

临床试验统计学



[临床试验统计学 下载链接1](#)

著者:陈峰

出版者:人民卫生出版社

出版时间:2018-11

装帧:精装

isbn:9787117273053

本书首次将数理统计学在临床试验领域应用的进行了总结，推动和促进了临床试验中统计学原理方法的正确应用、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。本书系统介绍新药、医疗器械临床试验的统计学要求、规范和方法，用于指导临床试验的设计、管理、资料分析、结果报告等。是以国际和我国临床试验生物统计学指导原则为基础，以我国临床试验统计学工作小组全体成员就临床试验统计学的理论、方法、法规、指导原则等诸多方面达成的一系列共识为蓝本，并对共识进行深度解读。

作者介绍:

陈峰：生物统计学博士，教授，博导。中国卫生统计学会统计理论与方法专业委员会副主任委员、中国卫生统计学会医学统计教育专业委员会副主任委员、江苏省卫生统计学会主任委员、国家药品监督管理局药品审评专家、《中国卫生统计》杂志编委、国际生物统计学会会员、江苏省有突出贡献的中青年专家、江苏省优秀教育工作者。

夏结来：军事预防医学系卫生统计学教研室主任、教授、博士生导师。是国家药品审评资深统计学咨询专家，具有丰富的临床研究设计和统计分析的经验。参与了十余项化药、生物制品、中药、医疗器械等临床试验指导原则制定。现任中国信息协会统计理论与方法专业委员会副主任委员、中华预防医学会生物统计学分会候任主任委员、中国卫生统计杂志编委、中国临床试验统计学组副组长、中国临床试验数据管理学组组长。

目录: 第一章 概述

第一节 临床试验发展简史

第二节 临床试验简介

一、 临床试验的特点

二、 临床试验的分类和分期

三、 临床试验的一般流程

四、 临床试验的类别

第三节 临床试验的法律法规和技术规范

一、 临床试验的国际法规简介

二、 我国临床试验的法规体系简介

三、 临床试验质量管理规范（GCP）简介

第四节 统计学在临床试验中的作用和地位

第五节 临床试验中的统计学指导原则

第六节 科学监管与审评中的统计学职能

第二章 对照原则与对照组的设置

第一节 对照组的设置

一、 对照组的提出

二、 设置对照组的意义及条件

第二节 安慰剂及安慰剂效应

第三节 对照组的基本类型

一、 安慰剂对照

二、 阳性对照

三、 量效对照

四、 无治疗对照

五、 外部对照

第四节 对照组的灵活应用

一、 三臂试验

二、 加载试验

三、 早期脱离试验

四、 随机撤药试验

第三章 重复原则与样本量估计

第一节 影响样本量的因素

一、 研究目的与试验设计

二、 主要指标

三、 效应量

四、 统计特征

第二节 样本量估计原理

第三节 常见设计的样本量估计

一、 两均数比较的样本量估计

二、 两个率比较的样本量估计

- 三、两生存曲线比较的样本量估计
- 四、样本量调整
- 第四章 随机原则与随机化技术
- 第一节 随机化及其意义
- 一、随机化的提出
- 二、随机化分组的意义
- 三、随机化分组方法的分类
- 第二节 简单随机化
- 一、简单随机化的定义
- 二、简单随机化的SAS实现
- 第三节 区组随机化
- 一、排序法
- 二、区组随机化的SAS实现
- 第四节 分层区组随机化
- 一、分层区组随机化的意义
- 二、分层区组随机化中应注意的几个问题
- 三、分层因素的选择和分级
- 第五节 动态随机化
- 第六节 中央随机化
- 一、中央随机化的目标
- 二、中央随机化系统功能结构
- 三、中央随机化系统用例图
- 四、交互式网络响应系统
- 第七节 随机化的操作流程
- 一、随机化方案的制订
- 二、严格执行知情同意权
- 三、检查入选和排除标准
- 四、入组信息登记
- 五、随机化的时间
- 六、随机分配表的准备
- 七、随机分配表的编写
- 第八节 随机化系统的验证
- 第五章 盲法技术
- 第一节 盲法及其意义
- 第二节 设盲程度
- 一、双盲临床试验
- 二、单盲临床试验
- 三、开放临床试验
- 第三节 盲法实施的技术
- 一、模拟技术
- 二、遮蔽技术
- 三、第三方独立评价
- 四、紧急揭盲技术
- 第四节 盲法的标准操作规范
- 一、方案中“盲法”的描述
- 二、盲底的产生
- 三、编盲准备
- 四、编盲流程及编盲记录
- 五、揭盲与紧急揭盲
- 第五节 研究期间盲法的维持
- 一、非盲团队
- 二、安全性与疗效的独立评价
- 三、盲态数据的管理
- 第六章 评价指标

