

良好随机临床试验指南

1		
2	目录	
3	简介	2
4	良好随机对照试验的原则	4
5	1. 良好随机对照临床试验旨在为相关问题提供科学合理的答案	4
6	合适的试验人群	4
7	相关性结局	4
8	稳健的干预措施分配	4
9	成比例、高效和可靠地捕获数据	5
10	足够的随机对照临床试验样本量	5
11	遵守分配的试验干预措施	5
12	盲法和遮盲所分配的试验干预措施	5
13	完整随访	6
14	相关结果的确定	6
15	统计分析和报告	6
16	监测有关安全性和疗效的新数据	7
17	2. 良好随机对照临床试验应尊重受试者的权利和福祉	7
18	与人们和社区合作	7
19	3. 良好随机对照临床试验具有协作性和透明性	8
20	组织间的协作	9
21	透明和信任	9
22	4. 良好随机对照临床试验的设计应在其实施环境中具有可行性	9
23	设置和环境	9
24	现有资源的使用	9
25	5. 良好随机对照临床试验有效且高效地管理质量	10
26	为成功作策划并专注于重要问题	10
27	合理监测	10
28	6. 良好随机对照临床试验有适当的试验治理	10
29	7. 良好随机对照临床试验采用与临床安全性相称的方法	11
30	评估来自随机对照临床试验的安全信号	12
31	评估和响应潜在的外部安全信号	12
32	传达新的安全信息	13
33		
34		

35 简介

36 随机对照临床试验 (RCT) 在产生制定和实施医疗干预措施所需的证据方面发挥着核心作用。

37 然而，来自良好随机对照临床试验的有用证据通常匮乏。其中的可能原因是：从未进行随机对照临床
38 试验、进行了随机对照临床试验但未能得出科学可靠和临床相关的答案或试验结果从未发表。这可导
39 致无法确定和使用有效的干预措施，或继续使用无效或危险的干预措施。由此产生的问题会浪费资
40 源、导致不必要的伤害或痛苦并降低对研发或使用医疗干预措施的人员的信任。良好的随机对照临床
41 试验必须更易于实施，可为将来的医疗提供信息。

42 现有的一系列临床试验指南，无论背景如何，大多未能对随机对照临床试验基本原则提供指导，这一
43 基本原则对以安全、符合伦理的方式生成可靠的结果是必要的。许多指南仅专注于为监管申报产生数
44 据以支持新药许可的临床试验（包括非随机研究）。我们需要有指南来促进在所有情况下采用随机对
45 照临床试验的特有益处，并且侧重于随机的独特优势。

46 为制定并推广新指南解决上述问题，成立了良好临床试验协作组织(GCTC)。GCTC 汇聚了广泛的个
47 人和组织机构，他们都关注随机对照临床试验的设计、运行、分析和报告以及结果实施，并在其中发
48 挥了作用。其中包括随机对照临床试验的资助方、监管方、设计方、运行方或负责方，也包括提供质
49 量保证、稽查或视察职能的人员，研究机构、伦理学家、临床医生、受试者和社区卫生工作者。包括
50 了来自各行各业（产业、学术界、政府、慈善机构、非政府组织、受试者和公众团体）和不同环境
51 （包括世界各地的高收入和低收入国家）的人员。

52 新指南的制定具有以下特点：

- 53 • **基于关键的科学和伦理原则**，关注对试验受试者的福祉和随机对照临床试验结果的可靠性具有
54 实质性影响的问题；
- 55 • **清晰、简洁、一致且与实施随机对照临床试验的背景和环境相称**，认识到常规的临床实践和
56 缺乏效果可靠证据的干预措施均伴随风险；
- 57 • **具有前瞻性并促进健康干预措施和试验方法的创新**，包括对常规医疗保健数据、技术和设计
58 的适当使用；以及
- 59 • **在不同疾病领域、干预措施类型、研发阶段、试验设计、地域和时间中具有灵活性、广泛适用
60 性、可用性和持久性。**

