



National Translational Medicine and  
Clinical Trial Resource Center

國家轉譯醫學與臨床試驗資源中心

# **Clinical Translational Science: Principles of Human Research**

Chapter 3

(實驗設計 Experimental Design)

Author: Joseph Massaro

Mei-Hsin Su

2011.11.10

# Abstract

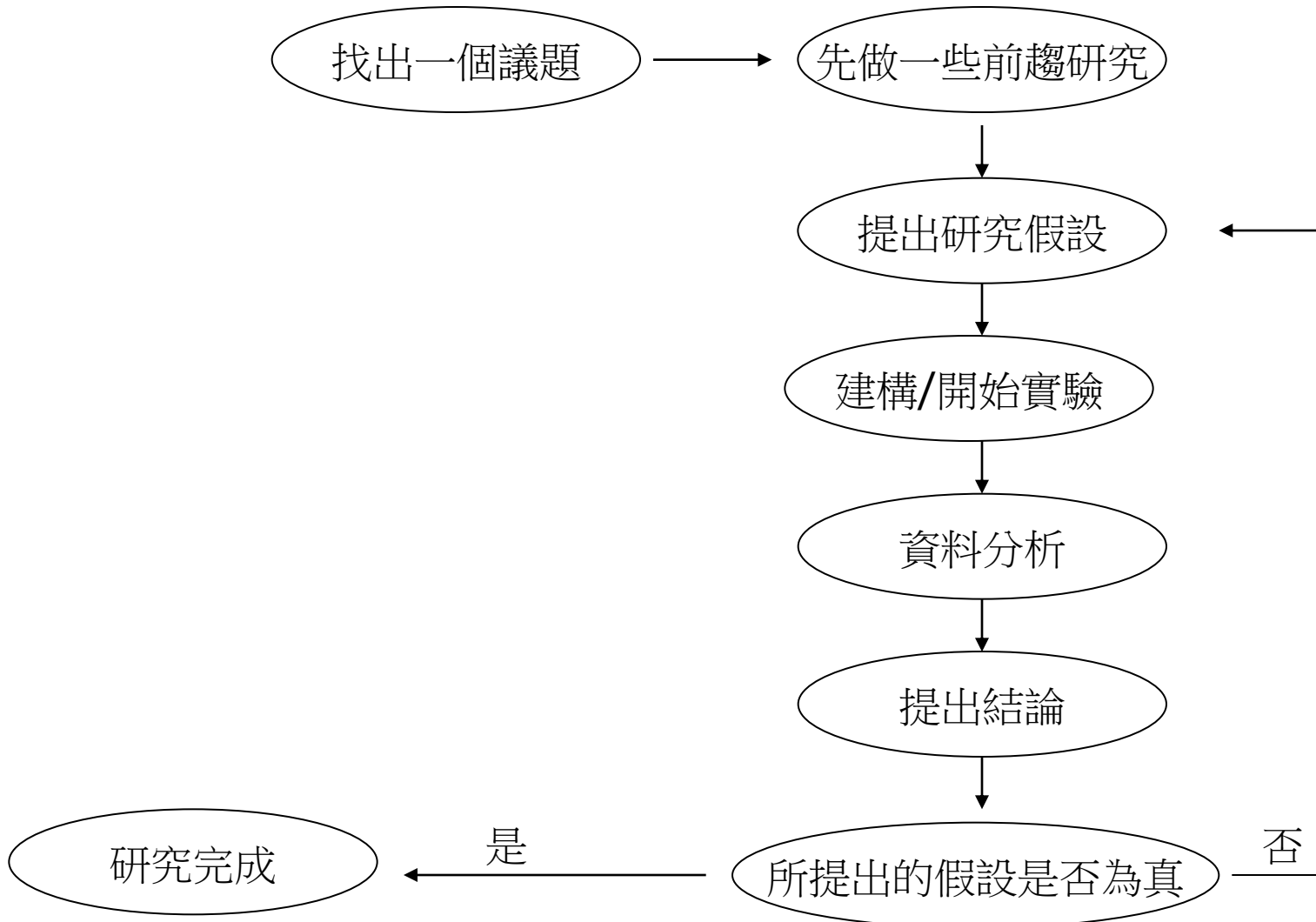
本章節主要是針對臨床試驗作一個整體概括性的介紹。共包含下列幾個部分：

- 科學實驗的流程
- 建立研究假說 (Hypothesis Development)
- 研究設計 (study design option)
- 控制誤差 (control bias)
- 樣本數 (Sample size)
- 試驗指標 (Endpoints)
- 資料管理 (data management)
- 統計分析

# Outline

- 科學實驗的流程
- 建立研究假說 (Hypothesis Development)
- 研究設計 (study design option)
- 控制誤差 (control bias)
- 樣本數 (Sample size)
- 試驗指標 (Endpoints)
- 資料管理 (data management)
- 統計分析

