



团 体 标 准

T/CACM 015.7—2017

全国团体标准信息平台

中药临床研究 统计分析操作技术规范

Technical specifications for statistical practice in Chinese herbal medicine clinical

全国团体标准信息平台

2017-11-14 发布

2017-11-14 实施

中华中医药学会 发布

目 次

前言.....	II
引言.....	III
1 范围.....	1
2 术语及定义.....	1
3 方案审阅.....	1
4 病例报告表审阅.....	2
5 随机化方案制定.....	2
6 药物编盲.....	3
7 统计分析计划制定.....	3
8 期中分析.....	4
9 数据揭盲.....	4
10 统计分析报告制定.....	5
11 文件与归档.....	5
12 质量保证与质量控制.....	6
附录 A（资料性附录）统计分析人员角色与主要职责.....	7
附录 B（资料性附录）中药临床研究统计分析特点.....	8
附录 C（资料性附录）统计分析计划模板.....	9
参考文献.....	13

前 言

《中药临床研究质量管理系列标准》包括如下标准：

- T/CACM 015.1 中药随机对照临床研究方案制定规范；
- T/CACM 015.2 中药临床研究伦理审查标准操作规程制定规范；
- T/CACM 015.3 中药临床研究质量控制标准；
- T/CACM 015.4 中药临床研究电子数据采集与管理标准操作规程的制定规范；
- T/CACM 015.5 中药临床研究电子数据采集与管理关键工作文档的制定规范；
- T/CACM 015.6 中药临床研究协调员培训与管理标准；
- T/CACM 015.7 中药临床研究统计分析操作技术规范；
- T/CACM 015.8 中药临床研究文件管理规范；
- T/CACM 015.9 中药临床研究成果管理技术规范；
- T/CACM 015.10 中药临床研究药物管理标准；
- T/CACM 015.11 中药临床研究总结报告制定技术规范；
- T/CACM 015.12 中药临床研究核查标准。

本标准是该系列标准的第7个标准。

本标准按照 GB/T 1.1—2009《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写》给出的规则起草。

本标准由中国中医科学院西苑医院临床药理所中药临床疗效和安全性评价国家工程实验室提出。

本标准由中华中医药学会归口。

本标准指导委员会：张伯礼、翁维良、唐旭东、高秀梅、冼绍祥、高蕊、郑青山、姚晨。

项目组组长：唐旭东、高秀梅、冼绍祥。

本标准负责起草单位：中国中医科学院西苑医院。

本标准主要起草人：陆芳、赵阳。

全国团体标准信息平台

引 言

中药临床研究是通过样本来研究中药对疾病进程、预后等方面作用的，临床研究设计必须应用统计学原理对研究相关的因素做出合理的、有效的安排，对研究结果进行科学合理的分析，并最大限度地控制研究误差，提高研究质量。因此，统计分析是临床研究中的关键环节，正确的统计分析方法，合理的统计分析流程和严谨的统计分析结果解释是统计分析过程必须遵循的原则，也是保证临床研究结论可靠性、科学性的基础之一。国内外有关于药物临床试验统计分析的技术指导原则^[1-9]，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，缺乏可以贯彻实施的技术规范。制定相关技术规范有利于中药临床研究统计分析落实到具体可行的操作规程，填补中药临床研究统计分析操作技术规范方面的空白。

本标准是参照《人用药品注册技术要求国际协调指导原则：临床试验的统计学指导原则（ICH E9）》、《药物临床试验质量管理规范》和《药物临床试验的生物统计学指导原则》等相关法律法规和技术文件，结合中药自身特点以及我国的实际情况而制定的，用以保证中药临床研究资料的收集、处理、分析和报告等方面的要求。

全国团体标准信息平台

中药临床研究统计分析操作技术规范

1 范围

本标准规定了中药临床研究统计分析操作的技术要求。

本标准适用于指导中药临床研究统计分析工作的规范操作。

2 术语及定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1

统计分析计划 statistical analysis plan; SAP

在临床研究方案确定实施后,由统计人员起草,与临床研究负责人共同商讨、修改并经双方认可的,描述统计分析的过程、内容、方式、工具等一系列技术细节的文件。

2.2

期中分析 interim analysis

在正式完成临床研究前,按事先制订的分析计划,比较处理组间的有效性或安全性所作的任何分析。

2.3

统计分析报告 statistical analysis report; SAR

统计人员根据事先拟定的统计分析计划对临床研究的统计设计、分析、结果撰写的书面总结。

3 方案审阅

3.1 目的

规范定义统计分析人员在协助制定、审阅临床研究方案过程中的责任。

3.2 责任人

责任人为统计师,统计分析人员角色与主要职责参见附录 A。

3.3 流程

应至少包括但不限于下述流程:

