

随机对照试验设计及实践心得

陶刚¹, 郑小卫², 张轶雯², 马培煜³, 杨秀丽², 石佳娜², 宣自学², 黄萍^{2*} (1.浙江省医疗健康集团杭州医院肿瘤综合科, 杭州 310022; 2.浙江省人民医院药学部, 杭州医学院附属人民医院, 杭州 310014; 3.浙江工业大学药学院, 杭州 310014)

摘要: 随机对照试验是医学研究最重要的研究类型之一, 科学的设计和规范的实施是保证研究结果真实可靠的重要前提。本文结合临床试验方案设计的准则及笔者实践心得, 对开展随机对照试验的研究终点、样本量估算、随机化和分配隐藏、盲法、分析集、中期分析、在线注册、数据管理、研究报告撰写等关键环节进行了简明的总结, 以期为初次开展临床试验项目的人员提供参考。

关键词: 随机对照试验(RCT); 研究设计; 实践

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)24-3280-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.24.014

引用本文: 陶刚, 郑小卫, 张轶雯, 等. 随机对照试验设计及实践心得[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(24): 3280-3283.

Experience in the Design and Implementation of Randomized Controlled Trials

TAO Gang¹, ZHENG Xiaowei², ZHANG Yiwen², MA Peiyu³, YANG Xiuli², SHI Jiana², XUAN Zixue², HUANG Ping^{2*} (1. Department of Comprehensive Therapy of Oncology, Zhejiang Medical and Health Group Hangzhou Hospital, Hangzhou 310022, China; 2. Department of Pharmacy, Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China; 3. College of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: Randomized controlled trial is one of the most important types of medical research. Scientific design and standardized implementation are important prerequisites to ensure the authenticity and reliability of research results. The author briefly summarized the key points of RCT, such as research endpoint, sample size estimation, randomization and allocation concealment, blinding, analysis set, interim analysis, registration, data management and research reporting. By sharing practical experience, this paper provided help for beginners of clinical research.

KEYWORDS: randomized controlled trials(RCT); study design; practice

随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)是循证医学高等级证据的重要来源, 但 RCT 如在设计和实施中不重视规范和细节, 会对其证据级别产生重大影响。目前, 应用最广泛的 GRADE 证据质量分级标准将设计良好的 RCT 证据定义为“高级别证据”, 质量降低一级、二级、三级的 RCT 分别为“中级别证据”“低级别证据”和“极低级别证据”^[1]。因此, 如何提高研究质量是 RCT 开展过程中需要考虑的重大问题。

目前, 已有很多关于如何开展 RCT 的文献, 但大多聚焦于研究的某一个环节, 比如研究终点的设计、随机化、盲法或样本量计算等。但从整体的角度, 系统总结初次开展 RCT 容易出现问

题的环节及如何应对的文章非常有限。本文结合实践问题, 总结了 RCT 开展中关键环节的实践经验, 以期为初次开展 RCT 的人员提供参考。

1 研究方案设计

临床试验方案设计在开展临床试验的过程中至关重要, 科学、详尽、清晰的临床试验方案是保证临床试验顺利开展, 并获得科学、可靠和准确结果的重要前提^[2]。完善的临床研究方案应详细记录从研究背景、研究设计到结果传播的全过程。然而, 在实践过程中, 许多 RCT 的研究方案往往存在不足, 据报道, 主要终点、治疗分配方法、盲法、样本量的估算信息不足的发生率分别为 25%, 54%~79%, 9%~34%和 4%~40%^[3]。目前,

基金项目: 国家自然科学基金(82003189); 浙江省内分泌腺疾病重点实验室(2021E10020); 浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY521); 浙江省卫生高层次人才培养(浙卫办[2022]32 号); 浙江省医坛新秀(浙卫办[2020]18 号); 浙江省“万人计划”科技创新领军人才项目(2020R52029)