# 科學實驗的流程



# Outline

- 科學實驗的流程
- 建立研究假說 (Hypothesis Development)
- 研究設計 (study design option)
- 控制誤差 (control bias)
- 樣本數 (Sample size)
- 試驗指標 (Endpoints)
- 資料管理 (data management)
- 統計分析

## 建立研究假說 (Hypothesis Development)

科學方法的主要元素:

- 針對研究者所希望證明的事件提出一個假說(或理論theory)
- 通常會將研究假設建立在一群研究者有興趣的族群(population)之上

舉例：

- 高密度膽固醇(HDL)量較低的人會比量高的人更容易發生冠狀動脈心臟病
- 吸入劑量較高的corticosteroid會比吸入劑量低的corticosteroid更有效降低氣喘的發生

## 建立研究假說 (cont.)

假說的建立包含兩要素：

- 虛無假設 ( $H_0$ ) : **everything is equal, no effect**
- 對立假設 ( $H_1$ )

研究者期望的是：推翻虛無假說

舉例(單尾)：

- $H_0$ : 所吸入的corticosteroid劑量與氣喘的發作**無關**
- $H_1$ : 吸入**較高**劑量的corticosteroid會比低劑量的用藥更有效降低氣喘發作

舉例(雙尾)：

- 所吸入corticosteroid的劑量多寡與氣喘的發生**無關**
- 所吸入corticosteroid劑量的多寡與氣喘的發生**有關**

# Outline

科學實驗的流程

建立研究假說 (Hypothesis Development)

研究設計 (study design option)

控制誤差 (control bias)

樣本數 (Sample size)

試驗指標 (Endpoints)

資料管理 (data management)

統計分析



# 研究設計前的考量

## (Study Design Options)

- 是否有介入的必要(or observation) ?
  - 需測試的產品劑量為何 ?
  - 安全(safety)與功效(efficacy)哪一才是測試的重點 ?
  - 進入第幾期的測試 ?
- 是否需要control組
  - 要使用active control還是placebo control ?
  - 受測者是否為隨機分派至control組 ?
- 所使用的研究族群為何 ?
- 如何搜集樣本 ? 需要多少樣本 ?
- 是否需要長期追蹤 ? 追蹤多久 ?
- 資料如何管理 ? 如何分析 ? .....

# Outline

科學實驗的流程

建立研究假說 (Hypothesis Development)

研究設計 (study design option)

控制誤差 (control bias)

樣本數 (Sample size)

試驗指標 (Endpoints)

資料管理 (data management)

統計分析

# 控制誤差1 (Control of Bias)

## 使用具代表性的族群

- Random sample from the population vs. volunteer
- 將研究結果推論至母群
- 臨床試驗的樣本與母群的相似程度高
  - 刻意排除較嚴重的病例
- 避免高估或低估受測產品的效力
  - 排除有使用其他市面上藥物的個案
  - 受測者與control組均需停止使用其他非測試藥物

## 控制誤差2 (Control of Bias)

需要多組比較時，每組樣本間的人口學或臨床特質  
需盡量相似

- 研究結果可能會被許多未測得的因素  
(demographic and background characteristics)  
所干擾
- 將受測者隨機分派至不同的研究組別

## 控制誤差3 (Control of Bias)

當有多組比較時，可用“blinding”的研究設計

- Open-label的研究設計
  - 受測者與施測者都知道受測者被分配的組別
- Blinding的研究設計
  - Single-blinding: 受測者
  - Double-blinding: 受測者、施測者
  - Triple-blinding: (not defined consistently)
- 可針對以下角色作blinding
  - 受測者、施測者、評估者、資料建檔者、資料管理者.....
- 不使用blinding時可能會發生的bias
  - 受測者的心理因素或態度影響了結果
  - 評估者在評估受測者時，會受到對受測者的瞭解而有不同

# Outline

科學實驗的流程

建立研究假說 (Hypothesis Development)

研究設計 (study design option)

控制誤差 (control bias)

樣本數 (Sample size)

試驗指標 (Endpoints)

資料管理 (data management)

統計分析

# 樣本數 (Sample Size)

在探討樣本數前，要先回顧 $H_0$ 和 $H_1$

$H_0$ 錯誤時拒絕 $H_0$  → ○

$H_0$ 正確時接受 $H_0$  → ○

$H_0$ 正確時拒絕 $H_0$  → X → type I error

$H_0$ 錯誤時沒有拒絕 $H_0$  → X → type II error

	$H_0$ true (顯著水準)	$H_0$ false
拒絕 $H_0$	Type I error ( $\alpha$ ) 無效的藥被帶入市面	Power ( $1-\beta$ )
沒有拒絕 $H_0$		Type II error ( $\beta$ ) 有效的藥被拒絕上市

## 研究開始時需先訂定顯著水準( $\alpha$ )

- 假設 $\alpha=0.05$  (或5%)
- 當研究結束時，所計算出來的p值( $H_0$ 為真的機率)小於0.05
- 相信 $H_0$ 為「錯誤」
- 拒絕 $H_0$ ，接受 $H_1$