- a) 协助制定、审阅方案的部分章节,统计分析特点参见附录 B;
- b) 研究分组形成的机制、方法和过程;
- c) 样本量设计的依据和方法设盲和破盲的方法;
- d) 正式的或非正式的期中分析或数据分析计划;
- e) 样本含量再估计的计划(若需);
- f) 描述统计方法、假设检验及拟采用的分析方法;
- g) 对多重性问题(多重研究目的、多重观测或多终点)的说明(若需)。

3.4 记录保存

统计师参与审阅/认可的研究方案，应保留审阅/认可记录。

4 病例报告表审阅

4.1 目的

规范定义统计分析人员在审阅病例报告表的过程中的责任。

4.2 责任人

责任人为统计师。

4.3 流程

应至少包括但不限于下述流程：

审核病例报告表是否涵盖了研究方案所要求的数据信息。

4.4 记录保存

统计师参与审阅/认可的病例报告表，应保留审阅/认可记录。

5 随机化方案制定

5.1 目的

规范随机化方案的制定过程。

5.2 责任人

责任人为随机化编制员。

5.3 流程

应至少包括但不限于下述流程：

a) 撰写随机化方案：随机化方案的内容包括随机化参数设计、编码规定、选择随机工具、随机程序设计、随机化结果，设计内容应与临床研究方案中的随机化要求保持一致；

b) 应急信件：不采用中央随机化系统的双盲临床研究，应根据盲底制作应急信件，每位受试者设置一份密封的应急信件，随研究药物发往各中心。采用中央随机化系统的双盲临床研究，可使用中央随机化系统进行紧急揭盲^[10]；

c) 随机化方案的审核和批准流程：包括审核、批准的部门和人员。

5.4 工作文档

工作文档举例如下：

a) 临床研究随机化方案；

b) 研究病例随机化结果（一级盲底）；

c) 研究组别随机化结果（二级盲底）（如有）；

d) 研究用药包装表。

5.5 记录保存

《临床研究随机化方案》、《研究病例随机化结果（一级盲底）》和《研究组别随机化结果（二级盲底）》应按照盲底的密封要求，由申办者和研究者分别保存。《研究用药包装表》使用于研究药物现场编盲，现场编盲后立即销毁，不保存。

6 药物编盲

6.1 目的

规范临床研究药物编盲操作与记录规程，保证临床研究盲法的实施。

6.2 责任人

责任人为药物编码员。

6.3 流程

应至少包括但不限于下述流程：

- a) 在编盲现场确认研究药品的外观、数量、标签内容；
- b) 确认编盲操作场地和参与人员；
- c) 按照药物包装表的内容分配编号；
- d) 清点药品后销毁药物包装表，交接应急信件；
- e) 填写编盲记录并保存。

7 统计分析计划制定

7.1 概述

统计分析计划（SAP）在临床研究进行过程中以及数据盲态审核时，可以进行修改、补充和完善。如果研究过程中研究方案有修订，统计分析计划也应作相应的调整。如果涉及期中分析，则相应的统计分析计划应在期中分析前确定。

7.2 目的

规范临床研究数据统计分析工作，保证分析的完整性及可行性。

7.3 责任人

责任人为统计师。

7.4 流程

应至少包括但不限于下述流程：

- a) SAP 的撰写：由统计师根据研究方案中设计和分析的要求，在研究早期起草 SAP。基本内容应包括研究设计的类型、随机化与盲法、数据集的定义、主要指标和次要指标的定义与测量、主要分析的类型、检验假设、疗效评价及安全性评价的详细计划、统计图表等；
- b) SAP 的修订和定稿：在临床研究进行过程中，SAP 可与临床研究负责人和主要研究者共同商讨、修改和完善，并经审批和版本控制。在数据锁定和第一次揭盲之前应以文件形式予以确认；
- c) SAP 的审核和批准流程：包括审核、批准的部门和人员，审批的时限要求。

7.5 工作文档

工作文档举例如下：

统计分析计划，含版本，统计分析计划模板参见附录 C。

8 期中分析

8.1 概述

期中分析的目的是为后续研究是否能继续执行提供决策依据，应避免没有事先设计的期中分析。任何事先未作计划的期中分析都须有充分的理由支持，且有必要在分析时采取严格的校正措施，并在中期中最终的统计分析报告中记录在案。