第一节 指标的统计学分类

- 一、定量指标
- 二、定性指标
- 三、等级指标
- 四、生存数据
- 五、指标类型的转换

第二节 指标的性质

- 一、灵敏性与特异性
- 二、客观性与主观性
- 三、测量的可重复性
- 四、量表的应用

第三节 终点指标及其选择

- 一、主要终点指标与次要终点指标
- 二、复合指标
- 三、全局评价指标
- 四、替代指标

第四节 终点指标评价委员会

第七章 平行组设计

第一节 设计简介

第二节 两组比较

第三节 多组比较

第四节 多剂量组比较

- 一、趋势检验
- 二、识别最优剂量的多重比较

第五节 生存资料的分析

- 一、生存曲线估计
- 二、生存曲线比较

第六节 正确应用

第八章 析因设计

第二节 效应的解释

第三节 析因设计的方差分析

第四节 析因设计的多因素模型

第五节 析因设计的正确应用

- 一、析因设计的优缺点
- 二、复杂情况下的设计

第九章 交叉设计

第一节 设计简介

- 一、设计要素
- 二、设计特点

第二节 两处理、两阶段交叉试验

- 一、设计模型
- 二、计量资料 2×2 交叉设计效应评价
- 三、二分类资料 2×2 交叉设计效应评价

第三节 两处理、多阶段重复交叉试验

- 一、设计模型
- 二、效应评价

第四节 多处理交叉试验

第五节 William设计

第六节 多处理平衡不完全交叉设计

第七节 延滞效应

第八节 正确应用

- 一、交叉设计的优缺点
- 二、多处理交叉试验
- 三、应用注意事项

第十章 生物利用度和生物等效性试验

第一节 生物利用度与生物等效性研究概述

- 一、生物利用度研究和生物等效性研究的概念
- 二、生物利用度和生物等效性研究在药品研发不同阶段的作用
- 三、生物利用度和生物等效性研究方法
- 四、生物等效性评价的三种统计学方法

第二节 生物样品分析方法的建立和确证

- 一、生物样品分析常用方法
- 二、生物样品分析方法确证
- 三、生物样品分析方法学质控
- 四、分析数据的记录与保存

第三节 试验设计及操作

- 一、试验设计类型
- 二、受试者选择
- 三、受试制剂和参比制剂
- 四、给药剂量
- 五、药品采集及取样点设计
- 六、药代动力学参数计算
- 七、研究过程标准化

第四节 数据处理及统计分析和结果报告要求

- 一、数据处理要求
- 二、统计分析要求
- 三、临床报告内容要求

第五节 统计学分析方法

- 一、生物等效性评价的假设检验法
- 二、生物等效性评价的置信区间法
- 三、 2×2 交叉试验设计生物等效性评价示例
- 四、多交叉设计的生物等效性评价方法

第六节 生物等效性研究的把握度及样本量计算

- 一、影响样本量估计的基本因素
- 二、以算术均数差值判定生物等效性的样本量估计
- 三、以几何均数比值判定生物等效性的样本量估计
- 四、高变异药物生物等效评价的样本量估计
- 五、生物等效评价样本量估计的注意事项

第七节 仿制药质量一致性评价中的生物等效性试验

第十一章 临床等效性/非劣效试验

第一节 临床等效性/非劣效试验的基本原理

第二节 临床等效性/非劣效试验设计

- 一、试验设计要点
- 二、阳性对照选择
- 三、等效性/非劣效界值确定

第三节 临床等效性/非劣效的统计推断

- 一、检验假设构建
- 二、假设检验方法
- 三、置信区间方法

第四节 临床等效性/非劣效试验的样本量估计

- 一、两组均数比较临床等效性/非劣效试验的样本量估计
- 二、两组率比较临床等效性/非劣效试验的样本量估计
- 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

