??????????????????????????????

????

[illegible]

[illegible] 2016[illegible] [illegible]

????

[illegible]

[illegible]

[illegible]

?????????????

??????????????

[illegible] /

[illegible]

[illegible]

???????

[illegible]

[illegible]

1??????????

[illegible] , [illegible] l [illegible]

[illegible]

2?????

[illegible]

3???????

[illegible]

4?????

[illegible] 1 [illegible] 2 [illegible] 3 [illegible]

5????????????

[illegible]

????????

[illegible]

1????

[illegible] /
[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2???

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] , [illegible]

[illegible]

[illegible] 1、1 [illegible] A、B [illegible]

????????????

(?) ???????

1??????

[illegible]

2?????

[illegible]

[illegible] 2×2 [illegible]

阶段、第一试验阶段、洗脱期和第二试验阶段。

每个试验阶段的用药对后一阶段的延滞作用称为延滞效应。采用交叉设计时应避免延滞效应，资料分析时需检测是否有延滞效应存在。因此，每个试验阶段后需安排足够长的洗脱期或有效的洗脱手段，以消除其延滞效应。

交叉设计应尽量避免受试者的失访。

3?????

析因设计是通过试验用药物剂量的不同组合，对两个或多个试验用药物同时进行评价，不仅可检验每个试验用药物各剂量间的差异，而且可以检验各试验用药物间是否存在交互作用，或探索两种药物不同剂量的适当组合。

如果试验的样本量是基于检验主效应而计算的，则在估计交互作用时，检验效能将降低。

4???????

成组序贯设计常用于下列两种情况：（ 1 ）试验药与对照药的疗效相差较大，但病例稀少且临床观察时间较长。（ 2 ）怀疑试验药物有较高的不良反应发生率，采用成组序贯设计可以较早终止试验。

成组序贯设计是把整个试验分成若干个连贯的分析段，每个分析段病例数相等，且试验组与对照组的病例数比例与总样本中的比例相同。每完成一个分析段，即对主要指标（包括有效性和安全性）进行分析，一旦可以做出结论（拒绝无效假设，差异有统计学意义）即停止试验，否则继续进行。如果到最后一个分析段仍不拒绝无效假设，则作为差异无统计学意义而结束试验。其优点是当处理间确实存在差异时，可较早地得到结论，从而缩短试验周期。

成组序贯设计的盲底要求一次产生，分批揭盲。由于多次重复进行假设检验会使 I 类错误增加，故需对每次检验的名义水准进行调整，以控制总的 I 类错误不超过预先设定的水准（比如 α=0.05 ）。试验设计中需写明 α消耗函数的计算方法。

(?) ?????

多中心试验系指由一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。多中心试验可以在较短的时间内入选所需的病例数，且入选的病例范围广，临床试验的结果更具代表性。但影响因素亦随之更趋复杂。

多中心试验必须在统一的组织领导下，遵循一个共同制定的试验方案完成整个试验。各中心试验组和对照组病例数的比例应与总样本的比例相同，以保证各中心齐同可比。多中心试验要求各中心的研究人员采用相同的试验方法，试验前对人员统一培训，试验过程要有监控措施。当主要指标可能受主观影响时，需进行统一培训和一致性检验。当主要指标在各中心的实验室的检验结果有较大差异或参考值范围不同时，应采取相应的措施，如：统一由中心实验室检验。

在双盲多中心临床试验中，盲底是一次产生的，应按中心分层随机；当中心数较多且每个中心的病例数较少时，可统一进行随机，不按中心分层。

(?) ?????

[illegible]

[illegible]

[illegible]

(?) ???

[illegible]

[illegible]

[illegible] I [illegible] II [illegible] I [illegible] 0.05 [illegible] II [illegible] 0.2 [illegible]

(?) ?????

[illegible]

[illegible] GCP [illegible]

????????????

(?) ????

[illegible] α [illegible]

□□□

[illegible]

[illegible]

??????

(?) ???????

[illegible]

[illegible]

[illegible]

(?) ?????

[illegible] ① [illegible] ② [illegible] I [illegible]

[illegible] ITT [illegible] FAS [illegible]

[illegible] “[illegible]” [illegible] PPS [illegible] “[illegible]” [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

(?) ???????

