

药物非临床研究 与 临床试验质量管理 实务全书

当代中国音像出版社
电子出版物数据中心

非临床研究 与 临床试验质量管理

实用丛书



药物非临床研究与 临床试验质量管理实务全书

主编 胡 雷

(下卷)

当代中国音像出版社
电子出版物数据中心

药物非临床研究与临床试验质量管理实务全书

出版发行：当代中国音像出版社

电子出版物数据中心

光盘制作：北京中新联数码科技股份有限公司

出版时间：2003年9月

本 版 号：ISBN 7-900108-45-9

定 价：798.00元（1CD-ROM 含配套手册三册）

第四章 药物临床试验中的统计管理

第一节 生物统计学在药物临床试验研究中的地位和作用

生物统计学 (biostatistics) 是运用数理统计的原理结合生物学实际研究数字资料的收集、整理、分析和推断的一门学科。它是药物临床试验研究所必需的重要手段。生物统计学作为一种方法学, 在药物临床研究时, 应当贯穿在研究计划的设计、数据收集与整理以及数据的统计分析整个过程中。为此统计分析的内容和步骤, 应当在临床试验前的试验计划中加以确定。正确运用统计分析方法必须基于良好的设计和科学的研究过程, 企图在试验后应用统计方法去弥补设计中的缺陷是不可能的。我国和国际上许多国家的《药品临床试验管理规范》(GCP) 中, 在试验设计、数据管理和统计分析等方面都有明确的要求, 并制定出一系列文件。如美国 FDA 的《新药申请中临床和统计部分的内容和格式指导》文件 (1998); ICH 的《临床试验规范》中的 E9 文件, 即《临床试验的统计学指导原则》(1996); 我国即将公布的《新药临床试验的生物统计指导原则》等均属此列。

必须强调的是, 统计学只能帮助人们发现规律而不能创造规律。对统计学作用的认识, 既要防止统计万能论, 又要摒弃统计无用论。有这样一种倾向, 认为统计学就是对数据进行“处理”, 至于如何设计研究及如何获取数据完全是专业人员的事, 这是对统计学的无知和歪曲, 也是对科学研究的极端不负责任。在实际工作中, 时常遇到专业人员将一大堆数据交付统计人员分析, 殊不知, 往往由于设计及收集资料阶段存在一些严重缺陷, 致使数据无法进行统计分析, 即使勉强得出了结论, 其科学性也是值得怀疑的。如果在科学设计时不从统计学的角度加以考虑, 就可能会造成不应有的浪费或减损研究结果的价值, 甚至造成假象而得出错误的结论, 贻害无穷。

GCP 中关于统计学方面的内容有三个要素: 统计人员、统计方法和统计软件包。

参与临床试验的统计人员包括生物统计学家、数据管理员、程序员和录人员。生物统计学家必须熟悉临床试验的有关规定、操作规范, 与临床试验的研究者紧密合作完成

设计、统计分析任务。生物统计学家必须自始至终地参加整个临床试验，其主要任务为：①协助研究者完善与修订研究方案（protocol），设计病例报告表（case report form）；②按标准操作规范完成随机化、双盲设计方案、数据管理等各项工作；③制定统计分析计划书，并完成全部资料的统计分析，写出统计分析报告。协助主要研究者完善临床试验总结报告。生物统计学家必须保证研究方案、病例报告表，试验总结报告中所述及的统计分析方法，统计学用词正确。数据管理员、程序员和录人员协助生物统计学家工作，保证资料的安全、准确和统计结果的可靠。

临床试验中所使用的统计方法必须是国内外所认可的统计方法，这些方法必须是成熟的和规范的方法。包括对统计学设计方面的要求、对数据管理方面的要求、对统计分析方法的要求和对统计分析报告的要求。完成统计工作所用的统计软件必须是国内外通用的统计分析软件，如 SAS、SPSS、STATA 等。

第二节 药物临床试验设计的原则

药物临床试验的目的是为了确定研究药物的疗效和安全性。为确保设计的科学性，增强样本的代表性，降低试验误差，在设计过程中必须遵守对照（control）、重复（replication）、随机化（randomization）三大统计原则。