顯著水準 ( $\alpha$ )與樣本數無關

Power ( $1-\beta$ )與樣本數有關

- 當 $\alpha$ 不變時，樣本數增加則power亦增加

Power ( $1-\beta$ )與 $\alpha$ 有關

- 當 $\alpha$ 變小，則power亦隨之變小

Power ( $1-\beta$ )與effect size有關

- 當 $\alpha$ 不變時，effect size愈大則power愈大

Power ( $1-\beta$ )與所測量之outcome的變異有關

- Outcome的變異愈大，則power愈小

- 補充何謂effect size
  - 當比較兩組治療療效有無差異時，effect size就是指「平均的差異值」
  - 當評估某生化值與某疾病是否相關時，effect size就是指「該生化值與該病發生的相關性」

# Outline

科學實驗的流程

建立研究假說 (Hypothesis Development)

研究設計 (study design option)

控制誤差 (control bias)

樣本數 (Sample size)

試驗指標 (Endpoints)

資料管理 (data management)

統計分析

# 試驗指標 (Endpoints)

何謂endpoint ?

- 在試驗當中，某受測者所得到的治療的效果
- 舉例：
  - 若要試驗某藥對氣喘是否有效，則將投藥之後的PEF(尖峰呼氣流速)當作endpoint

主要試驗指標(primary endpoint)的準則：

- 在臨床及生物性上具重要性
- 必須是構成試驗目的的要素
- 在統計假設中的power必須要顯著
- 若是同時有多項endpoints時，endpoints彼此之間不可有高度相關

## Outline

科學實驗的流程

建立研究假說 (Hypothesis Development)

研究設計 (study design option)

控制誤差 (control bias)

樣本數 (Sample size)

試驗指標 (Endpoints)

資料管理 (data management)

統計分析

## 資料管理

### **(data management)**

- 選定個案報告的格式
- 決定資料庫平台、資料處理的方法
- 選擇資料庫軟體
- 設計一個資料庫
- 清理資料/quality control
- 資料的審核

# 資料管理 —

## 設計個案報告的格式(**case report form**)

- Case report form (CRF)
  - 通常是表格狀
  - 個案的相關變項都登錄於此
  - 可用手寫或電腦登錄
  - 累積成資料庫
- 設計時需注意需將欲搜集的變項完整納入表格 (ex, 基本人口學變項、就醫狀況、.....)

# 資料管理 —

## 將**CRF**建構成一資料庫 1

### Data coordinating center, DCC

1. 把資料從研究中心 (study center) 寄送至DCC
2. 將資料登錄或轉成電子檔保存
3. Double key in:
  - DCC將資料登錄2次(分別由不同人登錄)，相互驗證、修正後存檔



# 資料管理 —

## 將**CRF**建構成一資料庫 **2**

### Optical character recognition, OCR

1. 將手寫資料傳真至DCC
2. 利用特殊軟體掃描後，將手寫的**CRF**轉換成電腦可讀之文件
3. 儲存

# 資料管理 —

## 將CRF建構成一資料庫 3

### Electronic data capture, EDC

1. 研究中心 (study center) 的研究員直接把察到的資料輸入central server
2. 該 server 由 DCC 的人員來維護並製作備份
3. 當研究中心的人員在輸入資料時，會由 DCC 的人員在旁監督以確保資料有及時登錄

## 資料管理 — 選擇資料庫軟體

- 選擇一個合適的軟體

## 資料管理 — 設計一個資料庫

- 將CRF的欄位都給予一variable name並定義其formats
- 可針對各欄位加入註解

# 資料管理 —

## 清理資料/**quality control**

- 校訂/除錯
  - 填寫CRF時的錯誤 (數值是否正確?)
  - 資料登錄時的錯誤 (格式是否正確?)
- 目前大部分的校訂都可用軟體協助，當發現錯誤時，系統會自動提示登錄資料的人員
- DCC及研究中心人員需盡快修正錯誤

## 資料管理 — 資料的審核

- 當資料已經清理乾淨且經過校對之後，便進行資料的審核
- 審核方法：
  - 隨機抽幾份CRF
  - 將紙本CRF的每一個欄位都與電子版的CRF比對，看是否正確無誤
  - 至於試驗指標(endpoint)的部分則是每一位受測者都需進行紙本CRF與電子CRF的比對(不再隨機抽測)
  - 如錯誤率大於10 per 10000 fields，則需將全資料庫的資料都重新審核

# Outline

科學實驗的流程

建立研究假說 (Hypothesis Development)

研究設計 (study design option)

控制誤差 (control bias)

樣本數 (Sample size)

試驗指標 (Endpoints)

資料管理 (data management)

統計分析

## 統計分析

- 當資料經過清理、校對、審核完閉後→**locked**
- Ready for statistical analysis
  - 分析的計畫需於一開始就記錄於protocol或proposal 內
  - Data-driven for exploratory purposes



## 結論

- 已對臨床試驗的實驗設計有了一個概觀
- 好的研究設計其每個環節(建立假說到統計分析)及每位參與者在進行相關工作時都需保持嚴謹



**Thanks for listening**