作者简介: 陶刚, 男, 主治医师 E-mail: tgg3333@163.com

***通信作者:** 黄萍, 女, 博士, 主任药师 E-mail: huangp1841@zjcc.org.cn

已建立了公认的临床试验方案规范指南(standard protocol items: recommendations for interventional trials, SPIRIT) 2013, 列举了在临床研究方案中必须包括的 33 个条目, 希望通过提高临床研究方案的完整性, 促进高质量临床研究方案的制定^[3-4]。本文结合实践经验, 针对最常出现问题的环节, 介绍相关注意事项及应对措施。

1.1 研究终点选择及评估

研究终点是指一项研究要达到的目标或要回答的问题, 终点观察指标是判断治疗方案是否达到预期目标的评价指标, 终点观察指标包括主要终点(primary endpoint)和次要终点(secondary endpoint)^[5]。其中, 主要终点的选择至关重要, 直接关系到研究样本量、研究的价值, 甚至可以影响研究的成败。

主要终点一般需要结合研究目的、临床价值、可行性、可负担性等进行综合权衡^[6]。主要终点通常需要满足以下 2 个最重要的条件, 一是能说明研究拟解决的科学问题, 能达到研究目的; 二是临床可行, 终点指标有公认的测量方法、研究周期内可获得足够样本、研究经费能支撑项目完成。

通常临床终点比替代终点具有更好的价值, 但有些临床终点需要随访的时间很长, 需要的样本量很大, 实际难以实现, 就需要使用替代终点。替代终点要选择与临床终点关联性已经过确证的指标, 以确保研究结果的说服力。次要终点的设定要“恰到好处”, 不要因为追求主要研究目的以外过多的附加价值, 而增加很多“可有可无”的指标, 导致研究的可执行性下降。

研究终点的评估应详细说明测量的方法, 测量人员的资质要求, 必要时详细说明测量的环境等相关要求。在研究设计允许的情况下, 建议对终点测量人员进行分配隐藏, 即测量结局的研究者, 不知道患者的分组, 以避免主观倾向、心理暗示等因素造成测量偏倚。此外, 对于血压等易于测量的指标, 可采取多次测量, 取平均值的方式降低测量误差。

1.2 样本量估算

样本量估算(sample size estimation)是指为满足统计的准确性和可靠性计算出所需的研究样本量的过程, 它直接关系到研究结论的可靠性、可重复性, 以及研究效率的高低^[7]。样本量估算前, 需要明确: ①研究的检验假设, 是差异性

检验、非劣效性检验、优效性检验还是等效性检验; ②研究设计, 是平行设计、交叉设计、析因设计还是成组序贯设计; ③组别及分配比例; ④主要终点指标及预期效应值; ⑤统计参数, 包括统计分布、检验水准、检验效能、单侧还是双侧检验等。

常用的样本量估算方法有 PASS、nQuery Advisor 软件, SAS、Stata、R 编程, 以及免费在线工具 Power and Sample Size 等^[7-8]。估算的样本量一般还需要根据预估的脱落率进行调整, 最终研究的样本量为计算的样本量/(1-脱落率)。脱落率要求 $\leq 20\%$ ^[7]。

1.3 随机化和分配隐藏

随机化(randomization)是指将研究对象随机地分配到各试验组的过程, 随机化包括两层含义, 一是随机分配序列的产生; 二是随机分配序列的隐藏(allocation concealment)^[9]。没有分配隐藏的随机化不是真正的随机化。隐藏的目的是让研究执行者不知道具体的随机方法和方案, 不知道入组的研究对象究竟是属于试验组还是对照组, 这样可以避免选择偏倚和测量偏倚。

然而, 临床研究在设计过程中往往重视随机分配, 而忽视分配隐藏。PubMed 收录的随机临床试验中, 只有 18% 的研究报告了分配隐藏, 且所报告的隐藏机制有些是不充分的^[10]。而随机分配不力、分配隐藏不当分别夸大的治疗效果达 41% 和 30%^[11]。为了规范临床研究的随机化, SPIRIT 2013、临床试验报告标准(consolidated standards of reporting trials, CONSORT)2010 均要求临床研究需要报告: 分配序列产生、分配隐藏机制以及分配的实施^[4,12]。

