

临床试验设计的几种基本类型和特点

产品名称	临床试验设计的几种基本类型和特点
公司名称	深圳市思博达管理咨询有限公司
价格	.00/件
规格参数	
公司地址	深圳市宝安区西乡大道780号万骏汇大厦1212
联系电话	13622380915

产品详情

临床试验设计的基本类型和特点：[平行对照设计](#)、[配对设计](#)、[交叉设计](#)、[单组设计](#)

（一）平行对照设计

随机、双盲、平行对照的临床试验设计可使临床试验影响因素在试验组和对照组间的分布趋于均衡，保证研究者、评价者和受试者均不知晓分组信息，避免了选择偏倚和评价偏倚，被认为可提供高等级的科学证据，通常被优先考虑。对于某些医疗器械，此种设计的可行性受到器械固有特征的挑战。

1. 随机化

随机化是平行对照、配对设计、交叉设计等临床试验需要遵循的基本原则，指临床试验中每位受试者均有同等机会（如试验组与对照组病例数为1:1）或其他约定的概率（如试验组与对照组病例数为n:1）被分配到试验组或对照组，不受研究者和/或受试者主观意愿的影响。随机化是为了保障试验组和对照组受试者在各种已知和未知的可能影响试验结果的基线变量上具有可比性。

非随机设计可能造成各种影响因素在组间分布不均衡，降低试验结果的可信度。一方面，协变量分析可能难以完全校正已知因素对结果的影响；另一方面，未知因素对试验结果产生的影响亦难以评价，因此，通常不推荐非随机设计。如果申请人有充分的理由认为必须采用非随机设计，需要详述必须采用该设计的理由和控制选择偏倚的具体措施。

2.盲法

如果分组信息被知晓，研究者可能在器械使用过程中选择性关注试验组，评价者在进行疗效与安全性评价时可能产生倾向性，受试者可能受到主观因素的影响。盲法是控制临床试验中因“知晓分组信息”而产生偏倚的重要措施之一，目的是达到临床试验中的各方人员对分组信息的不可知。根据设盲程度的不

同，盲法可分为完整设盲、不完整设盲和不设盲。在完整设盲的临床试验中，受试者、研究者和评价者对分组信息均处于盲态。

在很多情形下，基于器械及相应治疗方式的固有特征，完整设盲是不可行的。当试验器械与对照器械存在明显不同时，难以对研究者设盲，例如膝关节假体，试验产品和对照产品的外观可能存在明显不同，且植入物上有肉眼可见的制造商激光标记；又如血管内金属支架，试验产品和对照产品的具体结构、花纹不同。此时，建议尽量对受试者设盲，即受试者不知晓其被分入试验组或对照组，并采用第三方盲法评价（如中心阅片室、中心实验室、评价委员会等）和盲态数据审核。当试验器械形态与对照器械存在明显不同且主要评价指标来自影像学数据时，难以对研究者、评价者设盲，例如生物可吸收支架，当对照产品为金属支架时，由于生物可吸收支架平台发生降解，评估晚期管腔丢失指标（该指标以影像学方式评价）时难以对评价者设盲。此时，建议尽量对受试者设盲，并采用盲态数据审核。上述由于器械的固有特征而不对研究者设盲、不对研究者和评价者设盲的情形，均为不完整设盲的临床试验设计。

当试验组治疗方式（含器械）与对照组存在明显差异时，难以对受试者、研究者、评价者设盲，只能采取不设盲的试验设计，如介入治疗和手术治疗进行比较时、器械治疗和药物治疗进行比较时。为最大程度地减少偏倚，可考虑采用以下方法：（1）在完成受试者筛选和入组前，受试者和研究者均不知晓分组

