基期数据为协变量，变换后各周 FPG、2h PPG 指标为因变量进行协方差分析（经检验，变换后指标满足协方差分析的要求：正态性、方差齐次性、因变量与协变量呈线性相关且斜率相同），统计分析结果于表 IV.3。

表 IV.3: 各期 FPG、2h-PPG 组间差异协方差分析 P 值

	FPG(4 周)	FPG(8 周)	FPG(12 周)	2h-PPG(4 周)	2h-PPG(8 周)	2h-PPG(12 周)
模型总体检验	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
协变量影响参数检验	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
分组参数检验	0.0001	0.0007	0.4285	<0.0001	0.0015	0.0009

协方差检验结果中 TypeIII SS 对参数检验结果显示协变量对因变量影响检验的 P 值均小于 0.001，分组对因变量影响检验的 P 值除 12 周 FPG 外均小于 0.05，这说明对于指标 2h PPG，在 4、8、12 周药物组较安慰剂组均存在显著差异，能够反映药物的有效性；对于指标 FPG，在 4、8 周药物组与安慰剂存在显著差异但是 12 周时三组没有显著性差异。

查询 FPG 指标各期描述性统计表（表 IV.1）发现 12 周安慰剂组 FPG 平均水平较 8 周降幅较大，药物组均值与 8 周相比并无显著下降。绘制安慰剂组各周 FPG 相对基线降幅的箱线图（图 IV.3），可以发现在第 12 周时有较多离群值显示出了过大的 FPG 降低幅度。

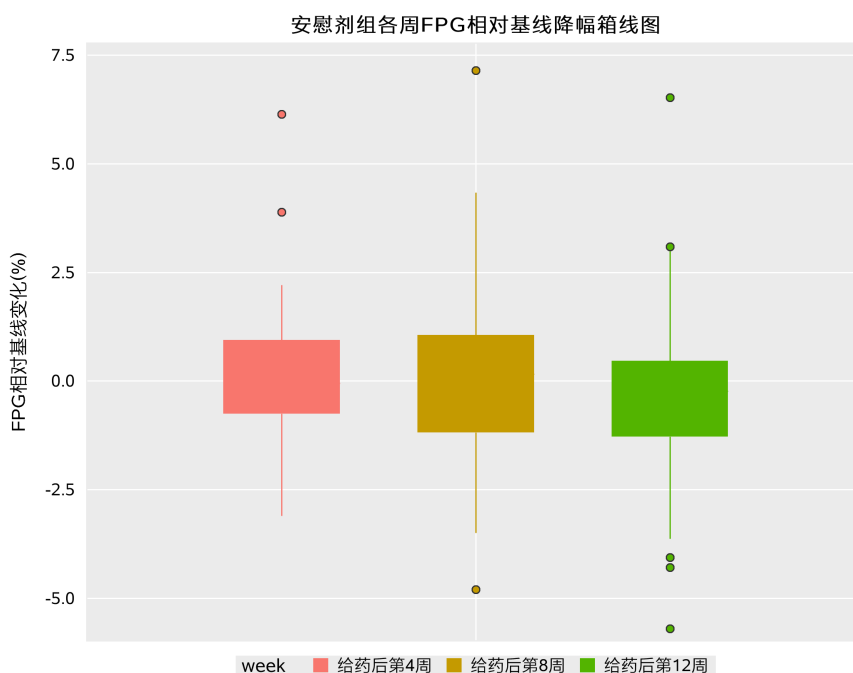


图 IV.3: 安慰剂组各周 FPG 相对基线降幅箱线图

筛选安慰剂组 FPG 水平在 8-12 周有显著下降的病例，如 CLY666-0303455。其 FPG 在第八周为 14.33，第十二周下降为 7.47，查询其伴随用药记录发现，在治疗间该患者相继出现上呼吸道感染、高血糖、低血糖、体重下降的不良事件。在 8-12 周期间因为高血糖不良事件新增了用于降低血糖的合并用药来补救：二甲双胍与诺和灵胰岛素，之后出现低血糖症状。综上可以认为 12 周时三组 FPG 水平没有显著性差异是因为安慰剂组个别患者因为合并用药的影响 FPG 显著下降导致整体均值下降，与试验药物本身无关。

值得一提的是，在次要疗效指标中不难发现 2h PPG 能比 FPG 更有效地反映出受试者接受药物后出现的良性疗效，可能是更优秀的次要疗效指标。考虑到该试验药为 DPP-4 抑制剂，药物靶点为肠促胰岛素激素，在受试者口服葡萄糖（即进食）后降血糖的疗效会更显著，因此这个结果具有合理性。

结论

4、8、12 周 FPG 和 2h PPG 相对基线的变化作为次要疗效指标都能反映药物的有效性；

除去 12 周 FPG 的特殊情况外，药物组与安慰剂组在其他指标上都有显著差异，说明了药物的有效性；

此外，对于本药物而言，2h PPG 相比 FPG 是更好的次要疗效指标。



V 问题 3：药物安全性分析

1 药物安全性指标

安全性指标分为如下四个方面：

- 1. 体征数据：**各项生命体征数据：心率、收缩压、舒张压、体温在治疗期间是否出现由正常转为异常且有临床意义。
- 2. 不良事件：**试验期间发生的各类不良事件如低血糖事件、高血脂症、高尿酸血症、尿路感染、尿糖检出、上呼吸道感染、体重下降。
- 3. 十二导联心电图数据：**治疗期间十二导联心电图是否出现研究者判断异常且有临床意义。
- 4. 实验室检验结果中各项生化指标：**血常规、血脂、电解质、尿常规、肝功能、肾功能是否出现异常且有临床意义。

2 安全集数据准备

使用安全性数据集 SS 集，包括 204 位受试者，主要研究在给药后指标由正常转为异常且有临床意义的情况；同期内同一名受试者的多次相同异常记录记作一次。

其中体征数据使用 VS 数据集；不良事件使用 AE 数据集；十二导联心电图数据使用 EG 数据集；实验室检验结果中的各项生化指标使用 LB 数据集。

3 安全性指标描述统计与安全性分析

3.1 体征数据

借助通用标准，确定生命体征数据的正常范围（表 V.1）

表 V.1: 体征数据正常值范围

心率（次/分）	收缩压（mmHg）	舒张压（mmHg）	体温（°C）
50-100	90-139	60-89	35.4-37.7

使用DATA步提取受试者体征数据，统计三组治疗期间各项指标出现正常转异常或异常加剧的人数比例并进行卡方检验。

体征数据异常情况统计见表 V.2。其中体温数据全部正常故不进行过多分析。

对收缩压、舒张压的异常情况进行卡方检验。注意到心率数据有 50% 的单元格的期望频数小于 5，卡方检验可能失效。由于存在理论数 $T < 1$ 的情况，采用 Fisher 精确检验 (Fisher's exact test) 比较两组差异，检验结果与体征数据异常比例见表 V.2。