61 本指南的目标是确立随机对照临床试验的关键原则：良好随机对照临床试验在其设计、分析以及伦理
62 和社会价值方面应具备哪些的特征，以及其中的原因。旨在让参与随机对照临床试验的人员能够自行
63 确定如何在其特定环境中设计和实施特定的随机对照临床试验。

64 本指南侧重于**随机对照试验**。大多数医疗干预措施对健康和疾病有轻度或中度的影响。然而，即使是
65 中度的健康改善对受益方而言也很重要，前提是不良反应不大幅抵消任何获益。为可靠地确定医疗干
66 预措施是否有任何适度的效应，要求研究设计中固有的任何中度偏倚或随机误差对于预期疗效而言较
67 小。这需要以下的结合：

- 68 • **预先不知道干预措施分配情况下的随机**：除进行比较的干预措施外，比较组之间所有方面均
69 尽可能相似，从而确保避免中度偏倚。因此，研究组之间健康结局的任何差异均由研究干预措
70 施的效应或偶然导致；以及
- 71 • **足够的样本量**：以确保避免中度随机误差（即偶然性）；

- 72 • **对结局的无偏倚评估**：即不受干预措施分配信息的影响；以及
- 73 • **意向性治疗分析**：根据受试者入组的干预措施比较结局，**而不强调数据衍生的亚组**。

74 本指南旨在支持在任何环境下、出于任何目的使用随机评估各种健康干预措施效果的所有试验中，参
75 与规划、实施、分析、解读、资助和监督的所有个人和组织机构。涉及范围包括，例如：

76 **任何设计**：包括比较两种或多种干预措施（其中的一种可能在常规实践的基础上不提供额外的积极干
77 预措施）；盲法或非盲法；并行、集群、交叉或其他设计。

78 **任何健康干预措施**：药物和生物疗法；医疗器械；外科手术；疫苗；营养措施；认知、行为和心理干
79 预；数字和公共卫生方法。

80 **任何目的**：旨在支持确定新型和现有干预措施的安全性和疗效；监管申报；卫生技术评估；公共卫生
81 策略。

82 **任何环境**：包括任何地理、经济或社会背景；任何环境，包括基于医院、初级保健或社区环境的随机
83 对照临床试验；或直接向受试者提供的随机对照临床试验。

84 **任何角色**：包括研究人员和临床医生；患者和公众团体（包括试验受试者）；监管机构和其他政府机
85 构；伦理委员会和机构审查委员会；资助者；试验申办方（学术界和制药行业）；健康干预行业以及监
86 管或提供稽查和质量保证职能的机构。

87 如何使用本指南

88 本文件提供了良好随机对照临床试验的**基本原则**。正在制定**补充术语表**，以解释本指南中常用的术
89 语。基本原则的**说明性示例**正在编制中，以帮助更好地理解如何在实践中使用本指南。

90 良好随机对照试验的原则

91 在本指南中，“良好”应被理解为：信息丰富、合乎伦理且高效。综合以下原则，体现精心设计、良好
92 运行和临床相关的试验特性。实现这些特性所必需的方法和途径会因试验的不同而存在或大或小的差
93 异，但其有效性是通用的。

94 1. 良好随机对照临床试验旨在为相关问题提供科学合理的答案

95 随机对照临床试验应该帮助解决健康干预措施疗效的重大不确定性。根据具体情况，可能需要试验结
96 果来确定是否继续研发或进一步评估干预措施；或直接用于为监管审批、临床指南和/或健康政策提供
97 信息。上述每种情况下，在随机对照临床试验结束时如果仍然存在任何不确定性，这些不确定性都应
98 该足够小，以致可以做出有意义的决定。

99 良好随机对照临床试验包括以下特征：

100 合适的试验人群

101 *关键信息*：合格标准应根据随机对照临床试验所要回答的问题量身定制。入选标准应用于定义与所评
102 估干预措施相关的人群，且不应过度限制。排除标准应侧重于确定与任何潜在获益相比参与试验会使
103 其处于过度风险的个体（例如，根据其病史或伴随用药），或其获益已充分确立的个体。应尽力包括
104 广泛且多样化的群体（例如具有适当的性别、年龄、种族和社会经济多样性），除非有强有力的医学
105 或科学理由不允许这样做。