信息（即分配隐藏）；（2）在伦理许可的前提下，受试者在完成治疗前，不知晓分组信息；（3）采用盲态数据审核。

申请人需要对采用不完整设盲或者不设盲试验设计的理由进行论述，详述控制偏倚的具体措施（如采用可客观判定的指标以避免评价偏倚，采用标准操作规范以减小实施偏倚等）。

3. 对照

对照包括阳性对照和安慰对照（如假处理对照、假手术对照等）。阳性对照需采用在拟定的临床试验条件下疗效肯定的已上市器械或公认的标准治疗方法。

对于治疗类产品，选择阳性对照时，优先采用疗效和安全性已得到临床公认的已上市同类产品。如因合理理由不能采用已上市同类产品，可选用尽可能相似的产品作为阳性对照，其次可考虑标准治疗方法。

例如，人工颈椎间盘假体开展临床试验时，如因合理理由不能采用已上市同类产品，可选择临床广泛使用的、对相应适应症的疗效已得到证实并被公认的产品。又如，治疗良性前列腺增生的设备在没有同类产品上市的情形下，可采用良性前列腺增生症的标准治疗方法（经尿道前列腺电汽化术）作为对照。标

准治疗方法包括多种情形，例如，对于部分临床上尚无有效治疗方法的疾病，其标准治疗方法可为对症支持治疗。在试验器械尚无相同或相似的已上市产品或相应的标准治疗方法时，若试验器械的疗效存在安慰效应，试验设计需考虑安慰对照，此时，尚需综合考虑伦理学因素。若已上市产品的疗效尚未得到临床公认，试验设计可根据具体情形，考虑标准治疗方法对照或安慰对照，申请人需充分论证对照的选取理由。例如用于缓解疼痛的物理治疗类设备。

对于诊断器械，对照需采用诊断金标准方法或已上市同类产品。

(二) 配对设计

对于治疗类产品，常见的配对设计为同一受试对象的两个对应部位同时接受试验器械和对照治疗，试验器械和对照治疗的分配需考虑随机设计。配对设计主要适用于器械的局部效应评价，具有一定的局限性。例如，对于面部注射用交联透明质酸钠凝胶的临床试验，配对设计在保证受试者基线一致性上比平行对照设计具有优势，但试验中一旦发生系统性不良反应则难以确认其与试验器械或对照器械的相关性，且需要排除面部左右侧局部反应的互相影响。因此，申请人考虑进行配对设计时，需根据产品特征，综合考虑该设计类型的优势和局限性，恰当进行选择，并论述其合理性。

对于诊断器械，若试验目的是评价试验器械的诊断准确性，常见的配对设计为同一受试者/受试样品同时采用试验器械和诊断金标准方法或已上市同类器械来进行诊断。

(三) 交叉设计

在交叉设计的临床试验中，每位受试者按照随机分配的排列顺序，先后不同阶段分别接受两种或两种以上的治疗/诊断。此类设计要求前一阶段的治疗/诊断对后一阶段的另一种治疗/诊断不产生残留效应，后一阶段开始前，受试者一般需回复到基线状态，可考虑在两个干预阶段之间安排合理的洗脱期。

(四) 单组设计

单组试验的实质是将主要评价指标的试验结果与已有临床数据进行比较，以评价试验器械的有效性/安全性。与平行对照试验相比，单组试验的固有偏倚是非同期对照偏倚，由于时间上的不同步，可能引起选择偏倚、混杂偏倚、测量偏倚和评价偏倚等，应审慎选择。在开展单组试验时，需要对可能存在的偏倚进行全面分析和有效控制。

1. 与目标值比较

与目标值比较的单组设计需事先指定主要评价指标有临床意义的目标值，通过考察单组临床试验主要评价指标的结果是否在指定的目标值范围内，从而评价试验器械有效性/安全性。当试验器械技术比较成熟且对其适用疾病有较为深刻的了解时，或者当设置对照在客观上不可行时（例如试验器械与现有治疗方法的风险受益过于悬殊，设置对照在伦理上不可行；又如现有治疗方法因客观条件限制不具有可行性等），方可考虑采用单组目标值设计。考虑单组目标值设计时，还需关注试验器械的适用人群、主要评价指标（如观察方法、随访时间、判定标准等）是否可被充分定义且相对稳定。为尽量弥补单组目标值设计的固有缺陷，需尽可能采用相对客观、可重复性强的评价指标作为主要评价指标，如死亡、失败等；不建议选择容易受主观因素影响、可重复性差的指标作为主要评价指标，如疼痛评分等。