表 V.2: 体征数据异常情况汇总与检验

体征	安慰剂组异常	试验药 10mg 异常	试验药 20mg 异常	Fisher/ χ^2 P 值	是否有显著差异
心率	6.15%	4.41%	2.94%	0.6412 (Fisher)	无
收缩压	9.23%	13.24%	10.29%	0.7440 (χ^2)	无
舒张压	12.31%	13.24%	10.29%	0.7960 (χ^2)	无

结论

检验结果显示三组治疗期间心率、收缩压、舒张压异常情况不存在统计学意义上的显著差异，该药物的使用基本不会导致主要体征出现异常。



3.2 不良事件

1. 严重不良事件:

汇总出现的所有严重不良事件于表 V.3

表 V.3: 严重不良事件汇总

受试者唯一标识符	分组	名称	时期	开始时间	措施	结局	因果关系
CLT666-0681727	安慰剂	胆囊结石伴胆囊炎	双盲治疗期	2019-01-03	停用药物	康复了/解决了	肯定无关
CLT666-0246816	试验药 10mg	乙状结肠癌	双盲治疗期	2018-12-26	药物中断	康复了/解决了	肯定无关
CLT666-0699753	安慰剂	神经根型颈椎病	导入期	2018-12-01	药物中断	虽然康复/解决了，但有后遗症	肯定无关

结论

数据集中因果关系标明：严重不良事件均与试验药物的治疗肯定无关。



2. 低血糖事件:

统计双盲治疗期重点关注不良事件——低血糖事件于表 V.4

表 V.4: 低血糖事件汇总

受试者唯一编号	分组	开始时间	处置	因果关系
CLT666-0303455	安慰剂	2019-03-19	其他	肯定无关
CLT666-0540604	试验药 10mg	2018-06-29	进食	很可能有关
CLT666-0580236	试验药 10mg	2018-08-11	进食	可能无关

在三例低血糖受试者中只有一例受试者的低血糖事件可能与试验药有关：提取该受试者：CLT666-0540604 的既往病史、伴随用药、处置信息对其进行更详细

的分析。该患者既往病史包括肝功能异常、高血压、神经性皮炎、血脂异常，入组伴随用药包括苯磺酸氨氯地平片（治疗高血压）与水飞蓟宾胶囊（促进肝功能恢复）导入期发生皮肤瘙痒不良事件并加入合并用药硝酸益康唑喷雾剂。双盲治疗时期发生了低血糖事件，处置记录显示该患者因为依从性差提前退出试验，最后一次访视记录停留在给药后第4周。该患者属于试验药 10mg 组但因为依从性较差且没有后续访视记录，无法有效评估其低血糖事件与试验药的关系。

结论

共出现三例低血糖事件，其中仅一例可能与本药物有关，因此认为该试验药有极低的概率可能导致低血糖事件的发生，总体具有较为良好的安全性。

3. 其他不良事件：

整体上而言，试验药 10mg 组所有不良事件发生比例为 52.94%、试验药 20mg 组不良事件发生比例为 51.52%、安慰剂组不良事件发生比例为 58.73%，卡方检验 P 值为 0.6855，说明三组间不良事件发生率没有显著差异。

统计试验药 10mg、试验药 20mg、安慰剂三组 AE 集中高血脂症、高尿酸血症、尿路感染、尿糖检出、上呼吸道感染、体重降低共计 7 种相对发生频率较高的不良事件发生比例（表 V.5）

对于具体各类不良事件发生率，根据频数特点选用 Fisher 精确检验，结果汇总于表 V.5

表 V.5: 各类不良事件发生情况

事件名称	安慰剂组	试验药 10mg	试验药 20mg	Fisher 检验 P 值	是否有显著性差异
高血脂症	8.82%	9.09%	11.11%	0.3122	无
高尿酸血症	2.94%	3.03%	1.59%	0.4953	无
尿路感染	1.47%	4.55%	4.76%	0.4732	无
尿糖检出	1.47%	0%	4.76%	0.1736	无
上呼吸道感染	13.24%	16.67%	11.11%	0.7596	无
体重降低	2.94%	0%	4.76%	0.2269	无

结论

综上所述，不良事件总体发生率与各类具体不良事件发生情况三组之间均不存在显著性差异。

4. 因不良事件退出试验受试者：

查找双盲治疗期间因不良事件退出试验的患者信息：

因不良事件退出试验的有两例患者，第一例退出原因为周围神经病变，其进组时伴随有高血脂症以及慢性鼻窦炎，经研究者判断与试验药物肯定无关。第二例 QTc 间期延长，其进组时伴随有高血压、冠心病、糖尿病肾病，经研究者判断

表 V.6: 不良事件退出试验事件汇总

受试者唯一编号	不良事件名称	退出时间
CLT666-0268204	周围神经病变	2018-08-09
CLT666-0403083	QTc 间期延长	2019-01-19

其与药物可能无关。查询受试者方式记录，这两名患者退出试验后没有后续的访视记录。

3.3 十二导联心电图

统计试验药 10mg、试验药 20mg、安慰剂三组十二导联心电图数据试验期间出现由正常转为异常的的试验者比例，试验药 10mg 组有 4 例异常、试验药 20mg 组有 3 例异常、安慰剂组不存在异常。同样因为 50% 的单元格的期望频数小于 5，采用 Fisher 精确检验。P 值为 0.1818，说明试验药 10mg、试验药 20mg、安慰剂三组在心电图数据异常比例上没有显著性差异。

3.3.1 生化指标

统计试验药 10mg、试验药 20mg、安慰剂三组试验过程中能反映受试者健康情况的主要生化指标，包括：血常规、血脂、电解质、尿常规、肝功能、肾功能等。分析这些指标由正常转为异常的比例，根据其异常比例值进行卡方检验或 Fisher 精确检验。分析结果见表 V.7

其中具体选择进行分析的生化指标有：

- 血常规：白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白血小板计数
- 血脂：高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三脂、总胆固醇
- 肝功能：碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、脂肪酶、总胆红素
- 肾功能：肾小球滤过率、肌酐
- 电解质：钾、氯、钠
- 尿常规：尿白细胞、尿蛋白、尿红细胞、尿葡萄糖、尿素氮、尿酸、尿酮体

表 V.7: 各项生化指标异常情况汇总

指标类别	指标名称	安慰剂组异常	试验药 10mg 异常	试验药 20mg 异常	P 值
血常规	白细胞计数	1.54%	4.41%	0%	0.2298
	红细胞计数	1.54%	0%	0%	0.3495
	血红蛋白	1.54%	0%	1.47%	0.3694
	血小板计数	1.54%	0%	1.47%	0.5962
血脂	高密度脂蛋白	3.08%	5.88%	1.47%	0.3650
	低密度脂蛋白	12.31%	5.88%	13.23%	0.3135
	甘油三酯	6.15%	8.82%	7.35%	0.8417
	总胆固醇	6.15%	10.29%	17.65%	0.1072
肝功能	谷氨酰转肽酶	1.54%	1.47%	1.47%	1.0000
	谷丙转氨酶	3.07%	5.88%	0%	0.1256
	谷草转氨酶	0%	2.94%	0%	0.3301
	脂肪酶	1.54%	1.47%	1.47%	1.0000
	总胆红素	0%	0%	1.47%	1.0000
尿常规	尿白细胞	4.62%	0%	4.41%	0.2053
	尿蛋白	4.62%	2.94%	4.41%	0.8634
	尿红细胞	3.08%	2.94%	1.47%	0.8022
	尿葡萄糖	16.92%	10.29%	19.12%	0.3337
	尿酸	1.54%	4.41%	2.94%	0.6225
	尿酮体	9.23%	1.47%	0%	0.0080
肾功能	肾小球滤过率	0%	1.47%	0%	0.3743
	肌酐	0%	1.47%	1.47%	0.6171