一、对照原则

对照是指对受试对象不施加处理因素的状态。这是控制各种混杂因素造成的系统误差的基本措施。只有设立了对照，使对照组与试验组的非处理因素相同，抵消其影响，才能消除非处理因素对试验结果的影响，从而把处理因素的效应充分显示出来。设立对照应满足“均衡”原则，“均衡性”是指在设立对照时除给予的处理因素不同外，其他对试验效应有影响的因素（即非处理因素）尽量均衡一致，如临床观察中，病人的诊断必须准确可靠，年龄、性别、体质、病情等应力求均衡或接近。疾病分型、服药时间、疗效标准等必须一致。

临床试验要求试验组和对照组来自相同的受试者总体。不但在试验开始时，两组受试者基本情况（baseline）是相近的或相似的，而且在试验进行中除了试验药物不相同外，其他条件均保持一致，如果两组病人条件不一致，就会在试验中造成偏倚（bias），影响到分析和结果的解释，所估计的处理效应（treatment effect）会偏离真正的效应值。根据研究的具体内容，选用不同的对照形式。对照的形式有空白对照、阳性对照、安慰

剂对照、多剂量对照等。

为了消除受试者心理影响或试验者评估处理效应的主观偏向性，可以采用盲法进行试验研究，盲法试验可分为三种情况。

1. 开放试验 (open trial) 这是一种不设盲的试验。所有的人，包括受试者，研究者、医务人员、监查员、数据管理人员和统计分析工作者都知道受试者接受的是何种处理。开放试验中，由于所有人员都知道盲底，所以主观因素的影响比较大，试验结果的偏倚也比较大。因此，只有在无法设盲的情况下，才进行开放试验。在开放试验中，最好研究者与参与评价疗效和安全性的医务人员不是同一个医务人员，使得参与评价的人员在评判过程中始终处于盲态，就能将偏倚状态尽可能的缩小，以达到科学和可靠。必须指出开放试验并不是只有试验组，而没有对照组的试验，在评判疗效时仍然需要设置对照组。

2. 单盲试验 (single blind 或 single masked clinical trial) 这是一种规定受试者不知道治疗分配程序的试验，而研究者、医务人员、监查员、数据管理人员和统计分析工作者可以知道盲底，即除了受试者本人不知道接受何种处理外，其他参与试验的人员都知道受试者接受何种处理。单盲试验消除了受试者的心理因素的主观影响，能客观的反映药物的疗效和安全性。在实际工作中，参与评价药物疗效和安全性的医务人员往往就是研究者本人，研究者能直接了解药物的作用。同时，也容易造成研究者对药物的作用产生主观偏向。所以，参与观察疗效和统计分析的人员应持客观的态度参与试验。

3. 双盲试验 (double blind clinical trial) 这是指临床试验中受试者、研究者、参与疗效和安全性评价的医务人员、监查员、数据管理人员及统计分析人员都不知道治疗分配程序，即都不知道哪一个受试者接受哪一种处理。这种试验能将偏倚降低到最低限度。有些人员为了获得所愿望的试验结果而任意选择和挑选病例，修改病例报告表，如果使用双盲试验将能避免这种弊端。国家药品监督管理局所颁布的新药评审办法中规定了必须采用和需要采用双盲试验的情况。当一个临床试验，反映疗效和安全性的主要变量是一个受主观因素影响较大的变量时，如神经精神科中的各种量表（如 MMSE 量表、神经功能缺损量表、生活力量表等），又如在某些情况下需要用临床全局评价指标评价疗效和安全性，这时必须使用双盲试验。即使一个主要变量是客观指标（如生化指标、血压测量值等），为科学、客观地评价疗效和安全性也应该使用双盲设计。

4. 安慰剂 (placebo) 安慰剂是一种伪药物 (dummy medication)，其外观如剂型、大小、颜色、重量、气味及口味等都与试验药尽可能保持一致，但不含有试验药物的有效成分。使用安慰剂的目的在于克服研究者、受试者、参与疗效和安全性评价的工作人员由于心理因素所形成的偏倚，控制安慰作用。设置安慰剂对照还可以消除疾病自然进展的影响，可以分离出由于试验药物所引起的真正的不良反应，所以能够直接度量在试验