目标值是专业领域内公认的某类医疗器械的有效性/安全性评价指标所应达到的最低标准，包括客观性能标准（Objective performance criteria，OPC）和性能目标（Performance goal，PG）两种。目标值通常为二分类（如有效/无效）指标，也可为定量指标，包括靶值和单侧置信区间界限（通常为97.5%单侧置信区间界限）。目标值的构建通常需要全面收集具有一定质量水平及相当数量病例的临床研究数据，并进行科学分析（如Meta分析）。对临床试验结果进行统计分析时，需计算主要评价指标的点估计值和单侧置信区间界限值，并将其与目标值进行比较。

由于没有设置对照组，单组目标值设计的临床试验无法确证试验器械的优效、等效或非劣效，仅能确证试验器械的有效性/安全性达到专业领域内公认的最低标准。

（1）与OPC比较

OPC是在既往临床研究数据的基础上分析得出，用于试验器械主要评价指标的比较和评价，经确认的OPC目前尚不多见。OPC通常来源于权威医学组织、相关标准化组织、医疗器械审评机构发布的文件。例如一次性使用膜式氧合器，其临床试验可采用单组目标值设计，当主要评价指标采用《一次性使用膜式氧合器注册技术审查指导原则》中提及的复合指标“达标率”时，试验产品达标率的目标值应至少为90%，预期达标率为95%。又如，根据《髌关节假体系统注册技术审查指导原则》，对于常规设计的髌关节假体，当临床试验采用单组目标值设计，主要评价指标采用术后12个月Harris评分“优良率”时，试验产品“优良率”的目标值应至少为85%，预期优良率为95%。随着器械技术和临床技能的提高，OPC可能发生改变，需要对临床数据重新进行分析以确认。

（2）与PG比较

当有合理理由不能开展对照试验而必须考虑开展单组目标值设计时，若没有公开发表的OPC，可考虑构

建PG。例如脱细胞角膜植片，适用于药物治疗无效需要进行板层角膜移植的感染性角膜炎患者。由于开展临床试验时市场上无同类产品，且与异体角膜移植对比存在角膜来源困难的问题，故采用PG单组设计进行临床试验，PG来源于异体角膜移植既往临床研究数据，由相关权威的专业医学组织认可。与OPC相比，采用PG的单组设计的临床证据水平更低。PG的实现/未实现不能立即得出试验成功/失败的结论，如果发现异常试验数据时，需要对试验结果进行进一步探讨和论证。

2.与历史研究对照

与历史研究对照的临床试验证据强度弱，可能存在选择偏倚、混杂偏倚等问题，应审慎选择。当采用某一历史研究作为对照时，需获取试验组和对照组每例受试者的基线数据，论证两组受试者的可比性，可采用倾向性评分来评估两组之间的可比性，以控制选择偏倚。由于试验组和对照组不是同期开展，需要关注两组间干预方式和评价方式的一致性，以控制测量偏倚和评价偏倚。

三、受试对象

根据试验器械预期使用的目标人群，确定研究的总体。综合考虑对总体人群的代表性、临床试验的伦理学要求、受试者安全性等因素，制定受试者的选择标准，即入选和排除标准。入选标准主要考虑受试对

象对总体人群的代表性，如适应症、疾病的分型、疾病的程度和阶段、使用具体部位、受试者年龄范围等因素。排除标准旨在尽可能规范受试者的同质性，将可能影响试验结果的混杂因素（如影响疗效评价的伴随治疗、伴随疾病等）予以排除，以达到评估试验器械效应的目的。