106 *为什么这很重要*：入选合格标准可提高研究结果的相关性，并允许评估是否有充分的证据表明干预的
107 疗效（有利或不利）和/或干预措施或其实施的可接受性，在任何特定亚组中存在差异。通过纳入范围
108 广泛的受试者并记录其关键特征（如特定的遗传、人口统计或健康特征），将有可能评估这些群体之
109 间的干预疗效是否存在实质性差异。

110 相关性结局

111 *关键信息*：随机对照临床试验的结局需要与所研究的受试者和所解决的问题具有相关性。该结局应可
112 靠测量或评估研究旨在测量的项目（即对其预期用途的验证）。结局可包括广泛的评估类型，包括生
113 理测量指标、症状评分、患者报告的结局、功能状态、临床事件或医疗保健服务的使用情况。

114 *为什么这很重要*：试验结局应对干预措施的预期效果敏感、适合研究问题、具有适用性（可推广性）
115 且对相关人群有意义。结局的选择可能因之前了解程度的不同而存在差异（例如，首先评估对影像学
116 和实验室标志物的影响，之后再评估对临床结局的影响）。

117 严密的干预措施分配

118 *关键信息*：正确的随机需要在随机前制定不可预测的分配计划并且隐藏干预措施的分配情况。应无法
119 事先预测试验受试者个体或各集群（如集群随机对照临床试验中的医院或城市）可能分配到的研究干
120 预措施，这样研究者、参与的医疗保健提供者和潜在受试者无法知晓即将分配的干预措施。

121 *为什么这很重要*：正确的随机通过确保研究中被比较组在除被比较的干预措施之外的所有方面尽可能
122 相似，以进行同类比较并避免中度偏倚的发生。这意味着组间健康结局的后续差异要么出于偶然，要
123 么是研究干预措施的差异造成。在不会导致可预测干预措施分配的情况下，可使用分层或最小化等额

124 外措施降低干预组间的随机差异。在随机前缺乏足够的分配隐藏可导致选择偏倚（即，因为知道特定
125 受试者可能被分派的干预措施，影响将其纳入试验的决定）。

126 成比例、高效和可靠地捕获数据

127 *关键信息：*数据收集应侧重于评估和解读研究方案中规定的试验结果所需的信息，而不应过度收集。
128 数据收集方法的选择可能受到可得性、适用性和可用性等考虑因素的影响，并受到此类信息的充分
129 性、全面性、详细性和时效性的影响。

130 用于数据收集、存储、交换和访问的工具和方法应让随机对照临床试验能够按设计实施，支持隐私和
131 安全，并能够进行可靠和一致的分析。数字技术和常规医疗保健数据可为记录受试者及其健康状况的
132 相关信息（包括在进入研究、初始干预和随访期间以及研究后多年间的信息）提供替代或补充。

133 *为什么这很重要：*不成比例的数据收集浪费时间和资源，并对随机对照临床试验的目标造成损害。数
134 据收集方法的选择对试验的可靠性和可行性具有重要影响。使用数据标准有助于确保数据质量和数据
135 完整性。使用数字技术和常规医疗保健数据可提高所收集信息的相关性和完整性（例如减少失访数
136 量）。

137 足够的随机对照临床试验样本量

138 *关键信息：*随机对照临床试验的样本量应该足够大并应具有足够的统计效力，以有力地评估所需解决
139 的问题。

140 *为什么这很重要：*为可靠地检出或可靠地驳斥医疗干预措施的中度效果，除随机（以将中度偏倚降至
141 最低）之外，与干预措施效果的预期大小相比随机误差必须较小。保证避免中度随机误差的唯一方法
142 是研究足够大的样本数。获得适当大规模随机证据的主要技术之一是通过简化方法让随机对照临床试
143 验尽可能简单。然而，在某些情况下，对大量受试者进行随机是不合适或具有挑战性的，例如评估罕
144 见疾病干预措施的试验。对于此类试验，选择预期效应量较大的相关结局（如生理或成像生物标志
145 物）可能会有所帮助。或者，可能通过统计分析来降低随机误差（例如，与平均随访水平的分析或水
146 平平均变化的分析相比，对经基线值调整的连续结局进行分析通常会提高统计效力）。