条件下，试验药物和安慰剂之间的差别。

安慰剂对照常常是双盲试验，必须指出的是：使用安慰剂的临床试验不一定是安慰剂对照试验，例如在阳性药物对照试验中，为了保证双盲的执行，常采用双盲双模拟技巧 (doubleblind and double dummy technique)，试验药、阳性对照药都制作了安慰剂，这样的临床试验是阳性药物对照试验，而不是安慰剂对照试验。在临床研究中，阳性对照药常选用已知的标准药物。由于产品是由不同厂家生产，用上市药品作为阳性对照药时不允许改变原有的制剂外观，对试验药与阳性对照药在色、香、味、形、包装等方面相同、不易分辨的情形，容易实行盲法，而当两药的外观等不一致很易于区分时则难以进行盲法试验。采用双盲双模拟法解决了这一问题。

双盲临床试验的盲法应自始至终贯串于整个试验中，从病人入组，研究者对病人的观察治疗，登录病例报告表，研究人员对病人疗效和安全性的评价，监查员的检查，数据的输入计算机和管理，直至统计分析都需保持盲态。在统计分析结束后才能在监视下最后揭盲。双盲试验需要研究者汇同药品监督管理人员、统计学家，制定严格的操作规范，防止盲底编码的不必要扩散。在试验进行中，破盲超过 20%，试验将被视为无效，需重新实施新的试验。

二、重复原则

重复是指具有相同处理的试验单位要不止一个，即每个处理组要有一定数量的例数，又称样本量。重复的目的是估计试验误差、提高试验结果的可靠性。样本量越大越能反映变异的客观真实性。但是，无限地增大样本量也是不可取的。因为这会加大试验规模，延长试验时间，浪费人力物力，增加系统误差的干扰。样本量过少，往往所得统计指标不稳定，即不能真实地反映药物的有效性和安全性，而且统计检验效能太低，结论缺乏充分依据。为此，可利用统计学的知识和方法对临床试验所需的样本量作出估算，使样本量减到统计设计需求的程度。根据国家药品监督管理局颁布的《新药审批办法》第十三条的要求，新药临床研究的病例数应符合统计学的要求。

每个处理组究竟需要多少例数的样本，可根据不同试验设计的要求，用专门的统计方法估计。一般来说，如为计量资料、观察指标个体变异小、观察指标组间差别大、观察指标间相关密切、对非处理因素控制严格、设计方法合理、各比较组间例数相同或接近者，则所需样本量可少些；否则，要增大样本量。

样本量的估算方法可用公式计算或直接用查表或查图法确定。实际中，对样本量给出恰当的估计绝非易事，一是许多事件的信息事先难以估计，二是受影响因素多，三是众多的结果因素，以何为准，这仅靠一个公式是难以解决的，况且已给出的公式都是在

相当严格的假设条件下导出的。故样本量的估计需要经验与规定并用，实际和理论结合。

国家药品监督管理局颁布的《新药审批办法》中对新药临床试验（包括 I、II、III、IV 期临床试验）所需的试验病例数给予了较明确的规定。尽管该规定有一定的统计学依据，但针对具体情况和统计学要求可能仍然存在不小的差距。

《新药审批办法》对化学药品和中药不同类别新药应完成的分期试验及各期的试验例数都有了规定，这是在我国进行新药临床研究通过审评的必备条件。根据规定，化学药品和中药各期临床试验的设计和例数要求基本上是相同的。其中，I 期临床试验仅对新药做开放试验，所需受试者例数为 20~30 例；II 期临床试验应采用盲法对照设计，所需试验病例不低于 100 对；III 期临床试验试验组所需的病例数不低于 300 例，应遵循随机对照的原则；IV 期临床试验仅做开放试验，所需病例数不低于 2000 例。临床研究可进行多中心临床试验，每个中心的病例数不得少于 20 例。