(?) ????

(?) ??????

1????????

2???????????????

3??????

(?) ?????

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

????????

[illegible]

[illegible]

[illegible] P[illegible] t [illegible] t[illegible] P [illegible]

[illegible]

????

[illegible]	[illegible]
I[illegible] The Type I error[illegible]	[illegible] α[illegible]

Ⅱ类错误（The Type II error）：	错误的不拒绝无效假设，常用β表示。
安全性数据集：	安全性与耐受性评价时，用于汇总的受试者集称为安全性数据集。安全性数据集应包括所有随机化后至少接受一次治疗的受试者。
等效性试验（Equivalence Trial）：	是确认两种或多种治疗效果的差别大小在临床上并无重要意义的试验。通常显示真正的处理差异是在临床上可以接受的等效性的上下限之间。
多中心试验（Multicentre Trial）：	多中心试验系指由一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。
非劣效性试验（Non-Inferiority Trial）：	是显示试验药的治疗效果在临床上不劣于对照药的试验。
符合方案集（Per Protocol Set）：	又称有效病例、有效样本、可评价病例样本。是由充分依从于试验方案的病例子集所产生的数据集，是全分析集的一个子集。依从性包括以下一些考虑，如：所接受的治疗、主要指标测量的可行性以及未对试验方案有大的违反等。
交互作用（Interaction）：	是指处理间的对比（如研究产品与对照之间的差异）依赖于另一因素（如中心）的情况。定量的交互作用是指对比差异的大小在因素的不同水平时不同；定性交互作用是指对比差异的方向至少在因素的一个水平上不同。
结转（last observation carried forward）：	是对临床试验中有效性指标缺失值的一种估计方法，即采用缺失值之前最接近一次的观察数据来代替缺失值。
盲态审核（Blind Review）：	次揭盲之前对数据保持盲态的预分析审核，以便对统计分析计划作最后的决定。
偏倚（Bias）：	是指在设计临床试验方案、执行临床试验、分析评价临床试验结果时，有关影响因素所致的系统误差，致使疗效或安全性评价偏离真值。
期中分析（Interim Analysis）：	是指正式完成临床试验前，按事先制订的分析计划，比较处理组间的有效性和安全性所作的分析。
全分析集（Full Analysis Set）：	是指尽可能接近符合意向性治疗原则的理想的受试者集。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。
全局评价指标（Global Assessment Variable）：	为单一变量，是将客观指标和研究者对病人的病情及其改变总的印象综合起来所设定的指标，它通常是有序分类指标（scale of ordered categorical ratings）。
试验统计学专业人员（Trial Statistician）：	是指接受过专门培训且有经验，可以执行本指导原则的生物统计学专业人员。
双模拟（Double-Dummy）：	：是在临床试验中，当两种处理（如药物的剂型、给药方法等）不能做到相同时，使试验保持双盲的一种技术。即为试验药与对照药各准备一种安慰剂，以达到试验组与对照组在用药的外观与给药方法上的一致。
替代指标（Surrogate Variable）：	是指在直接测定临床效果不可能或不实际时，用于间接反映临床效果的观察指标。
统计分析计划（Statistical Analysis Plan）：	是包括比方案中描述的主要分析特征更加技术性和更多详细细节的文件，并且包括了对主要和次要变量及其他数据进行统计分析的详细过程。

[illegible] Drop out[illegible]	[illegible]
[illegible] Intention To Treat Principle[illegible]	[illegible]
[illegible] Superiority Trial[illegible]	[illegible]

????

[1][illegible] FDA[illegible] Guideline for the Format and Content of The Clinical and Statistical Sections of an Application 1988

[2][illegible] EMEA[illegible] Biostatistical Methodology in Clinical Trials 1993

[3][illegible] MHLW[illegible] Guideline for the Statistical Analysis of Clinical Trial 1992

[4][illegible] ICH E9[illegible] STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS 1998

??

Revision #9
Created 2025-11-30 08:16:15 UTC by Colin Wang
Updated 2025-12-09 05:52:57 UTC by Colin Wang