8.2 目的

制定期中分析的操作规程以便保持研究和最终统计分析的完整性。

8.3 负责人

负责人为统计师，SAS 程序员。

8.4 流程

应至少包括但不限于下述流程：

a) 期中分析计划的撰写：由统计师撰写，与方案草案同时或在其之后起草，但应在首次期中分析之前完成；

b) 撰写期中分析报告：根据期中计划进行期中分析并撰写报告；

c) 期中分析计划和报告的审阅：包括审核、批准的部门和人员，审批的时限要求。

9 数据揭盲

9.1 概述

临床试验数据揭盲是指经盲态审查和数据库锁定后，在申办方的确认下，将盲底告知统计部门以便进行统计分析的操作。

9.2 目的

规范数据揭盲操作的实施。

9.3 责任人

责任人为统计师。

9.4 流程

应至少包括但不限于下述流程：

a) 揭盲前：统计师应在揭盲之前确定数据集和统计分析计划；

b) 非盲试验：数据管理阶段仍保持盲态，经盲态审查和数据库锁定后，由统计师揭开“研究病例随机分配表”；

c) 双盲试验：当组间例数相等时，采用二次揭盲法，经盲态审查和数据库锁定后，由统计师第一次揭盲，可得知各病例号所对应的组别代号，使用组别代号进行分组统计分析。当统计分析结束、总结

报告完成时，再在临床总结会上进行第二次揭盲，宣布组别代号所代表的实际用药组别。当组间例数不等时，只有一次揭盲。

10 统计分析报告制定

10.1 概述

统计分析报告（SAR）其基本内容包括：研究概述、统计分析方法、统计分析的结果与结论，一般采用统计表和统计图表示。统计分析报告中的所有结论应使用准确的统计学术语阐述。

10.2 目的

规范统计专业人员撰写临床研究统计分析报告的格式和内容。

10.3 负责人

负责人为统计师、SAS 程序员。

10.4 流程

应至少包括但不限于下述流程：

- a) SAR 的撰写：统计师根据 SAP 在数据分析阶段撰写 SAR；
- b) SAR 的修订和修订后的审批流程，版本控制；
- c) SAR 的审核和批准流程：包括审核、批准的部门和人员，审批的时限要求；
- d) SAR 的提交：SAR 完成后，以书面文件的形式提交给临床研究负责人。

10.5 工作文档

工作文档举例如下：

统计分析报告，含版本。

11 文件与归档

11.1 目的

规范中药临床研究统计分析产生文件的归档程序，使归档的文件包含足以让人根据原始数据库重新进行统计分析和写出报告的材料。

11.2 负责人

负责人为统计师、SAS 程序员。

11.3 流程

应至少包括但不限于下述流程：

- a) 文件归档时限：在项目启动时同步开展，并在项目结束后尽快完成和妥善保管；
- b) 文档维护与传输：应考虑对归档材料的电子化记录（项目日志、统计报告、程序和数据库）进行维护，并确定维护档案的时间间隔。

11.4 工作文档

工作文档举例如下：

- a) 项目日志(或项目工作文件)；

- b) 最终形成的方案(附所做过的所有修订);
- c) 随机化编码表和揭盲过程的记录;
- d) 统计分析计划;
- e) 统计报告;
- f) 程序清单;
- g) 数据列表。

12 质量保证与质量控制

12.1 目的

规范统计分析质量控制过程，保证重要临床研究中统计分析的质量。

12.2 责任人

责任人为质量控制员、质量保证员。

12.3 流程

应至少包括但不限于下述流程：

- a) 质量控制计划的制定、审核与批准流程;
- b) 质量控制流程，包括各环节质量控制时点、质量控制方式、抽样方法、可接受的质量标准;
- c) 质量保证计划的制定、审核与批准流程;
- d) 质量保证流程，包括研究准备阶段、进行阶段和结束阶段分别开展的质量保证工作及纠正与预防措施。