基于统计学的准确性考虑，进行临床试验研究所需的样本量可通过公式或查表估计。如果进行统计学方法估计，通常必须具备下列 5 个方面的条件：

(1) 第一类错误的概率 α ，即检验水准。是指对所比较的两组作显著性检验时，发生所谓“假阳性”错误的概率，统计学上称 I 型错误的概率。越小，所需的样本量越多。一般取值 0.5 或 0.01。

(2) 检验效能 $1 - \beta$ ，即把握度。 β 是指当比较的两组差别是真实存在的，而被错误地认为没有差别的概率（II 型错误）， $1 - \beta$ 就是若两组确有差别，又能够判断出两组差别的概率。把握度越大，所需样本的含量越多。一般把握度取值 80% 或 90%，不低于 75%。

(3) 允许误差或差值。即确定希望发现两组差值有多大。凡是小于这样差值的称为允许误差。这个差值究竟要有多大，需根据专业知识并参照研究目的来确定。一般允许误差越小，所需样本越大，反之亦然。

(4) 总体标准差、总体率或总体均数。这些数据通常是根据以往的实践、前人的经验或文献得到的，如果以前没有的资料，可先做预备实验（预实验），根据预实验的结果来确定。一般观察指标的变异程度越大，抽样误差也就越大，所需样本量越大。

(5) 单侧还是双侧检验，一般来说双侧检验所需样本量较大。样本量的计算见有关统计学书籍。

三、随机化原则

随机化（randomization）是指每个受试者以概率均等的原则，随机地分配到试验组

与对照组。这是保证非处理因素均衡一致的另一个重要手段。随机不等于随便，也不能由研究者主观决定。如果违背随机化的原则，会人为地夸大或缩小组与组之间的差别，给试验结果带来偏性。强调遵守随机化原则的另一个原因，就是只有合乎随机化原则的资料才能正确应用数理统计上的各种分析方法。那些事先加入主观因素，以致不同程度失真的资料，统计方法是不能弥补的，得出的结论也必然是错误的。

随机化为以后的统计分析提供了评价疗效和安全性的坚实的统计基础。随机化能使处理组与对照组的各种影响因素，不论是已知的还是未知的，有影响的与没有影响的因素，在两组中的分布都趋于相似，使得两组具有可比性。随机化和双盲法同时使用，可避免选择受试者和分组不当而导致的偏倚。

随机化分组的方法很多，比较规范且有一定章法可循的方法是利用随机数字。随机数字可以从随机数字表中查出，也可以由计算机利用软件产生。随机数字表是统计学家根据随机抽样原理编制的。选取随机数字可从任何一页随机数字表中任意行、任意列开始，按任意方向顺延，取出行列中的数字，中间不能跳格。不同的临床试验，不同的试验设计方法所用的随机数字是不相同的。随机数字的产生应该使用统计软件包在电子计算机中产生，而且必须有重新产生的能力，称为重现性，即当输入产生随机数字的初值等参数后，能使这种随机数字重新产生。随机数字的产生时间应该距药品编码分装的时间越近越好，一般为1~2d左右。

目前的药物临床试验多采用多中心临床试验 (multicenter clinical trials)。多中心临床试验系指由一个或几个单位的主要研究者总负责，多个单位的研究者合作，按同一个试验方案同时进行的临床试验。主要研究者所在单位在中国俗称为组长单位或牵头单位。最简单的多中心试验，每个中心是由一名研究者负责的一个医院组成。但是也可以是一名研究者负责的几个医院组成。在中国它可以由一个研究者负责的一个国家药品临床研究基地为中心，下面包括若干与该临床研究基地有关的医院。多中心临床试验还可以设立一个专家组，负责指导管理全部的临床试验工作。在中国的一些临床试验中已经设立有专家组。专家组可由主要研究者、医学专家和统计学家组成。

