

药物临床试验统计分析规范性操作的探讨

陆 健,贺 佳*,曹 阳,马修强,吴 骋,孙亚林

(第二军医大学卫生勤务学系卫生统计学教研室,上海 200433)

[摘要] 统计分析是药物临床试验整个过程中的一个重要环节,规范化的统计分析能真实地揭示药物的性能。本文针对药物临床试验统计分析存在的一些问题,依据国内外药物临床试验统计分析的有关法规,就统计分析的各个环节提出了一些具体的操作方法,用于保证临床试验的结果真实可靠。

[关键词] 临床试验;统计学;医学;规范

[中图分类号] R 195.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)07-0716-05

Discussion on standard operation of statistical analysis in clinical drug trials

LU Jian, HE Jia*, CAO Yang, MA Xiu-qiang, WU Cheng, SUN Ya-lin (Department of Health Statistics, Faculty of Health Services, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] Statistical analysis is an important step in clinical drug trial and standard statistical analysis can reveal the true characteristics of drugs. This paper reviews the existing problems in statistical analysis of clinical drug trials. Some specific operations concerning different steps of statistical analysis are tabled based on the international principles of statistical analysis for clinical drug trials, which may contribute to the reliability of the trial results.

[KEY WORDS] clinical trials; statistics, medical; benchmarking

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(7): 716-720]

统计分析是药物临床试验的一个重要环节,分析的结果直接影响对药物的疗效和安全性的判断。随着人们对整个药物临床试验的认识不断深入,统计分析的作用也越来越受到人们的重视。但是,目前药物临床试验的统计分析还存在一些缺陷,无法全面揭示药物的作用。为此,世界各国都制定了关于药物临床试验统计分析规范化操作的指导原则^[1-7],我国也制定了相应的《化学药物和生物制品临床试验的生物统计学技术指导原则》^[8],用于保证统计分析结果能够真实可靠地反映药物的性能。然而这些法规性文件只是提供了原则,对于如何贯彻实施,并且落实到具体可行的操作方法,值得进一步探讨。

1 传统临床试验统计分析存在的问题

1.1 重疗效轻安全 许多申办者和临床研究者关注的是药物在治疗方面的作用,往往忽视了药物产生的不良反应。因而,统计分析的结果偏重于对疗效的分析,尤其重视试验药物的疗效。对于药物安全性评价不够全面,而且分析的重点放在试验组和对照组的总体比较上,忽视了受试者个体的情况。

1.2 统计方法简单 在统计人员的作用没有被充分认识的时候,许多临床试验的统计分析都是有临床研究者或申办者完成,这些非统计专业人员对统

计方法的认识非常有限, t 检验和 χ^2 检验是被运用最多的分析方法,方差分析偶尔被采用,而协方差分析、分层分析、log-rank检验等方法就更少被运用了。这样以来,许多信息就无法被揭示,降低了检验的效率,无形中造成了不必要的浪费。

1.3 统计报告内容较少 由于研究者将分析重点放在主要疗效指标上,采用的方法又较简单,因而完成的统计报告内容不够详实。其中,受试者完成情况、人口学资料和疗效指标基线的分析往往缺失,次要疗效和安全性指标分析不够透彻,这都会影响人们对试验药物的全面了解。

要解决上述这些问题,关键在于制定具有法规性的指导原则,有完善的标准化操作规范(standard operation procedure, SOP)作为保证,在统计分析的各个环节上加以控制,才能保证药物临床试验统计分析的质量。药物临床试验统计分析工作的规范化操作可分从药物临床试验统计分析的前期准备、统计分析方法和统计分析报告三个方面加以考虑。

2 药物临床试验统计分析的前期准备

2.1 制定统计分析计划(statistical analysis plan, SAP) 统计分析计划意在全面而详细地陈述临床

[作者简介] 陆 健,硕士,副教授。

* Corresponding author. E-mail: hejia@smmu.edu.cn

试验数据的分析方法和表达方式,以及对统计分析结果的解释^[1,2,7~10]。统计分析计划中还应指出统计分析采用的统计软件及版本号。统计分析计划可以包含在方案的正文中,也可在方案中仅作简要介绍,而在附录中细述。这个计划可以加以扩充,以便给出更详细的分析内容,甚至详细到列出统计报告中将包含的表格和图形的模板。在对试验资料进行盲态审查后,可对统计分析计划进行再检查和必要的修订,但是必须在随机分组编码解盲之前完成。