12.4 工作文档

工作文档举例：

- a) 质量控制检查清单;
- b) 质量保证检查清单。

附录 A
(资料性附录)
统计分析人员角色与主要职责

A.1 统计分析人员角色与主要职责

统计分析人员角色与主要职责见表A.1。

表 A.1 统计分析人员角色与主要职责表

序号	角色	主要职责
1	统计师	<ul style="list-style-type: none"> ● 参与临床研究方案设计、审核 ● 参与病例报告表设计、审核 ● 起草和完善统计分析计划 ● 协助盲态数据核查，确定统计分析数据集 ● 撰写统计分析报告 ● 协助主要研究者完善临床研究总结报告
2	SAS 程序员	<ul style="list-style-type: none"> ● 根据统计分析计划、随机化方案等文档，撰写 SAS 程序
3	随机化编制员	<ul style="list-style-type: none"> ● 设计随机化方案 ● 编写盲底 ● 设计应急信件
4	药物编码员	<ul style="list-style-type: none"> ● 根据随机化方案和随机隐藏的要求，执行药物编码
5	质量控制员	<ul style="list-style-type: none"> ● 核查计算机程序和注释 ● 核查派生数据 ● 抽取样本，使用统计分析程序独立分析数据，核对结果的有效性 ● 核查表格或图形与原始数据的一致性
6	质量保证员	<ul style="list-style-type: none"> ● 核实数据管理工作是否按 SOP 执行，相关文档是否及时产生和归档 ● 开展统计质量评估

附录 B
(资料性附录)
中药临床研究统计分析特点

B.1 分层因素

当随机化需要考虑多个分层因素时，在中医方面需考虑证候、基线水平等因素，采用“动态随机”可使被控制的预后因素组间有良好的均衡性。在动态随机化中，已入组的受试者特征将影响下一个受试者的分组，系统将根据各层面上的组间均衡性决定受试者的随机化组别。^[11]

B.2 中药安慰剂模拟效果评价

在设盲的中药临床研究中，要求中药安慰剂应与受试中药/阳性药物相似，如口服制剂安慰剂应在颜色、气味、味道、形状、质感等特征方面与受试药物/阳性药物相似，使临床研究的参与者难以区分，安慰剂的成功制作对于提高临床患者的依从性，保证临床研究的顺利实施具有一定的意义，需采用合理的方法对其相似性和适用性进行判断和评价。

B.3 中医证候疗效指标

中医证候疗效常采用量表的形式进行采集和评价，中医证候量表一般分为诊断用量表和评价用量表，两种量表应分别制定。中药临床研究中对于量表的评价，常以治疗后分值减去治疗前分值的差值作为疗效指标，但有时也把连续性的定量指标转化为定性指标，如以某一截点或改变率作为判断标准转化为“有效”、“无效”的二分类变量，对于这种转化规则应在临床研究设计方案中事先作出明确的规定。但一般不主张将定量指标简单地转化为多分类等级指标，因为这种转化标准缺乏足够科学性的基础；也不建议在研究结束后随意划分截断点（如计算痊愈率、愈显率、有效率、总有效率等）进行组间比较。

B.4 安全性指标

中药临床研究安全性指标应根据研究人群特点、药理毒理研究结果、处方成分、剂型、早期临床研究结果和既往临床经验进行设计、观察和分析，除了常规必须观察的安全性指标如不良事件、体格检查、生命体征、血常规、血生化、心电图等，还需根据中药特点和中医证候考虑相关的安全性指标观察，如：药理毒理研究提示具有潜在的肝肾毒性、神经毒性、心脏毒性的中药，应增加相关的检查指标；中药西药联合用药时可能存在的药物相互作用问题；由于证候变化可能导致的不良事件的观察；中药注射剂安全性评价；不合理用药情况。