对于多中心临床试验，随机数字的产生一般采用分层随机化 (stratified randomization)，中心就是一个分层的因素，按中心进行分层。如果一个临床试验为4个中心，就需要分成4层。另外，当某些因素，如疾病的不同亚型肯定对疗效有影响，也应该按这些亚型分层。这时，该临床试验应分成中心(4层)，疾病的亚型(设为3个亚型，为3层)，共计12层。分层对于层内的均衡性是有帮助的，病例数过少时，不宜过多分层，否则分层后各个亚层病例数更少，难以实施统计处理，所以两个以上的分层因素常常使分层难以实施。

除了考虑分层的因素外，还应该考虑按分段，即区组 (block)，随机地安排受试者。

第五编 药物临床试验基础

分段表示每多少个受试者分为一个段，对每个段内受试者分别进行随机分组。当受试者的人组时间有所变化时，按分段的安排也可使每段内，各处理组的样本大小完全符合试验方案的要求。分段的长度应对所有的研究者保密。分段长度不宜过小，又不宜过大。如果只有 2 个组别（试验组和对照组），分段长度不能为 2，即每 2 个受试者组成一个段，这样分段随机性相当差，一般可取 4~10。如果有 4 个组别（两个不同剂量的试验组，阳性对照组和阴性对照组），分段长度至少为 8。分段长度还与试验的疗程长短有关。如治疗感冒的药物，疗程较短，3~5d 就能结束观察，这时病人入组较快，分段长短影响不大。又如治疗乙型肝炎的药物，按规定疗程为 9 个月，还需停药 6 个月，继续观察疗效，病人入组不快，分段长度不易太长。

当样本大小、分层因素以及分段长度决定后，生物统计学家就可以在电子计算机上使用统计软件包产生随机数，例如：假设某个研究者欲进行某 4 类新药的临床试验，采用多中心随机双盲安慰剂平行对照试验，样本大小为 72 对（即 144 例，试验组与安慰剂组各 72 例），试验安排在 3 个中心进行。需分为 3 个层次（即 3 个中心）分层产生随机数，分段的长度为 8，产生随机数的初值为 3, 846, 591，且规定随机数值小于 5 则分入试验组，大于 4 则分入安慰剂组。应用统计软件包可产生随机数及相应的分配方案。

受试者按入组次序所分配的组别（试验组 treatment 或安慰剂组 placebo），如下表 5-6-1 左栏，也可以是按试验组与安慰剂组分别排列的相应的受试者号，如下表 6-1 右栏）。

表 5-6-1 受试病人的随机分配方案

随机号	病例号	组别	随机号	病例号	组别
5	1	placbo	5	1	placebo
3	2	treatment	7	5	placebo
4	3	treatment	6	6	placebo
1	4	treatment	8	8	placebo
7	5	placebo	∴	∴	∴
6	6	placebo5	138	placebo	
2	7	trea tment	8	139	placebo
8	8	placebo	6	143	placebo
∴	∴	∴	3	2	treatment
7	137	placebo	4	3	treatment
5	138	placebo	1	4	trea tment

续表

随机号	病例号	组别	随机号	病例号	组别
8	139	placebo	2	7	treatment
3	140	treatment	∴	∴	∴
4	141	treatment	3	140	treatment
1	142	treatment	4	141	treatment
6	143	placebo	1	142	treatment
2	144	treatment	2	144	treatment

如果3个中心分配的例数相等时,则3个中心分别得编号1~48,49~96,97~144,这样受试者随机分组的方案就形成了。

由于是双盲临床试验,从伦理学考虑为保证受试者的安全,需为每个受试者准备一个应急信件。应急信件由一个信封和一张信纸组成。信封上应写某某药临床试验的应急信件和受试者的编号。应急信封内有该受试者的所属组别。应急信件应由编盲者填写,随药物一起发往各个中心。

上述过程称为产生处理编码(treatment code)或盲法编码(blinding code),即用随机化方法写出的受试者所接受处理(试验组或对照组)的随机安排,一般采用文件形式予以保存。药品按处理编码进行分配包装以后,处理编码就被称为盲底。全部处理编码所形成的盲底连同采用的随机数的初值、区组长度,应制作成一式两份文件,分别密封后交由管理部门的工作人员(通常为药品监督管理部门的行政人员)分两处保存。因为整个双盲临床试验的盲底全部在此信封内,一旦两份文件一起发生意外,就只能拆阅全部的应急信件,所以盲底分装保存纯粹为了防止意外。有时,还可将盲底录入软盘中与处理编码一起保存。