2.2 统计分析集的确定 用于统计的分析集需在统计分析前明确定义,并在盲态审核时确认每位受试者所属的分析集。针对疗效评价的分析集可分为全分析集和符合方案集,用于药物安全性评价的分析集则称为安全性分析集。

2.2.1 全分析集(full analysis set, FAS) 根据意向性分析(intention to treat, ITT)的基本原则,统计分析应包括所有随机化的受试者。即需要完整地随访所有随机化对象的研究结果,但实际操作中往往难以达到。因此,常采用全分析集进行分析。全分析集是指尽可能接近符合意向性分析原则的理想受试者集。该数据集是从所有随机化的受试者中,以最少的和合理的方法剔除受试者后得出的^[6~8]。受试者被剔除主要有以下两种情况:(1)没有用过一次药的病例;(2)随机化后没有任何数据集的病例。有些受试者是在接受处理的过程中出现了因其他原因造成失访,结果使某次随访后的数据缺失了,这些受试者应该保留在“全分析集”中。因为这些受试者在失访前的数据还是很有价值的。如果这些受试者被剔除,这可能严重削弱信息的真实性。通过全分析集分析获得的结果是比较保守的,在许多情况下它对治疗效果作出的估计更能反映药品上市后实践中的情况。

在实际工作中,通常是将随机化后接受过至少一次治疗,并且有一次疗效指标记录(除基线时的记录外)的病例纳入全分析集。

2.2.2 符合方案集(per protocol set, PPS) 进入“符合方案集”的病例被称为“可评价病例”或“有效病例”^[6~8]。它是全分析集的一个子集,是指将未完成的和违反方案的病例排除在外的受试者所组成的分析集。应用“符合方案集”比较符合临床试验设计方案的基础科学模型,能最大化地显示新方法的疗效。因为能坚持完成整个临床试验的受试者往往对疗效比较有信心,而且没有受到其他因素的干扰,能坚持完成整个试验。但是,其疗效判断与实际应用的情况还是有所出入。

实际工作中,通常将依从性好、完成方案中规定的治疗、疗效指标无缺失、试验期间未服禁用药物、完成病例报告表(case report form, CRF)的病例纳入该分析集中。另外,有些受试者虽然在试验前的条件超出了入组标准,或试验中有一些违反方案的情况出现,如年龄超出1~2岁等,只要研究者认为对试验结果没有重大影响,还是不要排除在“符合方案集”之外。

2.2.3 安全性分析集(safety set, SS) 安全性分析集是用于分析药物安全方面的分析集^[3]。与全分析集和符合方案集的定义范围不同的是,安全性分析集通过安全性指标判断受试者能否被选中。药物安全性评价的常用指标为生命体征、实验室检查、心电图检查和不良事件发生情况等。实际工作中,通常将所有随机化后至少接受一次治疗、有一次任何一个安全性评价指标记录的受试者纳入而组成的分析集。

2.3 确定主要和次要疗效指标 在统计分析前,应清楚地确定本次临床试验的主要和次要疗效指标。一般将客观的、经仪器测量的指标作为主要疗效指标,而主观性较强、不稳定的指标作为次要疗效指标。如果可能,应确定惟一的主要疗效指标,不成的话,可定义一种由多变量组合而成的综合指标作为主要疗效指标^[1,2]。对试验药物主要疗效指标进行有效性评价时,分析内容应比次要疗效指标更加详细,宜同时用全分析集和符合方案集进行统计分析。而对于次要疗效指标分析则通常采用全分析集。