结论

碱性磷酸酶、电解质三组均未出现异常；

尿酮体指标检验结果有显著差异，服药 10mg 组异常比例为 1.47%，服药 20mg 没有出现异常情况、安慰剂组异常比例高达 9.23%，Fisher 检验 P 值为 0.0059。这说明该药物对改善尿酮体指标有一定的促进作用。

其余检验指标的异常情况均不具有显著的组间差异，安全性可以得到保证。♣

VI 问题 4：不同因素对疗效的影响

1 分析与数据说明

分析不同因素对疗效的影响，主要从以下两方面来考虑：

- 对于不同特征的受试者人群
- 对于不同的药物剂量

为了研究前者，采用单因素亚组分析以及交互作用检验；对于后者采用协方差分析与卡方检验来研究不同剂量下的有效性与安全性。

本研究使用 ITT 分析，提取基期与治疗 12 周受试者 HbA1c 数据，对于缺失数据使用邻期数据结转。合并试验药 10mg 与试验药 20mg 分组为新组——药物组，在单因素亚组分析中只对药物组与安慰剂组之间的差异进行分析；在剂量分析中则只对两个药物组分析。

2 单因素分组的亚组分析

综合问题 1-3 中药物有效性与安全性分析结果来看，该试验药降糖疗效显著且发生低血糖事件概率小、副作用比较低、安全性好。为进一步探索在不同人群中药物疗效是否存在显著差异，除将所有受试者作为一个整体人群进行统计分析外对其中部分人群（亚组）进行分析。这里进行的亚组分析属于无预先计划的亚组分析，对一些非预期性结果进行探索性分析，从而提出一些值得验证的可能假说并为三期临床试验提供借鉴。

根据年龄、性别、BMI、嗜好品使用、部分既往病史、部分伴随用药进行分组，取效应值为 Cohen’s d 值进行亚组分析以及组间交互作用分析，汇总亚组分析结果并绘制森林图（图 VI.1）其中 P value 为每组有效性检验；汇总交互作用分析结果（表 VI.1），P for Interaction 表示组间交互效应检验 P 值。

表 VI.1: 交互作用检验

亚组	P for Interaction	亚组	P for Interaction
年龄	0.7668	血管与淋巴管类疾病	0.7963
性别	0.1050	肝胆系统疾病	0.9883
BMI	0.0121	阿托伐他汀钙片	0.1285
吸烟史	0.0432	二甲双胍	0.5983
饮酒史	0.0962	硝苯地平	0.7005
代谢及营养类疾病	0.3472	非诺贝特	0.2745

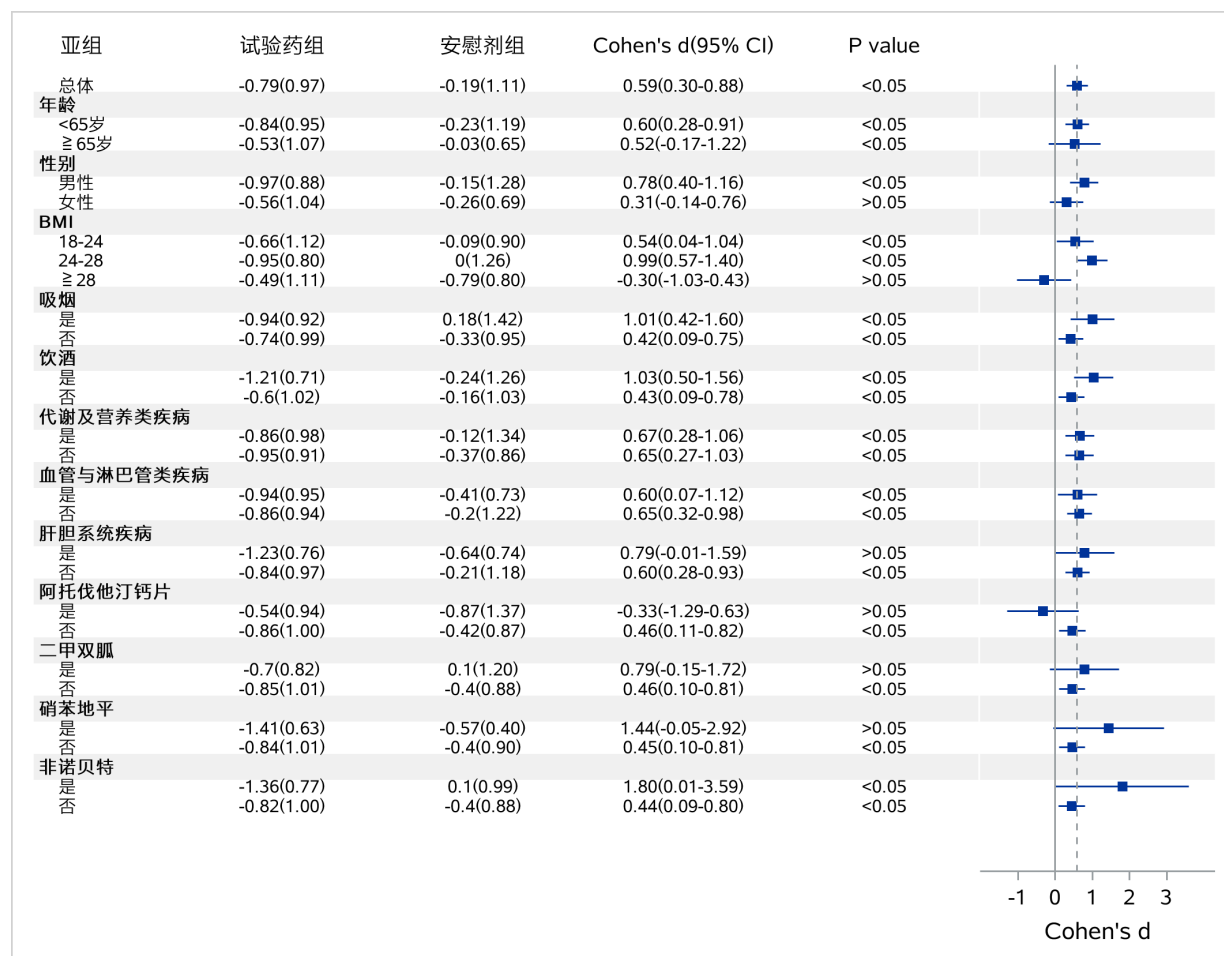


图 VI.1: 亚组分析森林图

亚组分析结果显示 BMI 亚组中交互效应检验 P 值为 0.0212 (<0.05)，这说明 BMI 和分组对 12 周 HbA1c 相对基线下降水平存在交互作用。分组与 12 周 HbA1c 相对基线下降水平的关系在 BMI24-28 组最为显著，即疗效更好，效应量达到 0.99；在 BMI18-24 组较为显著，效应量为 0.54。BMI \geq 28 人群中试验药组 12 周 HbA1c 平较基期下降幅度小于安慰剂组，这意味着该药物可能在 BMI \geq 28 人群中并没有显著效果。