第五节 临床等效性/非劣效/优效性之间的转换

- 一、等效性/非劣效的转换
- 二、非劣效/优效性的转换
- 三、优效性/非劣效的转换

第六节 正确应用的关键注意事项

第十二章 中心效应

第一节 中心效应的定义

第二节 两分类结果变量的中心效应分析

一、效应指标

二、中心效应一致性的检验

三、基于logistic模型的评价

第三节 连续型因变量的中心效应分析

第四节 生存资料的中心效应分析

一、Mantel-Haenszel法

二、其他分层分析方法

三、Cox模型

第五节 有关中心效应的统计学考虑

第十三章 基线和协变量第一节 基线

一、基线的比较

二、基线的调整

第二节 协变量的控制

第三节 协变量的校正

一、协方差分析法

二、分层分析法

三、模型法

第四节 有关基线和协变量的统计学考虑

第十四章 多重性问题

第一节 多重性问题中的基本概念

一、I类错误概率

二、强控制和弱控制

三、II类错误

第二节 I类错误控制的一般原则

一、并-交检验与交-并检验

二、闭合原理与分割原理

第三节 常见多重比较方法

一、基于P值的多重检验方法

二、基于参数方法的多重检验

第四节 常见的多重性问题处理策略

一、多个主要指标

二、多组比较

三、期中分析

四、复合指标

第十五章 亚组分析

第一节 概述

一、亚组分析的概念

二、亚组分析的种类

三、亚组分析的作用

第二节 亚组分析的统计学考虑

一、研究目的

二、随机性

三、样本量估计

四、多重性校正

五、亚组分组因素的确定

六、亚组分析的指标与方法选择

七、异质性分析与交互作用

八、密切相关结局间的亚组效应的一致性

九、亚组分析结果的表达

第三节 亚组分析结果的报告

第四节 对亚组分析结果的解读

- 一、事先计划的亚组分析结果
- 二、事后进行的亚组分析结果

第十六章 数据缺失问题

第一节 数据缺失问题的背景

- 一、数据缺失的概念和原因
- 二、数据缺失的危害
- 三、针对数据缺失的相关管理规范

第二节 数据缺失的预防和处理

- 一、试验设计对数据缺失的预防
- 二、试验过程对数据缺失的预防和处理
- 三、数据缺失的报告
- 四、数据缺失的统计处理原则

第三节 处理数据缺失的统计方法

- 一、处理数据缺失的理论框架和注意事项
- 二、常用数据缺失统计学处理方法的原理概述
- 三、常用数据缺失统计学处理方法的软件实现

第四节 敏感性分析

- 一、基于对照组信息推断反应变量缺失值
- 二、调整部分患者的填补值
- 三、敏感性分析的决策

第十七章 安全性评价

第一节 不良事件与不良反应

- 一、定义
- 二、不良事件的发现
- 三、不良事件的评估
- 四、不良事件的MedDRA编码
- 五、严重不良事件的报告
- 六、不良事件随访

第二节 安全性分析的统计学考虑

- 一、安全性数据的收集
- 二、分析集的确定
- 三、不良事件的分析
- 四、实验室检查数据的分析
- 五、基于临床试验对药物安全性分析的局限性

第三节 安全性数据的可视化

- 一、不良事件的可视化表达
- 二、实验室检查数据评价的可视化表达

第十八章 早期临床试验设计与统计分析

第一节 概述

第二节 I期临床试验常用设计方法

- 一、基本思路
- 二、传统3+3设计
- 三、CRM方法
- 四、mTPI方法
- 五、BOIN设计

第三节 BOIN设计案例

第四节 小结

第十九章 期中分析与成组序贯设计

第一节 期中分析

- 一、期中分析的概念
- 二、日历时间和信息时间
- 三、名义检验水准与总I类错误
- 四、期中分析与序贯设计、成组序贯设计、适应性设计

第二节 成组序贯设计的常见方法

- 一、 Pocock设计和O'Brien-Fleming设计
- 二、 α 消耗函数方法
- 三、 随机缩减方法
- 四、 其他成组序贯设计方法
- 第三节 成组序贯设计中的参数估计
- 一、 重复可信区间方法
- 二、 期中分析决策后的参数估计
- 第四节 成组序贯设计的实施
- 一、 成组序贯设计的应用条件
- 二、 成组序贯试验的样本量估计
- 三、 盲法的实施与IDMC
- 四、 期中分析的决策
- 五、 试验方案与统计分析计划
- 第五节 成组序贯设计的正确应用
- 第二十章 适应性设计
- 第一节 适应性设计概述
- 一、 适应性设计的概念
- 二、 常见的适应性调整
- 三、 适应性设计的实施
- 第二节 适应性设计中的统计分析方法
- 一、 Bauer-Köhne法
- 二、 逆正态合并P值法
- 三、 P值累加法
- 第三节 样本量再估计
- 一、 盲态下的样本量再估计
- 二、 非盲态下的样本量再估计
- 第四节 适应性随机化
- 一、 反应变量-适应性随机化
- 二、 协变量-适应性随机化
- 第五节 适应性设计案例
- 一、 样本量再估计案例
- 二、 适应性随机化案例
- 第六节 适应性设计的正确应用
- 第二十一章 国际多中心临床试验与桥接试验
- 第一节 定义
- 一、 国际多中心临床试验
- 二、 桥接试验
- 第二节 全球研发策略
- 一、 全球多中心策略
- 二、 桥接策略
- 三、 日本的MRCT策略
- 四、 SGDDP桥接策略
- 第三节 一致性评价
- 一、 重现概率
- 二、 可推广概率
- 第四节 桥接试验的Bayes方法
- 一、 Bayes预测概率法
- 二、 经验Bayes法
- 三、 混合先验法
- 第五节 MRCT和桥接试验设计时需要考虑的因素
- 一、 宏观层面的考虑
- 二、 操作层面上的考虑
- 三、 法规不一致时的考虑
- 四、 统计学上的考虑