临床方案实施过程要重视分配隐藏, 分配隐藏是在患者入组前采取的避免偏倚的措施, 在任何随机对照试验中都能实施。常用的分配隐藏方法有顺序编号、不透明、密封的信封; 顺序编号的容器; 药房控制; 中心随机化; 刮卡法等方法^[9,13]。

1.4 盲法

盲法(blinding)是指受试者、研究者、评估者(包括疗效评估者和数据分析者)对受试对象治疗分配不知情的试验方法, 盲法可以避免实施偏倚和测量偏倚^[13]。根据设盲对象可分为单盲、双盲和三盲, 甚至四盲^[14-15]。盲法应自始至终地贯彻于整个药物临床试验之中, 只有在统计分析结束后才能在监视下揭盲^[16]。

由于一些特殊原因而无法设盲时,才可考虑进行非盲的临床试验。非盲临床试验或开放临床试验应制订相应的措施控制偏倚,使已知的偏倚来源达到最小。如,使参与临床结局评价的研究者在试验过程中尽量处于盲态,实行试验设计者、操作者、评价者“三分离原则”^[17]。

1.5 统计分析集

常用的分析集包括全分析集(full analysis set, FAS)、符合方案集(per-protocol population, PP)和安全性分析集(safety set, SS)^[18]。根据意向性分析(intention to treat, ITT)原则,统计分析应包括所有随机化的受试者。FAS 是对所有随机化受试者以最小和合理的方法剔除某些受试者后的分析集,可以剔除的病例包括:随机化后发现不符合纳入标准的受试者、分配入组后未使用试验药物的受试者、无任何随访数据的受试者等^[19]。PP 指按试验方案规定完成试验的受试者集合,对严重违反试验方案的受试者不予列入,是 FAS 的一个子集^[19]。SS 通常包括所有随机分配后至少接受 1 次治疗的受试者^[19]。

研究中要注意:在确证性试验的有效性评价时,宜同时用 FAS 和 PP 进行主要变量的统计分析,在安全性评价时应使用 SS;统计分析前,应在盲态审核时确认每位受试者所属的分析集,并用文件记录将受试者排除在各分析集之外的理由。

1.6 中期分析

中期分析(interim analysis)指在任何正式完成临床试验前为了比较处理组间的安全性或有效性的分析^[20]。中期分析目的在于提前评价试验药物的安全性、有效性,检查在设计阶段估算样本量的合理性,决定是否提早终止试验,是否需要修改试验方案等^[21]。

需要注意,中期分析应预先计划并在试验方案中说明,明确要进行中期分析的次数和时间,控制 I 类错误概率大小的方法,以及描述中期分析各种结局指标的规定^[22]。特殊情况可能导致在试验开始时并未确定中期分析,则应在揭盲分析前完成描述中期分析方案,修改试验方案^[20]。根据国际人用药品注册技术协调会(ICH)发布的临床试验统计原则(ICH E9),中期分析的方法推荐成组序贯分析^[20]。

1.7 结局指标测量

在临床研究中,往往会使用到很多测量表对终点指标进行评价,如生活质量量表、依从性量表、心理精神评估量表等。这些量表如开发语言为外语

的,应通过官方途径获得规范的汉化版,认真阅读使用说明,并根据版权方的要求完成使用申请,某些收费量表还应支付相关费用。如,欧洲五维健康量表(EQ-5D),需要在官网(<https://euroqol.org/>)注册填写申请,非商业用途批准后就可获得汉化版本及使用说明。而 Morisky 用药依从性问卷(MMAS-4 及 MMAS-8)则需要联系版权人支付使用费用后才能使用。否则,在后期论文发表过程可能会存在版权纠纷。