附录 C
(资料性附录)
统计分析计划模板

C.1 统计分析计划封面

统计分析计划封面如下所示。

临床研究批件号（或课题研究编号）：

统计分析计划

版 本：
版本日期：

项目名称：

申办单位：

统计分析单位：

撰写

统计师	单位	签字	签字日期

审阅

统计师	单位	签字	签字日期

批准

申办方	单位	签字	签字日期

C.2 统计分析计划目录

统计分析计划目录如下所示。

目 录

1. 缩略语及统计专用术语说明
2. 摘要
3. 研究名称
4. 研究目的
5. 研究设计

6. 统计分析人群
7. 评价指标
8. 统计分析方法
9. 统计分析内容

C.3 统计分析计划正文

统计分析计划正文如下所示。

正文

1. 背景资料
2. 研究目的
3. 设计类型
4. 对照方法
5. 随机化方法
6. 隐蔽分组与盲法设计
7. 样本量估算
8. 统计分析集
9. 评价指标
10. 统计分析方法
 - a) 统计方法；
 - b) 检验水准；
 - c) 统计软件。
11. 统计分析内容
 - a) 病例分布情况：各组不同数据集大小，各中心病例分布，列出脱落病例的清单、终止原因详细列表；
 - b) 依从性分析：分析组间合并用药的分布情况，组间研究药物是否按方案使用情况；
 - c) 可比性分析：比较人口学资料和其他基础值指标，包括人口学信息、评价指标的基线情况、生命体征及疗前相关背景分析；
 - d) 疗效评价：对不同统计分析集的主要、次要疗效指标进行有效性分析；
 - e) 安全性分析：描述和比较实验室检查指标在治疗前后的变化情况，列出治疗前正常治疗后异常、治疗前异常治疗后更异常的病例情况。描述组间不良事件的分布情况。
12. 统计分析表格

按照研究要求设计统计分析表格，一般包括五个部分的内容：

 - a) 病例分布情况见表 C.1、表 C.2 和表 C.3；

表 C.1 各中心病例入组及分析集分布情况

中心	机构名称	试验组			对照组			合计		
		FAS	PPS	SS	FAS	PPS	SS	FAS	PPS	SS
1										
2										
.										
.										

表 C.2 各组病例剔除、脱落、完成研究分布情况

项目	试验组	对照组	合计
随机入组			
完成研究			
剔除			
研究期间脱落			
不良事件			
缺乏疗效			
违背研究方案			
失访			
研究中止			
其他			
安全性分析人数			
有效性分析人群			
FAS			
PPS			

表 C.3 各中心、组别间脱落、剔除者清单

中心	药物编号	组别	脱落/剔除原因	是否入 FAS	是否入 PP	是否入 SS	脱落/ 剔除
1							
2							
·							
·							

b) 依从性分析见表 C.4;

表 C.4 疗前用药与合并用药人次

药品种类	疗前用药				P 值	合并用药				P 值
	试验组		对照组			试验组		对照组		
	N	%	N	%		N	%	N	%	
A 药										
B 药										
...										
...										

c) 可比性分析;
(略)

- d) 疗效评价：
 (略)
- e) 安全性分析见表 C.5 和表 C.6。

表 C.5 组间实验室指标用药前后正、异常改变

指标	用药 分组	疗前正常	疗前正常	疗前异常	疗前异常	缺 失	合 计
		疗后正常	疗后异常	疗后正常	疗后异常		
红细胞							
白细胞							
...							
...							

表 C.6 不良事件发生人次

不良事件名称	试验组		对照组		总人次	P 值
	N	%	N	%		
A						
B						

全国团体标准信息平台

参 考 文 献

- [1] CFDA (国家食品药品监督管理局). 2016. 药物临床试验的生物统计学技术指导原则
- [2] Zhao Huaqing. Statistical Analysis Plans: the essentials(Updated: June 2007).
http://stokes.chop.edu/cores/bdmc/jdocs/jc.HZ.June28.2007.ppt#261,6,SAPaudiences8_04_170203/geb10846_fm.html
- [3] ICH(International Conference on Harmonisation). Topic E9 Statistical Principles for Clinical Trials(Updated: September 1998). <http://www.emea.eu.int>
- [4] PSI(Professional Standards Working Party). Guidelines for Standard Operating Procedures for Good Statistical Practice in Clinical Research(Updated: June 2000).
<http://www.psiweb.org/>
- [5] ICH(International Conference on Harmonisation). Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice:Consolidated Guidance(Updated: April 1996). <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
- [6] Val J GebSKI, Anthony C Keech. Statistical methods in clinical trials(Update: 2003).
<http://www.mja.com.au/public/issues/17>
- [7] Richard Frobell, Stefan Lohmander, EwaRoos. Statistical Analysis Plan (SAP) For The KANON-Study. (Released: Dec. 2008).
<http://www.biomedsearch.com/sci/Statistical-Analysis-Plan-SAP-KANON/0032653225.html>
- [8] NIH (National Institutes of Health). Standard Operating Procedure-Statistical Analysis Plan SOP(Effective Date: November 2006).
https://cabig.nci.nih.gov/CR013_SOP_Statistical_Analysis_Plan.pdf
- [9] Asthmatx, Inc. Statistical Analysis Plan(Released: August 2008).
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/AnesthesiologyandRespiratoryTherapyDevicesPanel/UCM187829.pdf>
- [10] 吴泰相, 刘关键, 隐蔽分组和盲法的概念、实施与报告. 中国循证医学杂志, 2007, 7(3): 222-225
- [11] 方积乾. 卫生统计学. 人民卫生出版社, 第6版