五、我国MRCT注册申请的要求

第二十二章 群随机对照试验

第一节 概述

第二节 群随机对照试验设计中的有关问题

一、随机化和推断单位

二、随机化的实施

三、群内相关系数

四、方差膨胀因子

五、样本量估计

六、知情同意及其他伦理学问题

第三节 群内相关系数

一、二分类资料群内相关系数的计算

二、定量资料群内相关系数的计算

第四节 群随机对照试验的广义估计方程

一、GEE模型简介

二、GEE参数估计

第五节 群随机对照试验的多水平模型

一、MLM模型简介

二、MLM模型参数估计

第六节 群随机对照试验的生存分析

第七节 群随机对照试验的报告要求

第二十三章 诊断试验

第一节 概述

一、研究目的

二、研究类型与假设

第二节 诊断试验设计

一、研究目标

二、目标患者总体

三、金标准的选择

四、准确度指标的选择

五、数据收集方案

六、样本量的确定

第三节 诊断试验评价指标

一、灵敏度和特异度

二、阳性预测值和阴性预测值

三、似然比

四、ROC曲线下面积

五、两种诊断方法的准确度的比较

第四节 具有协变量的诊断试验的ROC分析

一、含有协变量的连续型结果的ROC曲线

二、含有协变量的有序结果的ROC曲线

三、具有相关结构诊断数据的ROC分析

第五节 多指标联合诊断试验

一、多指标的串联和并联诊断试验

二、多指标的序贯诊断试验

三、多指标的联合诊断模型

四、评价多变量判别模型的诊断准确度

第六节 无金标准的诊断试验评价

一、定量检测的诊断试验评价

二、无金标准的灵敏度和特异度估计

第七节 诊断试验的样本量估计

一、灵敏度和特异度估计的样本量

二、灵敏度和特异度比较的样本量

三、ROC曲线下面积置信区间估计的样本量

四、两组诊断试验ROC曲线比较的样本量

第八节 诊断试验的报告规范

一、报告试验结果

二、诊断试验研究报告清单

第九节 注意事项

一、关于受试者选择的3个误区

二、关于指标的应用

三、不同情况下对照的选择

四、关于进口注册产品

五、关于样本量的法规要求

第二十四章 单组目标值临床试验

第一节 单组目标值的定义

第二节 目标值的确定

一、临床试验法规部门指南

二、行业标准或专家共识

三、同类产品历史研究结果

第三节 单组目标值试验的检验假设

第四节 单组目标值试验的样本量估计

一、二分类指标的样本量确定

二、定量指标的样本量确定

第五节 单组目标值试验的统计分析

一、假设检验

二、置信区间法

第六节 适用范围及局限性

第七节 应用注意事项

一、目标值与靶值

二、目标值的确定需要有充分的依据

三、质量控制

四、主要评价指标存在缺失时的处理

第二十五章 单组多阶段临床试验

第一节 单组多阶段试验的适用范围

第二节 单组多阶段试验设计原理

一、单阶段设计

二、二阶段设计

三、三阶段设计

第三节 常用的多阶段设计方法

一、Simon法

二、Gehan法

三、Ensign(1993)法

四、Fleming(1982)法

第四节 正确应用

一、多阶段设计的优缺点

二、不同设计方法的选择

三、应用时的注意事项

第二十六章 非随机对照试验

第一节 非随机对照试验的特点

第二节 倾向性评分

第三节 倾向性评分匹配法

第四节 倾向性评分分层法

第五节 倾向性评分回归调整法

第六节 工具变量法