双盲临床试验常采用两次揭盲的方法。当病例报告表(CRF)双份全部输入计算机,并经过盲态核查(blinding review)后,数据将被锁定(locked),这时保存全部盲底的管理部门的工作人员将进行第一次揭盲,即将各病例号所对应的组别归成两组(如A组和B组)的盲底告知生物统计学家,以便对全部数据进行统计分析。当分析结束后,总结报告完成时,再在临床总结会上做第二次揭盲,由管理人员宣布A、B组中哪一个为试验组。当双盲试验设计不是1:1时,例如试验组与对照组呈3:1的设计,这时只有第一次揭盲。

在临床试验方案中需明文规定在什么情况下,由什么人可以拆开应急信件,获知该用药的编号接受的是何种处理。一般地说受试者出现严重不良事件,或死亡,或急需紧

急抢救时,可由该中心的负责研究者报告监查员及主要研究者,决定是否需要拆开应急信件。应急信件一旦打开,该用药编号的受试者将被视作为脱落病例(withdrawal或dropout),不计入疗效结果,但如有不良反应应计入。必须指出一个应急信件的打开仅仅涉及到一个病例的揭盲。

由于双盲临床试验编码结束形成全部试验的盲底后,不能随便拆阅盲底文件,也不能在计算机读出盲底,所以在编码过程中需要有一定的补充量以备意外之需,可以采用两个办法:(1)多编一些试验用药号,并备好其相应的试验用药和应急信件。一般地说,可多编20%的试验用药号,例如样本大小为200例时,可以随机产生240个编码,前200个编码是正式的用药编码,它是设计方案中关于各处理组病例的安排,当前200个用药编号发生意外情况时,如药品损坏,操作不慎,或入组病例因意外原因而被排除时,可用后40个编码补充之;(2)在每一个用药编号中多放20%的药物用量。比如每个人组病例用药量为10mg/片,3次/d,1片/次,10d为一个疗程,则在每个疗程所需实际用药数(30片)外多放6片(20%)以应付意外情况。

第三节 设计类型

根据临床试验设计的基本原理,研究者根据需求和不同情况可以作出各种设计方案,设计方案有多种模式,一般采用4种设计类型,即平行组设计、交叉设计、析因设计和成组序贯设计。

一、平行组设计

平行组设计(parallel group design)是最常见的验证性临床试验方案。将来自同一总体的受试者随机地分配到试验各组中,各组同时进行,平行推进,各组受试者不仅在试验前保持同质,而且进行中也处于相同的条件,唯一不同的是各个组别施加的处理不同,有的是试验药组,有的是对照药组,最后根据试验结果作出统计分析,这称为平行组设计。可以为试验药设置一个或多个对照组,试验药也可按若干剂量分组。

平行组设计的优点是:①由于贯彻随机化的原则,有效地避免了非处理因素的影响。非处理因素一般是指影响药物疗效评价和安全性评价的一些其他主要因素。如性别、年龄、病种、病型、病情、病程、发病至用药时间、是否伴有其他疾病、用药前是否用过其他药物和疗法、医护照顾等因素;②由于贯彻了随机化原则,增强了试验组和对照组的均衡可比性,而均衡可比性则是试验药与对照药进行疗效和安全性评价比较的

前提条件；③设立对照组，有效地控制了误差和偏性，有利于揭示需要比较总体间存在的真实差异；④满足了统计学假设检验必须贯彻随机化的要求。

二、交叉设计

交叉设计 (crossover design) 是指每个受试者随机地在两个或多个不同试验阶段分别接受指定的处理 (试验药或对照药)。这是一种特殊的自身对照设计。最简单的是“ 2×2 ”交叉设计, 指每个受试者安排两个试验阶段, 分别接受两种不同处理。首先将条件相近的受试者配对, 再用随机分配的方法决定其中一组受试者先接受一种处理 A (试验药或对照药), 结束处理后, 经过一段时间, 等该处理的效应消除后, 然后接受另一种处理 B; 另一组则先接受处理 B, 再接受处理 A。两种处理在研究过程中交叉进行。由于 A、B 两种处理先后处理的机会均等, 因而平衡了试验顺序的影响。