亚组分析结果还显示是否吸烟亚组中交互效应检验 P 值为 0.0432 (<0.05)，这说明是否吸烟亚组和药物分组对 12 周 HbA1C 相对基线下降水平之间存在交互作用。但是考虑到检验 P 值很接近 0.05，且样本量较少，因此不能轻易得出是否吸烟亚组会影响药物疗效的统计推断。

交互效应检验 P 值显示年龄、性别、是否饮酒、是否有代谢及营养类疾病、血管与淋巴管类疾病、肝胆系列疾病、是否伴随使用二甲双胍、是否伴随使用硝苯地平、是否伴随使用非诺贝特对 12 周 HbA1c 相对基线下降水平没有交互作用。虽然阿托伐他汀钙片交互效应检验 P 值 >0.05 ，但是在伴随用药有阿托伐他汀钙片组中 P 值小于 0.05，这说明在伴随用药有阿托伐他汀钙片组中该药物无效，但

是在没有使用阿托伐他汀钙片的人群中该药物效应量达到 0.46，为中等效应水平，疗效还是比较显著的。

注意到因为是无预先计划的探索性亚组分析，存在患有肝胆系列疾病、伴随使阿托伐他汀钙片、二甲双胍、用硝苯地平、非诺贝特的受试者个数较少的问题，从而导致方差较大，置信区间变大。可以合理推测如果设计实验时便选择足够多满足特定亚组条件的受试者，可能交互效应检验结果会得到修正。因为安慰剂组中患有肾脏类疾病的试验者仅有 1 例，无法通过亚组分析得到有效的研究结果，所以在上述分析过程中没有分析将这一本该重点关注的人群。若在后续实验中进一步有针对性地挑选更多的有肾脏类疾病患者设计新的试验方案，可以探索该药物对有肾脏类基础疾病患者的影响。

结论

BMI 亚组和药物分组对于 12 周 HbA1c 相对基线下降水平存在交互作用：该药物在 BMI18-24 组中疗效显著，在 BMI24-28 组中疗效较为显著但在 BMI \geq 28 的人群中疗效并不显著。

是否吸烟亚组和药物分组可能对于 12 周 HbA1c 相对基线下降水平存在交互作用：但因为 P 值接近 0.05 且样本量少无法轻易得到统计推断结论。

部分亚组人数过少的问题会影响分析结论，需进一步设计有预先计划的临床试验，有针对性地研究对于肝胆类疾病、肾脏类疾病、各种联合用药亚组中药物疗效的差异。



3 药物使用剂量分析

进一步探索分析最佳的药物服用剂量。分析最佳药物剂量时不仅需要考虑药物疗效，同时还要兼顾药物安全性。当两种剂量疗效相近时选择安全性较高的剂量，当安全性相近时选择疗效更好的剂量，其余情况需结合更多指标进行进一步分析与实验确证。下面分析中先比较 10mg 与 20mg 两种剂量有效性的差异，再比较其安全性的差异，最终结合有效性与安全性差异分析结果确定最佳的剂量从而为 III 期确证临床试验提供参考。

3.1 分析数据集准备

进行 ITT 分析，仅选取 10mg 试验药组与 20mg 试验药组进行主要及次要疗效指标（仅选取 12 周 FPG、2h PPG 相对基线变化两个次要疗效指标）对比。疗效指标中缺失值的结转方式同问题 1、2。在 SS 集中选取试验药 10mg 与试验药 20mg 组进行安全性比较。

3.2 试验药 10mg 组与试验药 20mg 组疗效对比

分析方法与问题 1、2 类似。对试验药 10mg 与 20mg 组的 12 周 HbA1c、12 周 FPG、12 周 2h PPG 分别进行协方差分析。选取组别（10mg、20mg）为分类变量，基期三项疗效指标水平为协变量，12 周三项指标水平为因变量。对各指标进行 Box-Cox 分析改善其正态性，经检验变换后指标符合协方差分析对于数据的所有要求。

协方差分析结果显示 12 周 HbA1c 与 12 周 FPG 协方差模型总体检验 $P < 0.0001$ ，2h PPG 模型总体检验 P 值为 0.0002，均显示协方差分析模型有效。三指标 Type III 检验中协变量对因变量影响显著但是分组对因变量影响显著性检验 P 值分别为 0.7710、0.8224、0.7892，没有显著影响。这说明 10mg 组与 20mg 组 12 周 HbA1c、FPG、2h PPG 水平没有显著差异。

结论

试验药 10mg 组与试验药 20mg 组有效性不存在显著差异。



3.3 试验药 10mg 组与试验药 20mg 组安全性对比

分别统计试验药 10mg 组与试验药 20mg 组中试验过程中不良事件出现频率并进行 χ^2 检验判断两者是否有显著差异。检验结果显示 $\chi^2 P$ 值为 0.9347，两组安全性没有显著差异。另外，虽然试验药 10mg 组有一例低血糖事件，但前文已分析过情况，无法直接认定试验药 10mg 组有更高的低血糖发生率。

结论

试验药 10mg 组与试验药 20mg 组不良事件发生情况没有显著差异。



3.4 最佳剂量选择

结论

试验药 10mg 组与试验药 20mg 组有效性与安全性均不存在显著差异，因此相比较而言 10mg 为最佳的剂量选择。



VII 问题 5：III 期临床试验方案设计

1 实验背景

1.1 研究背景

2 型糖尿病是一种由于胰岛素抵抗、胰岛功能受损而导致高血糖的慢性、进行性的代谢性疾病。在全球，2 型糖尿病的患病率不断升高。由于其长期的大血管和微血管并发症增加了患者的患病率、死亡率和健康成本，2 型糖尿病已经成为一种全球性的危害人类公众健康的疾病。

传统降糖药物作用机制各有不同，如增加胰岛素释放（磺脲类 [SU] 和格列奈类）、改善胰岛素敏感性（噻唑烷二酮类 [TZD]）、降低肝糖生成（如二甲双胍）或延缓肠道葡萄糖的吸收（如 α -糖苷酶抑制剂）。这些药物短期内可改善血糖的控制，但均不能阻止 β 细胞功能减退，因而无法保证长期的血糖控制（UKPDS 1998a, UKPDS 1998b）。UKPDS 发现，单药治疗与单纯饮食相比可以增加 2-3 倍的患者 HbA1c 达标率，然而 3 年后单药治疗达标率仅剩 50%，9 年后只有 25%（Turner, et al 1999）。而且，前述的药物均有各种不良反应限制其在患者中的应用，如体重增加，低血糖，胃肠道不良反应，乳酸酸中毒或浮肿等。ADOPT 研究提出，虽然疗效结果显示 4 年内二甲双胍、格列苯脲、罗格列酮三组人群的 HbA1c 基本能控制在 7%，但事实是在研究中近 40% 的患者因各种不良反应、疗效不佳等原因退出了研究（Kahn. 2006）。而诸多的药物量效学相关研究证明，随着药物的剂量增加，其疗效并非同等程度增加，但不良反应却会显著增加，尤其是磺脲类药物。因此，亟需一类新型药物不仅具有良好的控制血糖效果，同时不良反应发生率低，从而使患者可以长期血糖达标。