第七节 两种方法的正确应用

一、关于倾向性评分

二、关于工具变量

第二十七章 药物上市后监测

一、概念

二、背景

三、目的与意义

第二节 数据库和数据采集

一、现有数据库简介

二、数据采集

第三节 主动监测的研究设计

一、总体考虑

二、设计方法

三、分析方法

四、暴露及结局的定义和确定

五、统计和流行病学分析

第四节 被动监测的信号挖掘方法

一、频数法

二、Bayes法

三、综合法

四、方法评价

第五节 有关国家或组织上市后监测简介

一、WHO乌普萨拉监测中心

二、FDA的不良事件报告系统

三、EMA的EudraVigilance系统

四、我国的药品不良反应监测

第二十八章 临床试验中的meta分析

第一节 Meta分析的一般原则

一、Meta分析的目的和意义

二、Meta分析在新药注册申请中的先决条件

三、Meta分析的基本步骤

四、新药注册申请中的meta分析方案要点

第二节 Meta分析在药物研发中的作用

一、EMA指南关于meta分析作用的阐述

二、FDA关于meta分析作用的阐述

三、Meta分析作用的正确理解

第三节 试验设计阶段meta分析的正确运用

一、临床试验中meta分析存在的问题

二、非劣效和等效界值的确认

三、效应量的估计

第四节 安全性评价中的meta分析

一、安全性终点的meta分析

二、Meta分析在有效性和安全性评价方面的主要区别

第五节 上市后安全性评价与效果评价的meta分析

第二十九章 临床试验数据管理

第一节 临床试验数据管理的原则

一、数据管理计划

二、数据管理的标准操作规范

三、源数据的管理要求

四、计算机化系统的管理要求

五、数据质量管理体系

第二节 临床试验数据管理的主要内容

一、数据管理的流程

二、临床试验数据管理的工作内容

第三节 病例报告表的设计

一、CRF中的内容

二、CRF填写说明

- 三、 研究流程图
- 四、 CRF的正文
- 五、 CRF的审核
- 第四节 数据库的建立
 - 一、 注释CRF
 - 二、 数据库的建立与测试
 - 三、 数据库的修改
- 第五节 数据核查
- 第六节 数据库的标准化
 - 一、 CDISC
 - 二、 医学编码
- 第七节 数据的保存
- 第三十章 独立数据监查委员会
 - 第一节 概述
 - 第二节 数据监查委员会的建立与组成
 - 一、 IDMC的建立
 - 二、 IDMC的独立性
 - 三、 IDMC顾问协议书
 - 四、 IDMC章程
 - 第三节 IDMC的职责
 - 一、 安全性监查
 - 二、 有效性监查
 - 三、 试验质量监查
 - 第四节 IDMC会议
 - 一、 IDMC会议要求
 - 二、 IDMC会议程序
 - 三、 会议的形式
 - 四、 提交报告的审查
 - 五、 形成建议
 - 六、 IDMC的建议书和会议纪要
 - 七、 文件编制与归档
 - 第五节 IDMC和其他监督团体的区别
 - 一、 机构审查委员会 (IRB)
 - 二、 临床试验指导委员会
 - 三、 终点评价/判定委员会
 - 四、 研究中心/临床监查
 - 五、 具有监查责任的其他团体
 - 第六节 期中数据与期中分析
 - 一、 保密性原则
 - 二、 期中数据及分析
 - 三、 期中数据传输
 - 四、 向IDMC递交的期中报告
- 第三十一章 临床试验方案的结构及统计学要素