每个受试者需经历如下几个试验过程即准备阶段、第一试验阶段、洗脱期 (washout peri - od)、第二试验阶段。在两个试验阶段分别观察两种药物的疗效和安全性。每个试验阶段的处理对后一阶段的延滞作用称为延滞效应 (carryover effect), 采用交叉设计时应避免延滞效应, 资料分析时需检验是否有延滞效应存在。在“ 2×2 ”交叉设计中, 统计学上难以区别究竟是延滞效应还是处理与时期的交互作用 (interaction), 在高阶交叉设计中这一问题虽不严重, 但不能完全消除。延滞效应的存在, 对后续处理出现的不良事件, 难以判断何种处理所致, 即延滞效应的存在足以使结论无效。因此, 在每个试验阶段受试者在接受后一种处理时, 其前一种处理不能留有延滞效应, 故应有一个足够长的延滞效应的消除间隔期 (洗脱期) 以消除该阶段对后一试验阶段处理的延滞效应, 否则, 将不便于比较处理组间的直接效应。同时, 由于同一受试者先后接受两种或多种处理, 故要求试验在短期内完成, 若时间延长, 受试者本身条件可能发生变化, 以致影响处理因素的效应, 有时也无法坚持。所以, 在进行临床试验时, 不适于急性病, 而适于慢性病, 且在一定时期内病情较为稳定的疾病。

交叉设计的优点在于: ①能够控制时间因素及个体差异对处理因素的影响; ②减少样本量; ③每个受试者同时接受试验因素和对照因素 (有时为安慰剂), 从医德观点出发, 均等地考虑了每个受试者的利益。

三、析因设计

在临床试验中, 许多因素之间往往是互相联系, 互相制约的, 有时当一种因素的质和量改变时, 另一种现象的质和量也随之改变。析因设计 (factorial design) 是解决上述

现象的一种试验方法，它是一种多因素的交叉分组试验，通过处理的不同组合，对两个或多个处理同时进行评价。它不仅可以检验每个因素各水平间的差异，而且可以检验各因素间的交互作用，两个或多个因素如存在交互作用，表示各因素不是各自独立的，而是一个因素的水平有改变时，另一个或几个因素的效应也相应有所改变；反之，如不存在交互作用，表示各因素具有独立性，一个因素的水平有所改变时不影响其他因素的效应。

析因设计的优点在于：①在一个规模不太大的试验中，可以比较经济地获得各因素的平均效果；②使一个因素在其他因素变动的条件下进行试验；③可估计各因素所产生效果间相互影响情况，即可检验各因素间的交互作用；④增加了统计检验的灵敏度。

四、成组序贯设计

成组序贯设计 (group sequential design) 不像一般的固定样本试验把受试者分到几个试验组，而是每进行一个试验后，及时对主要指标 (包括疗效和安全性) 进行分析，一旦可以作出结论 (无论是统计学意义还是无统计学意义) 立即停止试验。

成组序贯设计常用于大型的，观察期较长的，或事先不能确定样本量的临床试验，成组序贯设计的盲底要求一次产生，分批揭盲。每一批受试者中试验组与对照组的比例相同，每批例数不宜太少，批次以不大于 5 为宜，以减少多次揭盲带来的信息损耗。应用成组序贯设计时，试验者可根据试验要求所确定的 I 型和 II 型错误大小、主要指标的性质 (定量或定性指标)、试验比较的两种处理是单向或双向、结束试验所需的最大样本数等条件，确定相应的成组序贯试验类型。试验计划中需写明可变动的 α 消耗函数 (alpha spending function) 的计算方法。

成组序贯设计的优点在于：只要两组疗效的差别存在，试验即可在例数最少、耗时最短的情况下得到确切结论并终止试验；反之，若两组差别不显著，也可在一定的条件下尽快判别出无疗效或与对照组相当。这不仅节省了样本，从伦理学的角度考虑，也更切合实际。