1.2 药物研制背景

目前临床主要采用阶梯式的治疗方案进行降糖治疗，即首先建议患者进行饮食控制和运动治疗，然后开始进行口服单药治疗，主要首选二甲双胍，如果单药治疗最大剂量时 HbA1c 仍然难以得到控制，则开始口服药的联合治疗，当联合治疗不能控制血糖达标是开始使用胰岛素。由于在从单药治疗到联合治疗的处方时机很难掌握，导致发现 HbA1c 控制不佳时患者血糖以及升高了很长一段时间，因此临床趋于在早期就采用小剂量、不同作用机制的联合药物治疗，不仅控制 HbA1c 效果好，同时可以减少不良反应。

本试验药通过抑制 DDP-IV 酶，阻止其对肠促胰岛素激素的水解作用，提高

活性形式的 GLP-1 和/或 GIP 的血浆浓度，以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素释放，从而发挥降糖效应。此前研究表明本试验药在单药治疗时具有较好的疗效和很好的安全性。

二甲双胍作为 2 型糖尿病的有效治疗药物得到广泛认可，其通过抑制肝糖输出，增加外周组织对胰岛素的敏感性，达到降糖效果。但二甲双胍易引起肠胃道不良反应，并且在大剂量使用时不良反应更加显著，导致其应用被限制。本试验药和二甲双胍可协同作用不同的生理机制，在得到更佳血糖控制和耐受性上有很好的研究前景。本研究旨在分析本试验药联合二甲双胍与高剂量二甲双胍的治疗有效性和安全性。

1.3 药物剂量

在此前 II 期临床试验问题 4 分析中得到 10mg 相比 20mg 为更优的药物服用剂量。

2 研究目的

2.1 主要目的

在大样本中验证 10mg bid 试验药在治疗 2 型糖尿病患者中的有效性和安全性；评估 10mg bid 试验药联合二甲双胍 500mg bid 的治疗有效性和安全性。

注 bid(bis in die) 是处方中常用服药方式缩写，意为一日两次，后文均使用 bid 来表达；

2.2 次要目的

比较 10mg bid 试验药联合二甲双胍 500mg bid 与二甲双胍 1000mg bid 在各个亚组中的治疗有效性和安全性。

2.3 探索性目的

评估 10mg bid 试验药在有肾脏及泌尿系统疾病受试者中的安全性。分析试验药治疗中 BMI 与治疗有效性的交互作用。

3 试验设计

设计类型：平行组设计，即每位受试者仅被分配接受一种试验治疗的试验设计；

随机分组：按中心分层、区、组；

盲法形式：双盲；

试验中心：多中心，即按同一方案在多个地点同时进行的临床试验。

以 10mg bid 试验药和二甲双胍 1000mg bid 为对照，10mg bid 试验药联合二甲双胍 500mg bid 为基础治疗，按中心分层区组随机、双盲、多中心、对照设计非劣效试验。2 型糖尿病患者，年龄大于 18 岁，6.5%<HbA1c9.0%。第 1 次访视时给予 10mg bid 试验药，导入期 4 周。随后根据 BMI 将受试者分为三个亚组，在每个亚组中随机分为三个治疗组，一组为 10mg bid 试验药，一组为 10mg bid 试验药联合二甲双胍 500mg bid，一组为 1000mg bid 二甲双胍。研究时长 24 周。

每名患者将参加一次筛选访视 1（第-4 周），按照纳入/排除标准进行筛选。符合纳入/排除标准的患者在访视 2（基线，第 0 周）时进行随机分组，并参加此后 24 周的持续治疗。患者将在医院按照访视计划表进行访视，时间为第-4 周，第 1 天（基线）、第 4 周、第 12 周和第 24 周。第 1、2、3 次访视的窗口期为 ±3 天，第 4 次访视的窗口期为 ±5 天，第 5 次访视的窗口期为 ±7 天。另外，为了安全性原因，患者也可以在访视计划表之外的时间回到医院进行计划外的访视。治疗期间，患者应继续保持先前的糖尿病饮食及运动习惯。

3.1 流程图

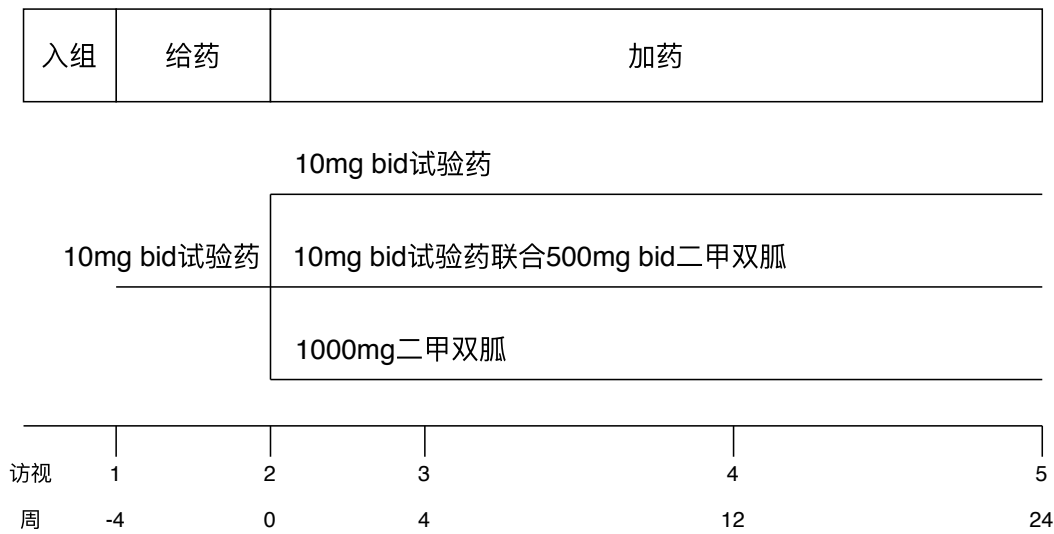


图 VII.1: III 期临床试验流程图

3.2 分组与随机

按以下条件将受试对象分为 1: 1: 1 四个亚组: BMI < 18; $18 \leq \text{BMI} < 28$; BMI ≥ 28 ; 每个亚组按 10mg bid 试验药, 试验药 10mg bid 联合二甲双胍 500mg bid, 1000mg bid 二甲双胍方案为 1: 1: 1 随机分配入组。

4 人群

本试验人群由男性或者女性(绝育或有生育能力的女性使用医疗批准的节育方法) 2 型糖尿病患者组成, 年龄大于 18 岁, 并且 $6.5\% < \text{HbA1c} \leq 9.0\%$ 。这是一项在中国门诊病人中进行的多中心临床试验。根据《药品注册管理办法》规定, 完成 3000 例有效病例, 考虑脱落原因, 再扩大 20%, 即 3 组各 1200 例, 根据筛选有效率预期 7200 名患者将接受筛选, 以选出 3600 名患者进入随机化分组。