2 在线注册

国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)提出所有前瞻性临床研究都要在患者入组前完成注册^[23]。注册不仅有利于减少重复性研究,保障临床研究的质量,还能减少发表偏倚^[24]。很多国际刊物明确提出只接受正式注册过的临床试验论文投稿,因此不进行注册会对后期研究结果在高质量期刊的发表产生影响。

截至 2021 年 12 月 3 日,ICMJE 认可的注册平台共有 20 个。在中国使用最广泛的是美国临床试验注册中心(<https://www.clinicaltrials.gov/>)和中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/index.aspx>)。此外,临床试验方案也可以在正式出版的刊物上发表,如 BMC(Bio Med Central)集团旗下的刊物 *Trials*(<http://trialsjournal.biomedcentral.com/>),但发表的前提之一是必须有注册号^[2]。

3 方案实施

方案实施过程中,应采取必要的措施,确保研究按预设方案和进度推进。建议采取的措施包括:①项目初期对每家研究中心的前几例受试者资料及时监察,尽早发现和纠正方案实施中的相关问题,如病例报告表(case report form, CRF)填写中的问题、临床试验电子数据采集系统(electronic data capture, EDC)数据录入的问题等;②对执行过程中有疑问的问题,尽早明确,并通知所有中心按一个标准执行;③定期召开研究人员碰头会,随时掌握研究的入组进度,推进中的问题。研究进行中,如有必要可对研究方案进行修改,但修改后方案需要获得伦理委员会的审批后方可进行。

4 数据管理

高质量临床研究离不开规范的数据管理,数据管理核心是保证临床研究结果与真实情况一致^[25]。数据管理的过程包括采集/管理系统建立、CRF 及数据库的设计、数据接收与录入、数据核查与质

疑、医学编码、外部数据管理、盲态审核、数据库锁定、数据导出及传输、数据及数据管理文档的归档等^[26]。开展临床研究前,可参考原国家食品药品监督管理总局发布的《临床试验数据管理工作技术指南》^[26],建立数据管理质量体系,制定质量管理评价程序、质量管理计划与操作指南,并且应设立稽查部门。

稽查过程中重点核查数据的正确性、完整性、逻辑性,以及 CRF 表、电子病历系统和 EDC 系统间数据的一致性^[27]。需要格外注意的是,在项目执行阶段,对各中心前几例入组的病例一定要及时、仔细监察,尽早发现和纠正执行中的问题和研究方案的不完善之处,如涉及方案修正,应尽快进行修正案的伦理审批。

5 研究报告撰写

随机对照试验报告撰写可以参考 SPIRIT 2013 和 CONSORT 2010^[14]。CONSORT 2010 提出了临床研究报告应该涉及的 25 个条目,同时还给出了 2 组平行对照随机临床试验的流程图模板^[10,28]。在论文撰写过程中可对照上述 2 个文件,特别是 CONSORT 2010,完善报告内容。

6 结语

尽管 RCT 被认为是最佳的研究设计,但如设计、实施、报告不规范将会在很大程度上影响研究质量和证据级别。在开展过程中,应充分重视设计细节和质量控制,为高质量的研究结果发布夯实基础。

REFERENCES

- [1] 陈薇,方赛男,刘建平,等.国际循证医学证据分级体系的发展与现状[J].中国中西医结合杂志,2017,37(12):1413-1419.
- [2] GUI Y L, CHEN Z, TIAN G X, et al. Key point of clinical research protocol design-ponders on design clinical trial protocol[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med(中国循证心血管医学杂志), 2017, 9(6): 641-643.
- [3] ANWEN C, TETZLAFF J, ALTMAN D, et al. SPIRIT 2013 statement: Deining standard protocol items for clinical trials[J]. Chin J Evid Based Med(中国循证医学杂志), 2013, 13(12): 1501-1507.
- [4] CHAN A W, TETZLAFF J M, ALTMAN D G, et al. SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(3): 200-207.
- [5] 黄志寅,蒋竞荪,龚慧,等.肠易激综合征治疗药物疗效临床研究终点设计解析[J].中华消化杂志,2020,40(9):645-648.
- [6] TSENG Y J, CHEN S Y. Outcome measure selection and sample size estimation for clinical research[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp(协和医学杂志), 2018, 9(1): 87-92.
- [7] 陈平雁. 临床试验中样本量确定的统计学考虑[J]. 中国卫

生统计, 2015, 32(4): 727-731, 733.