147 对分配的试验干预措施的依从

148 *关键信息：*应尽力促进并鼓励对分配的干预措施的依从性。

149 *为什么这很重要：*如果分配到主动干预组的试验受试者未能按计划接受干预，或者分配到对照组（如
150 接受安慰剂或常规治疗）的试验受试者开始接受主动干预措施，则两个研究组间的对比度将会降低。
151 由此导致的结果是，评估干预措施间任何差异（有益或有害）的统计效力降低（并且更有可能得出干
152 预措施间不存在有意义差异的错误结论，而实际上存在组间差异）。

153 盲法和遮盲所分配的试验干预措施

154 *关键信息：*知道分配的试验干预措施可能会影响受试者、为受试者提供医疗保健服务或评估研究结局
155 的人员的行为，导致对干预措施的影响产生不可靠或错误的结论。遮盲（或采用盲法）受试者、研究
156 者、医疗保健提供者或评估指定干预措施结局的人员，有助预防此类问题。

157 *为什么这很重要：*在一些随机对照临床试验中，知道分配的干预措施可影响临床管理的性质和强度、
158 症状报告以及对功能状态或临床结局的评估（特别是评估并非如死亡这样的客观指标时）。可通过使

159 用安慰剂药物、模拟干预措施或通过确保负责评估受试者结局的人员或系统不知道治疗分配情况来避
160 免此类状况的发生。如果试验中对分配的干预措施采用盲法不可行或不可取，则后者尤为重要。

161 完整随访

162 *关键信息*：应在随机对照临床试验的整个持续时间内确定受试者的结果，无论试验受试者是继续接受
163 分配的干预措施还是停止接受分配的干预措施（例如，由于干预措施的感知或实际不良反应而停止接
164 受）。在某些情况下，还可能需要在试验结束后继续随访多年。

165 *为什么这很重要*：持续随访所有随机分组的受试者（即使有些人停止接受指定的干预措施）可保持随
166 机过程产生的同类比较。因此，应避免过早停止随访或随机后排除受试者，这可能引入系统偏倚，尤
167 其是一个干预组中排除的患者类型与另一干预组中排除的患者类型不同时。不完整的随访可能降低随
168 机对照临床试验的统计效力（即区分干预措施之间是否存在任何差异的能力），并可能低估干预措施
169 的真实效果（获益或危害）。

170 通过延长随访可检测到研究干预措施可能在初始随机比较后持续存在、或在初始随机比较后数月或数
171 年出现的有益或有害影响。

172 相关结局的确定

173 *关键信息*：在所有随机分组中，确定研究结局的过程应该相同。这包括评估的频率和强度。应特别注
174 意确保评估、明确和审定研究结局的人员不被干预措施的分配情况影响（即盲法和遮盲的结局评
175 估）。同样重要的是，在设计 and 操作用于获取、处理和合并信息源的方法（例如，定义受试者特征或
176 临床结局）时，应该确保不会访问各受试者的干预措施分配情况，也不会知道揭盲的试验结果。

177 *为什么这很重要*：如果用于评估、明确或分类结局的方法在分配的干预措施间存在差异，则研究结果
178 可能会在某个方向或其他方向偏倚，从而导致对干预措施的真实效果得出不恰当的结论。因此，无论
179 分配的干预措施如何，用于评估受试者所发生情况的方法都应该相同，对结局的发生或性质进行判断
180 的人员不应该知晓每位受试者所分配的干预措施（或其他信息，例如：实验室检测，使猜测分配情况
181 更容易）。

182 统计分析和报告

183 *关键信息*：应根据试验方案和预先指定的统计分析计划对试验结果进行分析，任何事后分析都应明确
184 加以确定。主要分析应遵循意向性治疗原则，这意味着无论受试者随后是否接受了部分预期干预或未
185 接受预期干预，并且无论随机后随访流程的完成度如何，均应根据受试者最初随机分配的干预组比较
186 结局。