受试者要符合纳入/排除标准。不允许违背纳入/排除标准或者病人重复筛选。

4.1 纳入标准

1. 签署知情同意书。
2. 男性、无生育功能女性、或有生育功能的女性需使用医学许可的、可靠的避孕方法。
 - 无生育功能女性定义为: 绝经后(自然(自发)停经 12 个月以上); 双侧卵巢切除术(伴/不伴子宫切除)后 6 周; 子宫切除术后; 或输卵管结扎术后。
 - 有生育可能的女性定义为, 任何生理学上而言均能进行妊娠的女性, 包括由于职业、生活方式或性取向除外男性性伴侣的女性, 以及其性伴侣进行过输精管结扎或其它绝育方式的女性。
 - 医学许可的避孕方法包括: 激素避孕药, IUD, 和双重避孕。可接受的避孕方法包括全面禁欲, 这应在研究人员慎重考虑受试者年龄、职业、生活方式或性取向以后, 以保证依从性。阶段性禁欲(如, 按照日历、排卵、征状体温法、排卵后方法)和体外排精不是可接受的避孕方法。
3. 年龄大于 18 岁(包括 18 岁)
4. 在访视 1 之前患者已经服用试验药 10mg bid 至少 4 周
5. 访视 1 时, 体重指数 (BMI) 在 18.5-40 之间(包含 18.5 和 40)
6. 访视 1 时 $6.5\% < \text{HbA1c} \leq 9.0\%$
7. 同意在整个试验过程中维持先前的饮食与运动习惯
8. 能遵守所有的试验要求

4.2 排除标准

1. 妊娠或哺乳（泌乳）期女性。
2. 有以下病史者
 - 1 型糖尿病患者，或糖尿病由胰腺损伤引起，或继发性糖尿病，例如 Cushing 综合征或肢端肥大症等
 - 过去 3 个月内有糖尿病急性并发症，如酮症酸中毒或非酮症高渗性昏迷
 - 访视 1 前 4 周内发生影响血糖控制的急性感染，或其他可能影响试验疗效和安全性的并发疾病
 - 合并明显糖尿病并发症，如：症状性自主神经病变，胃轻瘫，以及在没有任何可能影响血糖的共患疾病及状况下出现高血糖恶化症状（多尿、烦渴、体重下降）
 - 肾脏疾病或者临床诊断的肾功能不全病史者，男性血清肌酐 $\geq 1.5\text{mg/dl}$ ($132\text{ }\mu\text{mol/l}$)，女性血清肌酐 $\geq 1.4\text{mg/dl}$ ($123\text{ }\mu\text{mol/l}$)
 - 肝脏疾病病史如肝硬化、乙型肝炎或丙型肝炎（携带者除外）。或谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）超过正常范围上限（ULN）2 倍，或总胆红素超过 2 倍 ULN。
 - 急性及慢性胰腺炎病史者
 - 过去 5 年内患恶性肿瘤，包括白血病和淋巴瘤（皮肤原位癌除外）
 - 患有尖端扭转型室性心动过速患者、持续的和临床相关的室性心动过速或心室颤动的患者；患有二度房室传导阻滞（莫氏型和莫氏型）、三度房室传导阻滞的患者、或 QTc 间期延长 ($>500\text{ms}$) 的患者
 - 过去 6 月内发生过：
 - 在过去 6 个月之内有过心肌梗死（MI）的患者（如果访视 1 时 ECG 显示为 MI，但是不能确定事件发生时间，由研究者确定患者可否加入研究）、接受过冠状动脉旁路移植术或经皮冠状动脉介入治疗手术的患者、不稳定性心绞痛或卒中的患者；
 - 需药物治疗的充血性心力衰竭 (CHF)
3. 在第 1 次访视时空腹血糖（FPG） $> 270\text{ mg/dl}$ (15 mmol/l)
4. 研究者判断 TSH 有临床意义的变化
5. 下列伴随药物之一者：
 - 在第 1 次访视前 12 周内应用过二甲双胍以外的降糖药
 - 在第 1 次访视前 4 周内长期应用糖皮质激素（大于连续 7 天的治疗）
 - 采用生长激素或者类似的药物治疗
 - 使用 Ia, Ib 和 Ic 或 III 类抗心律失常药物

- 过去的 3 个月之内应用过任何已知对主要器官系统有常见毒性反应的药物（如细胞稳定药）
- 6. 在访视 1 之前 30 天或 5 个该药物半衰期之内应用过其他研究药物的患者，具体时间段采用前二者中较长的一个，除非当地的医疗管理部门要求有更长的时间段
- 7. 近 2 年内有活性物质滥用史（包括酒精）
- 8. 潜在的不可靠的患者，以及那些研究者认为不适合本试验的患者。

5 疗效和安全性指标

5.1 疗效指标

主要疗效评估：HbA1c24 周变化

次要指标：4、12、24 周 FPG 变化，4、12、24 周 2h-PPG

5.2 安全性指标

不良事件，严重不良事件，合并用药治疗，生命体征，实验室检查（生化指标），十二导联心电图

6 分析方法

6.1 描述性统计

统计分析将采用 SAS 统计分析软件进行计算。所有统计检验均采用双侧检验，P 值小于等于 0.05 将被认为检验的假设不成立。不同治疗组各自随访的计量资料将采用均数 ± 标准差的形式进行描述性统计。

6.2 基础值均衡性统计

采用 t 检验比较人口学资料和其它基础值指标，以衡量基期各个亚组中三组治疗组均衡性。

6.3 有效性分析

以给药 24 周后相对基线 HbA1c 的变化为主要疗效指标，采用协方差分析进行试验药 10mg bid 联合二甲双胍 500mg bid 对照 10mg bid 试验药的优效检验和

10mg bid 试验药联合二甲双胍 500mg bid 对照 1000mg bid 二甲双胍的非劣效检验。

6.4 安全性分析

以不良事件发生率为安全性指标，根据数据特征采用 χ^2 检验或 Fisher 检验比较试验药 10mg bid 联合二甲双胍 500mg bid 对照 10mg bid 试验药和 10mg bid 试验药联合二甲双胍 500mg bid 对照 1000mg bid 二甲双胍的不良事件发生率，并列表描述试验所发生的不良事件，实验室检测结果在试验前后的变化以及发生异常改变与药物的相关性。采用分层检验肾脏及泌尿系统病史与不良事件发生率的交互作用。

7 访视计划以及评估

访视安排在第-4 周，第 1 天（基线），第 4 周、第 12 周、第 24 周。在访视日，患者应访视前一天晚上 10 点后不得进食任何食物或饮料（饮水除外），如果患者未空腹，实验室检查的样本收集必须重新安排。访视应在上午 10 点前进行，在访视前不得服用试验药物。