- [8] LIN J, SUN Z M. Comparing the differences between SAS, PASS and Stata for sample size calculation[J]. China Med Her(中国医药导报), 2015, 12(18): 133-137.
- [9] LIU Y X. No allocation concealment, no randomization[J]. J Med Postgrad(医学研究生学报), 2016, 29(6): 561-565.
- [10] MOHER D, HOPEWELL S, SCHULZ K F, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. BMJ, 2010(340): c869.
- [11] SCHULZ K F, CHALMERS I, HAYES R J, et al. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials[J]. JAMA, 1995, 273(5): 408-412.
- [12] SCHULZ K F, ALTMAN D G, MOHER D, et al. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. BMJ, 2010(340): c332.
- [13] SCHULZ K F, GRIMES D A. Allocation concealment in randomised trials: Defending against deciphering[J]. Lancet, 2002, 359(9306): 614-618.
- [14] DAY S J, ALTMAN D G. Statistics notes: Blinding in clinical trials and other studies[J]. BMJ, 2000, 321(7259): 504.
- [15] MEINERT C L. Clinical Trials: Design, Conduct and Analysis[M]. New York: Oxford University Press, 2011.
- [16] 李雪峰, 吴艳乔. 药物临床试验中的随机化与盲法[J]. 西南军医, 2011, 13(2): 326-327.
- [17] 刘玉秀. 临床试验随机化要领[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(2): 113-117.
- [18] 姚晨, 阎小妍. 临床研究设计中的统计学考虑要点[J]. 北京大学学报: 医学版, 2010, 42(6): 632-636.
- [19] 万霞, 邢建民, 刘建平. 临床试验结果的统计分析[J]. 中医杂志, 2007, 48(12): 1076-1078.
- [20] International conference on harmonization; guidance on statistical principles for clinical trials; availability-FDA. Notice[J]. Fed Regist, 1998, 63(179): 49583-49598.
- [21] LI X T, LIANG W X, WANG Q, et al. How to plan and execute an interim analysis in clinical trial[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2005, 10(2): 234-237.
- [22] GAO L L, YAN X Y, YAO C. Operating procedures and practices of data monitoring committees in clinical trials[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2013, 22(14): 1667-1672.
- [23] DE ANGELIS C, DRAZEN J M, FRIZELLE F A, et al. Clinical trial registration: A statement from the International Committee of Medical Journal Editors[J]. Circulation, 2005, 111(10): 1337-1338.
- [24] WU L, TIAN G X, WANG X H, et al. Comparative analysis of clinical trial registration and registry platforms[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med(中国循证心血管医学杂志), 2017, 9(2): 129-134.
- [25] PAN Y S. Data management and quality control for clinical research[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp(协和医学杂志), 2018, 9(5): 458-462.
- [26] 国家食品药品监督管理总局. 临床试验数据管理工作技术指南(2016 年第 112 号)[EB/OL]. (2016-10-21). <http://www.cfdi.org.cn/resource/news/8011.html>.
- [27] YANG M, CHENG G H. Quality management of each link in clinical trials of drugs[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(15): 1967-1971.
- [28] SCHULZ K, ALTMAN D, MOHER D, et al. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials (Chinese version)[J]. J Chin Integr Med(中西医结合学报), 2010, 8(7): 604-612.

收稿日期: 2022-02-08
(本文责编: 曹粤锋)