 - 第一节 临床试验方案
 - 一、 临床试验方案的作用
 - 二、 临床试验方案的基本要求
 - 三、 临床试验方案的修订
 - 四、 临床试验方案的违背
 - 第二节 不同机构对临床试验方案的基本内容要求
 - 一、 临床试验方案的基本格式要求
 - 二、 临床试验方案摘要的格式要求
 - 第三节 方案中的统计学要素
 - 一、 总体及样本的确定
 - 二、 偏倚控制

- 三、设计方法的选择
- 四、分析方法的选择
- 第三十二章 统计分析计划与统计分析报告
- 第一节 统计分析计划的基本内容
 - 一、试验概述
 - 二、统计分析方法
 - 三、统计分析图表模板
- 第二节 统计分析报告
 - 一、基本内容
 - 二、统计分析报告中的统计图表
- 第三十三章 临床试验报告格式及统计学要点
- 第一节 临床试验报告的基本要求
 - 一、注册临床试验报告的基本要求
 - 二、发表临床试验论文的基本要求
- 第二节 我国不同注册临床试验的报告格式
 - 一、临床试验报告的总体格式要求
 - 二、早期临床试验的报告格式
 - 三、化学药物 II / III 期临床试验的报告格式
 - 四、疫苗临床试验的报告格式
 - 五、多中心临床试验的各中心小结
- 第三节 临床试验报告中的统计学要点
 - 一、不同数据集之间结果的一致性
 - 二、效应的估计值及其精确性
 - 三、假设检验与置信区间结果
 - 四、统计学结论与专业结论
 - 五、计划中与计划外分析
 - 六、敏感性分析
- 第三十四章 统计学标准操作规程的制定
- 第一节 临床试验中的标准操作规程
- 第二节 制定临床研究计划操作规程的要点
- 第三节 制定临床试验方案和病例报告表操作规程的要点
- 第四节 制定统计分析计划操作规程的要点
- 第五节 制定分析用数据集操作规程的要点
- 第六节 制定随机化和设盲操作规程的要点
- 第七节 制定期中分析计划操作规程的要点
- 第八节 制定统计分析报告操作规程的要点
- 第九节 制定存档和文件管理操作规程的要点
- 第十节 制定多个研究数据汇总操作规程的要点
- 第十一节 制定质量保证和质量控制操作规程的要点
- 第十二节 制定申办者和合同研究组织之间相互关系操作规程的要点
- 第十三节 制定计算机编程操作规程的要点
- 第三十五章 案例分析
- 第一节 案例 1（噻托溴铵吸入器治疗慢性阻塞性肺疾病）
 - 一、研究简介
 - 二、II 期临床试验的剂量选择
 - 三、III 期临床对照的设置
 - 四、统计分析方法——层级检验方法控制多重检验中的 I 类错误
 - 五、III 期临床项目的总结以及上市剂量的最终确定
 - 六、III b 期临床项目的设计
 - 七、讨论
- 第二节 案例 2（HPV 疫苗的研发）
 - 一、研究简介
 - 二、临床前研究
 - 三、概念证明（proof of concept, POC）临床试验及剂量探索临床试验

- 四、 III期有效性验证临床试验
- 五、 长期保护和随访研究
- 六、 讨论
- 第三节 总结
- 附录1 临床试验统计学指导原则(ICH-E9)
- 附录2 医学研究结果发表规"
- • • • • [\(收起\)](#)

[临床试验统计学_下载链接1](#)

标签

统计

药物

临床试验

评论

正在读，错误挺多的，我慢慢更新

[临床试验统计学_下载链接1](#)

书评

[临床试验统计学_下载链接1](#)