7.1 特殊情况访视注意事项

1. 患者必须在指定的日期或者尽量接近的日期回来参加所有的访视。
2. 对于那些在完成研究前中止试验药物治疗的患者和各种原因所致提前退出试验的患者，均应尽快给他们安排一次末次访视，在该次访视中进行末次访视所列的各项评估。
3. 最低限度，应在患者末次用药后 30 天内（包括第 30 天），联系他们进行安全性评估，应在原始文件中记录联系患者的情况。

7.2 评价时间表

表 VII.1: 评价时间表

访视编号	1	2	3	4	5 ¹
试验周	-4	BL ²	4	12	24
筛选					
知情同意书	×				
纳入/排除标准	×	×			
身高	×				
人口统计学/病史					
人口统计学	×				
糖尿病及其并发症病史	×				
相关病史/目前状况	×	×			
治疗评估					
药物发放/标签	×	×	×	×	
药物计数/检查		×	×	×	×
服药剂量记录——试验药	×	×	×	×	×
服药剂量记录——二甲双胍	×	×	×	×	×
原先服用的降糖药物	×				
伴随用药	×	×	×	×	×
有效性评估					
HbA1c	×	×	×	×	×
FPG	×	×	×	×	×
2h PPG	×	×	×	×	×
安全性评价					
体格检查	×	×	×	×	×
生命体征	×	×	×	×	×
十二导联心电图检查	×	×	×	×	×
血常规	×	×	×	×	×
标准生化检查 ³	×	×	×	×	×
妊娠测验 ⁴	×	×	×	×	×
尿常规	×	×	×	×	×
不良事件	×	×	×	×	×
试验完成					×

¹ 基线：第 1 天，试验开始的第 1 天² 提前停药时也必须做³ 标准生化检查须包括但不限于以下项目，空腹血糖、肝功、肾功（血清肌酐、尿素氮）、血脂（胆固醇、甘油三酯）、电解质⁴ 妊娠试验专为有生育可能性的妇女设计

7.3 各项指标访视记录注意事项

1. 筛选失败时需要收集的信息：患者可能在随机化前（即，从访视 1 到访视 2）停止试验，视为筛选失败。如果患者从进入随机治疗期前停止试验，仅需完成人口统计学信息和纳入/排除标准等访视 1 内容的填写，写明停止试验的主要原因。显著发现必须记录在原始文件上。除非有临床指征，并不一定要完成中止研究时要求的所有评估。

2. 依从性信息收集：研究者和/或试验人员在每次访视时利用药物计数和患者提供的信息评估试验药物的依从性。这些信息应记录在每次访视的原始文件中。试验中心也必须完成“药物服用剂量记录”，以记录所有试验药物的变化和中断。

3. 不良事件记录标准：不良事件可以是任何一个在签署 ICF 后出现的非预期的症状、体征或医学事件，即使该事件与治疗无关。试验开始后，既往医学事件/疾病的病情加重，也应被认为是不良事件。异常的实验室化验值或检查结果只有当它们引起临床上的症状或体征，被认为有临床意义，或需要干预时才能被认为是不良事件（AE）。

在试验研究期间每次随访时应用非诱导性的问题从病人那里发现不良事件。不良事件也可能在随访时或随访问期由患者主动报告或是通过体格检查、实验室检查或其他方法发现。所有的不良事件必须记录在 CRF 的不良事件页，同时提供有关不良事件的如下信息：

1. 严重程度（轻度、中度、重度）
2. 与试验药物间的关系（可能有关，可能无关）
3. 持续时间（开始和结束日期或者在最后检查时是否仍存在）
4. 是否为严重不良事件（SAE）

SAE 被定义为以下事件：

- 导致死亡；
- 危及生命；
- 导致住院或延长住院时间；
- 导致永久或显著的残疾/功能丧失；
- 导致先天出生畸形；
- 其他重要的医学事件：虽然不会立即危及生命、导致死亡或住院，但可能会损害患者，或需要进行治疗干预以防止发生为以上任何一种 SAE。根据研究者的判断，如果不良事件有关的临床症状和体征能产生严重的临床后果，可被认为是严重不良事件。

以下情况不属于住院或不需作为 SAE 报告：急诊室就诊；24 小时内的留院观察；住院进行门诊常规检查（住院时间少于 24 小时）；社会原因住院（如老年痴呆患者因无人照料而住院）；因研究前已约定日期的手术而住院

所有的不良事件均应正确处理。处理方法可能包括下面一种或多种方法：不采取任何措施（即仅是进一步观察）；试验药物剂量调整/暂时中断；由于该不良事件而永久停止试验药物；增加合并药物治疗；给与非药物治疗；让病人住院或延长病人住院时间。处理不良事件所采取的措施需记录在 CRF 的不良事件页。

一旦发现不良反应，应该随访直至解决或者被判断为永久性的。每次访视（必要时增加频率）应该对任何变化，包括严重程度、与试验药物的相关性、需要的治疗以及结局进行评估。

4. 低血糖事件的记录：应在第 2 次访视（第 1 天）时教育患者低血糖的症状和处理办法。患者教育应该包括低血糖的总体回顾，包括：

- 回顾患者饮食和运动方案，提供膳食指导。
- 解释可能引起低血糖的诱因（如，剧烈运动和延迟进食时间）。
- 辨认低血糖的症状（如，肾上腺素能的症状，比如心跳过速，心悸，发抖；胆碱能症状，比如出汗；中枢症状，比如头晕，饥饿，视物模糊，运动功能损害，思维混乱或不恰当的行为）。
- 讲述低血糖事件的适当治疗办法（口服碳水化合物）。

表 VII.2: 血糖记录方式与分类

严重程度	症状	血浆血糖值 ¹	分类
如必须，患者有能力自我处理	症状提示低血糖	< 3.1 mmol/L(56 mg/dL)	低血糖事件 1 级
	症状提示低血糖	3.1 mmol/L(56 mg/dL)	不良事件
	症状提示低血糖	未测量	不良事件
	无症状	< 3.1 mmol/L(56 mg/dL)	无症状性低血糖
患者无能力自我处理， 需要他人帮助或住院	症状提示低血糖	< 3.1 mmol/L(56 mg/dL)	低血糖事件，2 级 严重不良事件
	症状提示低血糖	未测量	疑似低血糖事件，2 级 严重不良事件

¹ 血浆血糖 < 3.1mmol/L (56 mg/dl) 相当于全血血糖 < 2.8 mmol/L (50 mg/dl)

5. 实验室记录：实验室记录应包括但不限于以下内容：

表 VII.3: 实验室记录

血液	生化	尿液
红细胞	血尿素氮 (BUN)	尿常规分析
白细胞	肌酐	尿妊娠试验 ²
血小板计数	直接胆红素	
血红蛋白	总胆红素	
红细胞压积	谷草转氨酶 (AST)	
白细胞分类计数	谷丙转氨酶 (ALT)	
	碱性磷酸酶	
	甘油三酯	
	总胆固醇	
	促甲状腺激素 (TSH) ¹	
	2h PPG	
	FPG	
	HbA1c	
	胰岛素	