2.4 缺失值及离群值 缺失值是临床试验中一个潜在的偏倚来源。因此,病例报告表中原则上不应有缺失值,尤其是重要指标(如主要的疗效指标和安全性指标)必须填写清楚,必须尽一切努力完成试验方案中所有有关资料的收集和管理^[1,2,8]。然而,事实上,任何试验几乎都无可避免地总有一些指标缺失。对病例报告表中的基本数据,如性别、出生日期、入组日期和各种观察日期等不得缺失。试验中观察的阴性结果、测得的结果为零和未能测出者,均应有相应的符号表示,不能空缺,以便与缺失值的表达方式相区分。一个试验中,如果处理缺失值的方法是敏感的,而且那些方法在方案中已预先定义的,可以认为处理后的数值是有效的。如因受试者中途退出试验造成的数据缺失,则可采用结转的方法对其后时间点的数据进行填充。结转(last observation carried forward, LOCF)是对临床试验中有效性指标缺失值的一种估计方法,即采用缺失前最接近的一次观察到的数据来代替缺失值。

应当采用类似的方法探索离群值的影响。统计学上对离群值的定义在某种程度上讲是主观确定的。因此,离群值问题的处理,应当从医学和统计学专业两方面去判断,尤其应当从医学专业知识判断,才是更加可信的。离群值的处理应在盲态检查时进行,任何设定的对离群值处理的步骤应当不会对试验组和对照组有偏向。

2.5 数据变换 分析之前对关键变量是否要进行变换,最好根据以前的研究中类似资料的性质,在试验设计时即做出决定。拟采用的变换(如对数、平方根、排序编秩号等)及其依据需在试验方案中说明,特别是对主要变量,数据变换是为了确保资料满足统计分析方法所基于的假设,变换方法的选择原则应是公认常用的、在一般的教科书上均能找到,一些特定变量的常用变换方法已在某些特定的临床领域得到成功地应用。对导出变量的解释需小心,如从基线的改变量、从基线改变的百分数、重复测量“曲线下的面积”或两个不同变量之比值,在临床解释上需仔细考虑,所选新变量导出方法需在试验方案说明其正确性。

3 统计分析方法

临床试验中数据分析所采用的统计分析方法应是国内外公认的,统计分析应建立在正确、完整的数据基础上,采用的统计模型应根据研究目的、试验方案和观察指标选择而确定。

3.1 描述性统计分析 一般多用于人口学资料、基线资料、疗效指标和安全性资料,包括对主要指标和次要指标的统计描述。根据资料的类型,可分为定量指标和分类指标,定量指标的统计描述通常采用均数、标准差、中位数、四分位数间距、极差、可信区间等,分类资料的描述通常计算各类别的例数以及在整体中的构成比^[9,10]。

3.2 参数估计、可信区间和假设检验 参数估计、可信区间和假设检验是对主要指标及次要指标进行评价和估计的必不可少的手段。试验方案中,应当说明要检验的假设和待估计的处理效应、统计分析方法以及所涉及的统计模型。如有可能,处理效应的估计应同时给出可信区间,并说明估计方法。

假设检验所选的统计模型应当能反映目前医学和统计学关于所分析的变量以及试验设计的知识。所有在分析中拟合的效应(例如在方差分析模型中的交互效应)应当全面地说明。而且,如果有的话,应当对由于初步结果而进行了修改的效应集加以说明。对在协方差分析中拟合的协变量集也应作同样

的考虑。在选择统计方法时应注意到主要和次要变量的统计分布。在进行选择时(例如参数还是非参数方法)应当记住需要提供处理效应的大小及其可信区间(除了提供统计意义检验之外)。主要变量的主要分析应当清晰地与主要或次要变量的附加分析区别开来。常用的假设检验方法包括 χ^2 检验或确切概率法、 t 检验、方差分析等,对于需要分析分层效应,可以考虑协方差分析、CMH检验等方法,如果分析死亡率、复发率等,还应考虑删失变量的影响,可以考虑log-rank检验等^[9,10]。

3.3 协变量分析 评价药物有效性的主要指标除药物作用以外,常常还有其他因素的影响,如受试者的基线情况、不同治疗中心受试者之间差异等因素^[11,12],这些因素在统计学中可作为协变量处理。在有些情况下,对协变量的校正是分析计划中不可缺少的一部分,故需在试验方案和统计分析计划中说明。