无论采用何种设计方法，因新药临床研究中病人一般不能同时入选，出于医德的需要也不能等到确定符合入选标准时再予以治疗，加上可能出现的脱落，故设计方案时要给予充分考虑，提供足够的随机分组余数。

第四节 数据管理

药物的临床试验必须规范化，其最基础的工作就是保证药物研究原始试验资料和档案的真实、科学、规范和完整。数据管理的目的是将受试者的情况迅速、完整、无误地纳入报告。数据管理的执行规范包括根据试验方案所制定的病例报告表（CRF表），研究者是数据填写的第一执行者，监查员核实研究者所填写数据的真实性及依据。数据管理员（data manager）保证将CRF表中的数据完整真实的输入计算机，生物统计学家对数据的逻辑合理性进行检查，并对数据进行锁定（data locked）直至作出统计分析，写出统计分析报告，协助主要研究者完成试验总结的统计学部分。药品监督管理部门工作人员对数据进行检查（inspection）。

对于各个临床试验中心完成的病例报告表，监查员应及时的送至数据管理员处，数据管理员再及时的输入计算机的数据库中。国外的一些临床试验对于上述的两个“及时”，具体规定为不多于几个工作日。鉴于国内的实际情况，建议规定为“及时”。

一、建立数据库

数据管理员应该在第一份病例报告表送达前准备好数据库，数据库需要保密性强、可靠。在第一份病例报告表到达之后对数据库进行试运行，在试运行过程中作进一步必要的完善。以便在大批病例报告表到达后，数据库能顺利运行。所以监查员应该在第一份病例报告表完成后尽快及时送交数据管理员，保证数据管理员有充分的时间试用、修改、完善数据库。数据库内容在任何改变时应将老版本计入盘片，妥善保存以备核查。

二、CRF表的进一步检查

数据管理员对数据进行范围检查，日期、入组标准、排除标准、脱落、缺失值等进一步检查，当发现疑问时，可填写疑问表（query form）返回监查员，通知研究者作出回答，研究者的回答应填写疑问表，由监查员交回数据管理员。疑问调查表是临床试验的一种文件，应妥善保存，如果能用一式三份的复写本形式，更加合适。疑问表内容包括临床试验日期、题目、分中心、病例编号、受试者姓名等，其主要内容为数据管理员或监查员所提出的问题及研究者对此问题的回答（如表5-6-2）。

填写疑问表的人员必须签名，疑问表能保证病例报告表的修改，数据库的修改都有

据可查，又可避免数据被人为任意修改的可能。

表 5-6-2 疑问表

×××临床研究 计划书批号：	研制单位：×××药业集团 主要研究者：
试验单位：	药物编号： 受试者姓名：

CRF 表存在主要疑问：

检查者签名：_____

检查日期：_____

此表于_____年____月____日_____交给_____（签名）

针对上述疑问的回答：

回答医生签名：_____

回答日期：_____

此表于_____年____月____日_____返回给：_____（签名）

三、双份输入

对每张病例报告表进行检查且表明数据无误后，可着手计算机的处理工作，先按病例报告表设计数据录入系统，建立录入项目词典，对每一项定义名称、类型（数字、字符、日期等）、长度、数值的范围（如年龄在 18~65 岁）、跳跃规则（如未出现不良反应，则不良反应的名称、出现时间就可跳过，直接进入下一个问题）以及项目的编码说明（如病情 1=轻、2=中、3=重）等。根据要求，将病例报告表中的每个数据录入计算机，并可用软、硬盘以文件形式进行储存，以备统计分析和存档。

对于完成的病例报告表，必须使用双份输入方式，输入计算机数据库中，即有两个输入人员独立地分别将病例报告表输入数据库中，再用统计软件包将两份对立的数据库文件进行逐项对比，如果发现不一致，就由输入人员对照原始的病例报告表找出原因，加以修改。双份输入能基本保证数据库的数据和病例报告表的数据完全一致。

四、人工核查

对于试验方案中所规定的主要变量（primary variable）（指标），必要时可进行人工