¹ 仅在第 1 次访视时测定² 仅对有生育可能性的妇女测定

参考文献

- [1] Lora D.Delwiche,Susan J.Slaughter. The Little SAS Book 中文版 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2018.
- [2] 汪海波, 罗莉, 吴为, 孟玲, 杨世宏, 汪海玲. SAS 统计分析应用从入门到精通 (第二版)[M]. 北京: 人民邮电出版社, 2020.
- [3] 谷鸿秋. SAS 编程演义 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2017.
- [4] 李晓松, 陈峰, 郝元涛, 刘美娜. 卫生统计学 (第 8 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2017.
- [5] 叶龙彬, 苗红, 宁光, 刘志民, 刘伟, 刘超, 王长江. 伏格列波糖胶囊治疗 2 型糖尿病的多中心、随机、双盲、平行对照临床试验 [J]. 上海医药. 2013(01).
- [6] 潘长玉, 高妍, 贾培红, 高鑫, 李光伟, 罗邦尧, 史虹莉, 田慧, 姚君厘, 邢小燕, 赵味桔, 周丽诺. 多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照评价盐酸吡格列酮治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性的临床研究 [J]. 药物与临床. 2002(17-2).
- [7] 王长江, 冯凭, 阎胜利, 罗佐杰, 王德全, 孙海燕, 刘树琴, 杨明功. 那格列奈片治疗 2 型糖尿病的多中心随机双盲平行对照临床试验 [J]. 中国临床药理学杂志. 2004(20-6).
- [8] 闫吉. 维格列汀和二甲双胍联合用药对 2 型糖尿病的疗效观察 [D]. 吉林: 吉林大学.2013.
- [9] 刘景春. 临床医学中机体因素对药物效应的影响 [J]. 临床合理用药. 2010(10-3).
- [10] 潘长玉, 朱禧星, 李光伟, 陆菊明, 史虹莉, 杨文英. 新型口服抗糖尿病药物-瑞格列奈在中国 2 型糖尿病患者中的疗效及安全性分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志. 1999(15-6).
- [11] 刘瑛, 赵豫梅, 张旭祥, 宋滇平. 利格列汀治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志. 2015(15-9).
- [12] 刘敏, 苏娜, 徐珽, 蒋学华. 伊格列净联合其他口服降糖药治疗 2 型糖尿病的有效性及安全性的系统评价 [J]. 中国医院药学杂志. 2018(38-4).
- [13] 谷鸿秋. 临床研究统计分析思路与统计图表概述 [J]. 中国循证心血管医学杂志. 2018(10-7).
- [14] 谷鸿秋. 临床研究中基线信息的统计分析 with 统计图表 [J]. 中国循证心血管医学杂志. 2018(10-8).
- [15] 谷鸿秋. 临床研究中效应估计的统计分析 with 统计图表 [J]. 中国循证心血管医学杂志. 2018(10-9).
- [16] 谷鸿秋. 临床研究中敏感性分析的统计思路与统计图表 [J]. 中国循证心血管医学杂志. 2018(10-10).
- [17] 谷鸿秋. 临床研究中危险因素分析的统计思路与统计图表 [J]. 中国循证心血管医学杂志. 2018(10-11).
- [18] 谷鸿秋, 李卫, 王杨. 流行病学研究中“率”的标化和“率”的校正: 方法探讨及 SAS 宏实现 [J]. 中华疾病控制杂志. 2014(18-6).
- [19] 刘磊. DPP-4 抑制剂治疗 2 型糖尿病临床试验方案设计与 2 型糖尿病临床试验问题分析 [D]. 广东: 暨南大学. 2015.
- [20] 董沾健. 随机效应对多中心临床试验分析的影响 [D]. 上海: 复旦大学. 2009.
- [21] 龚清海, 张晓宏, 徐琛玮. 混合效应模型在系统分组资料中的应用及 SAS 实现 [J]. 中国卫生统计. 2009(26-6).
- [22] 王济川, 谢海义, 姜宝法. 多层统计分析模型: 方法与应用 [M]. 北京: 高等教育出版社. 2008.
- [23] Jiang He,Yonghong Zhang,Tian Xu et al. Effects of Immediate Blood Pressure Reduction on Death

- and Major Disability in Patients With Acute Ischemic Stroke - The CATIS Randomized Clinical Trial[J].JAMA. 2013.282543.
- [24] Rajendra P.Kagel, Kevin E.Kip. A SAS Macro to Compute Effect Size (Cohen's d) and its Confidence Interval from Raw Survey Data[J].SESUG. 2012.
- [25] Ferdinand C. Breedveld, Michael H. Weisman et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Combination Therapy With Adalimumab Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone or Adalimumab Alone in Patients With Early, Aggressive Rheumatoid Arthritis Who Had Not Had Previous Methotrexate Treatment[J]. ARTHRITIS AND RHEUMATISM. 2006(54-1).

附录

使用程序说明

跟随本报告以及答辩 PPT 一同提交的还有本报告使用的代码及支撑文件合集，下面对该文件的使用方法作出说明与解释：

- 代码文件包含两部分：分别是word 文件程序汇总以及各个程序的 sas 文件，两者蕴含的内容相同，您既可以复制 word 文件中的代码，也可以直接运行我们附带的 sas 源文件；
- 代码文件不包含题目原始数据集，请将原始数据集文件夹设为 sas 逻辑库，并命名为"**MEDICAL**";

其中，程序文件包含数据提取和处理程序、统计分析程序、绘图程序，在运行统计分析程序和绘图程序之前请先运行数据提取和处理程序（因为提交的文件夹不包含分析使用的数据集文件，数据集文件都由数据提取和处理程序生成在临时逻辑库 work 中）；

数据提取和处理程序列表：

- 分析集划分.sas （用于提取 FAS、PPS、SS 数据集）
- 数据提取与处理-HbA1c,fpg,ppg.sas （用于提取所有 hba1c,fpg,ppg 相关指标并形成数据集）

统计分析程序列表：

- 基期数据描述.sas （用于描述统计分析基期数据，检验可比性）
- 协方差分析-HbA1c,fpg,ppg.sas （用于对 hba1c,fpg,ppg 进行 ANCOVA）
- 效应值计算-HbA1c.sas （用于计算 hba1c 效应值，其中的宏也可计算亚组分析中的效应值）
- 安全性-生命体征.sas （用于统计并分析生命体征异常）
- 安全性-低血糖.sas （用于统计并分析低血糖事件）
- 安全性-其他不良事件.sas （用于统计并分析其他不良事件）
- 安全性-十二导联心电图.sas （用于统计并分析十二导联心电图异常）
- 安全性-生化指标.sas （用于统计并分析生化指标异常）

绘图程序列表：

- 绘图样式-%ggplot2.sas （绘图样式模板）
- 绘图-HbA1c 各周变化折线.sas （图 III.1,2）
- 绘图-HbA1c 分布图.sas （图 III.3,4,5）

- 绘图-HbA1c 在 12 周相对基线变化.sas (图 III.6)
- 绘图-FPG,2h PPG 相对基线变化.sas (图 IV.1,2)
- 绘图-FPG 安慰剂组箱线图.sas (图 IV.3)
- 绘图-亚组分析森林图.sas (图 VI.1)