3.4 非劣效性/等效性/优效性检验 很多年以来,安慰剂对照的随机双盲临床试验一直被认为是药物开发中的金标准,它在确认新的试验药物的疗效优于安慰剂方面发挥着重要的作用。然而如果有现成的疗效肯定的药物,还用安慰剂进行对照试验,会面临伦理学的质疑。随着越来越多可供应用的有效药物的出现,疗效有突破的药物越来越少,因而临床药物试验的目的有所转变,在阳性对照试验中,更多的情形是探索药物与标准药物相比疗效是否不差或相当,而并不一定是药物的疗效必须超过标准药物。由此提出了非劣效性和等效性试验(noninferiority/equivalence trial)。非劣效性/等效性试验与通常意义下的优效性试验(superiority trials)在设计 and 统计分析上是有区别的。

从临床上讲,一种药物的药效不比标准对照药差,到底临床上可接受的最大允许的范围是多少呢?或者说,药物比对照药最低到多大程度才能算“非劣效”呢?类似地,药物和对照药的疗效相比,最低不能低于多少以及最高不能超过多少才可认为是“等效”呢?这就涉及到临床非劣效性/等效性/优效性界值的问题。为叙述方便,统一用 δ 表示界值,并以 $-\delta$ 表示劣侧界值,以 δ 表示优侧界值。显然,非劣效性试验仅用 $-\delta$ 一个界值,等效性试验要用 $-\delta$ 和 δ 两个界值,优效性试验仅用 δ 一个界值^[13~15]。非劣效性/等效性/优效性试验既可以通过假设检验来验证,也可以通过可信区间来证明。

3.5 安全性指标分析 在所有的临床试验中,安全性评价是非常重要的一个方面^[1,2,7~10]。在试验的早

期,这一评价主要是探索性的,且只对毒性明显的表现敏感。而在后期,药物的安全性情况由较大样本来更加全面地了解。药物的安全性评价是通过多个指标进行分析,不同的指标分析的内容不尽相同。其中,生命体征指标、实验室检查、心电图检查等指标的分析,主要考察受试者前后指标的变化情况。而不良事件的分析,不仅要分析试验组和对照组不良事件、重要不良事件、严重不良事件及不良反应发生率的情况,还包括受试者出现的所有不良事件的类型、发生时间、严重程度、处理措施、持续的时间、转归以及药物剂量与试验用药物关系等详细情况。

4 统计分析报告

统计报告的目的在于提供药物临床试验统计分析的详细结果和对这些结果的统计解释。同时也应说明分析时所采用的统计学方法^[1,2,4,7~10]。统计学专业人员写出的统计分析报告是提供给主要研究者作为撰写临床试验总结报告的主要素材。统计分析报告的内容包括以下几部分。

4.1 对整个临床试验研究设计的简要描述 包括:临床试验的目的、研究设计类型、样本例数的确定、随机化方法、盲法种类、盲态审核过程与结果,同时指出研究中主要指标和次要指标的定义、疗效判断的标准、统计分析集的规定、以及在资料整理过程中对缺失值和离群值的处理、分组情况等内容。

4.2 统计分析方法的描述 对病例分布情况、基线可比性分析、主要疗效指标分析、次要疗效指标分析、安全性分析、合并用药情况分析等各个部分涉及的统计描述和统计推断的方法都要进行详细而完整的描述,包括不同类型统计描述的内容、选用的统计模型、检验水准的规定,以及进行假设检验和建立可信区间的统计学方法的选择及其理由。如果统计分析过程中进行了数据变换,应同时提供数据变换的理由和依据。还应提供所选用的统计分析软件,需注明统计软件全名及版本。由于某些临床试验会有两次揭盲,所以用于总结会上讨论的统计分析报告无法注明试验组和对照组,因此还不能直接指出试验组和对照组在统计分析报告中的代码,只有当二次揭盲完成后,在最终的统计分析报告中才能注明。

以上两个部分的内容都应该和统计分析计划中的内容对应,如有改动,应和改动后的内容相符,这两部分内容可以文字形式保存下来,放在统计分析报告的最前面。

4.3 被研究人群情况 包括随机化的受试者数、每次访视都有数据记录的患者数、退出或中途撤出者

的受试者数、中止试验的理由和时间、进入分析数据集的情况、对治疗的依从性、分析时可资利用的受试者数、进入不同数据集的受试者数等情况。多中心临床试验还应列出每个中心各自的情况。

4.4 基线可比性分析 主要是试验组和对照组受试者入选时的基线特征描述及统计检验结果,指标包括人口学资料、症状、体征、病情严重程度、病程、既往病史、生命体征、体格检查、主要次要疗效指标情况等。当基线指标在试验组和对照组之间的差异有统计学意义时,需考虑该差异有无实际临床意义,如果该指标对疗效指标可能会有影响,在分析疗效指标时,应考虑将该指标作为协变量进行分析。

4.5 疗效分析 包括各组病例的各类观察指标(主要指标、次要指标等)的统计描述和假设检验结果,应给出每个观察时间点的统计描述和检验的结果,列出假设检验中的检验统计量、P值。

4.6 安全性分析 主要以统计描述为主,包括用药情况(用药持续时间、剂量、药物浓度)、不良事件发生率及不良事件的具体描述;实验室检测结果在试验前后的变化情况;发生异常改变及其与试验用药品的关系。

以上结果应尽可能采用统计表、统计图表示。对于统计图表,应有表(图)序号、标题,以便在正文中被引用。分析的指标要给出测量单位、等级尺度的注释和有关分组的说明。统计分析结论应引用特指的统计图表,用精确的统计学术语予以阐述。

综上所述,药物临床试验统计分析的规范化是一种必然趋势,只有在各个环节上执行标准化操作规范,才能提高统计分析的质量,保证整个临床试验顺利完成。

[参考文献]

- [1] FDA. Guideline for the Format and Content of the Clinical and Statistical Sections of an Application[M]. 1988:49-80.
- [2] ICH E9. Statistical Principles for Clinical Trials[M]. 1998:23-34.
- [3] 薛禾生,曹彩,汤旦林. 药物临床试验的原理与操作(6)-统计学处理的标准操作规程指南[J]. 中国药物杂志,2001,10:25-28.
- [4] 薛禾生,曹彩,汤旦林. 药物临床试验的原理与操作(6)-统计学处理的标准操作规程指南(续1)[J]. 中国药物杂志,2001,10:262-265.
- [5] 薛禾生,曹彩,汤旦林. 药物临床试验的原理与操作(6)-统计学处理的标准操作规程指南(续完)[J]. 中国药物杂志,2001,10:500-504.
- [6] 高晨燕,冯毅,陈峰,等. 临床试验的统计学指导原则(I)[J]. 中国临床药理学杂志,1999,15:228-235.
- [7] 高晨燕,冯毅,陈峰,等. ICH 临床试验的统计学指导原则(II)[J]. 中国临床药理学杂志,1999,15:311-317.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 化学药物和生物制品临床试验的生

- 物统计学技术指导原则[M]. 2005:15-20.
- [9] 苏炳华. 药物临床试验统计分析新进展[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,2000:39-40.
- [10] 刘玉秀,洪立基. 药物临床研究设计与统计分析[M]. 南京:南京大学出版社,1999:93-109.
- [11] 何清波,苏炳华,姚晨,等. 在多中心临床试验中对中心校正后疗效的统计分析方法[J]. 中国卫生统计,2000,17:252-254.
- [12] 刘玉秀,姚晨,陈峰,等. 临床试验中评价处理效应的协变量调整问题[J]. 中国临床药理学与治疗学,2002,7:257-262.
- [13] 柳再华,陈汇,刘建华. 等效性研究的常用统计分析方法及其评价[J]. 数理医药学杂志,2003,16:391-393.
- [14] 刘玉秀,姚晨,陈峰,等. 非劣效性/等效性试验中的统计学方法[J]. 中国临床药理学杂志,2000,16:448-452.
- [15] 郑青山,孙瑞元,陈志扬. 临床两组药物等效的判断方法及其辨析[J]. 中国临床药理学与治疗学,2002,7:559-561.
- [收稿日期] 2006-05-10 [修回日期] 2006-06-23
- [本文编辑] 尹茶