187 应谨慎解读亚组分析结果，特别是如果未预先指定或存在多个亚组（无论是否预先指定）的情况下。
188 一般而言，用于分析随机对照临床试验中干预措施效果的各种预后因素都应在随机前进行记录（或收
189 集样本），不可更改。

190 *为什么这很重要*：高质量的统计分析对随机对照临床试验结果的可靠性至关重要。应预先指定分析，
191 这样分析就不会因知道随机对照临床试验结果而受到提示或产生偏倚。

192 根据最初分配的干预措施对所有受试者进行分析（“意向性治疗”分析）非常重要，因为即使是在正确
193 随机的试验中，随机后排除某些患者（例如不依从研究治疗的患者）也可能在无意中引入偏倚。

194 也可以报告额外的分析，例如，在描述特定副作用的频率时，仅记录在接受积极干预措施者中的发生
195 率可能是合理的，因为在评估较大影响时可能不需要严格的随机比较。然而，在评估感兴趣的主要结
196 局的 *中度*影响时，按“接受治疗”或“研究方案”分析可能会产生误导，而在判断分配的试验干预措施的
197 效果之间是否存在任何实际差异时，“意向性治疗”分析通常更为可信。

198 分析中偏倚的最重要来源之一是过度关注部分证据（即数据衍生的亚组分析）。这是因为不同的研究
199 受试者亚组之间明显的疗效差异常常只是偶然产生的。因此，亚组需要具有相关性、受限并应预先指
200 定。应避免按随机后特征确定的亚组结果分析，因为如果某些特征的记录值受到（或可能受到）试验
201 干预措施的影响，则按该特征定义的亚组内的比较可能存在偏倚。如果不谨慎解读亚组，则可导致患
202 者接受不适当的治疗（给予无效或有害的干预措施）或未能接受适当的治疗（没有给予有益于患者的
203 干预措施）。

204 监测有关安全性和疗效的新数据

205 *关键信息*：独立的数据监察委员会 (DMC) 为进行中的随机对照临床试验的安全性和疗效数据提供严
206 谨的评估。

207 *为什么这很重要*：参与了运行中随机对照临床试验的设计、实施和监督的所有人员，均应对新出现的
208 数据保持盲态直到研究结束后，以避免在结论中引入偏倚（例如，在偶然产生的结果看起来有利时提
209 早结束试验）。数据监察委员会应包括具备相关技能的成员，以分析和解读新出现的数据。数据监察
210 委员会可审查疗效和安全性数据，在有明确证据表明应更改研究方案或流程、或者终止试验的一个或
211 多个方面时，向随机对照临床试验的组织者提供建议。这可能是由于出现有利、有害或无效（继续试
212 验不太可能提供任何有意义的新信息）的证据。提供建议时，数据监察委员会应考虑随机对照临床试
213 验的非盲态分析结果和其他来源（包括其他试验发表的文章）的可用信息。有些试验可能不需要有数
214 据监察委员会（例如，如果众所周知干预措施具有最小的潜在危害，或是短期的试验且无论中期数据
215 如何都不会做出修改）。

216 2. 良好随机对照临床试验应尊重受试者的权利和福祉

217 所有参与随机对照临床试验的人员均有责任建立和维持合作伙伴组织机构、临床社区、受试者和广大
218 公众的信任。当随机对照临床试验的相关性、公平性、透明度不足且不尊重各参与方（尤其是参与试
219 验的人员，或其医疗将受到试验结果影响的人员）的权利、利益、关注点和价值观时，信任就会受到
220 损害。

221 与人们和社区合作

222 *关键信息*：相关社区的潜在受试者和/或成员为随机对照临床试验的设计、执行和解读做出有价值的贡
223 献。

224 *为什么这很重要*：患者和公众的参与可在下述方面发挥关键作用：细化优先研究问题；评估随机对照
225 临床试验的可接受性和可行性；选择与目标人群相关且有意义的结局；制定随机对照临床试验的设计
226 和流程；优化信息的性质和传递；以及鼓励对使用高效医疗干预措施的讨论。与人们和社区合作有可
227 能增加信任和信心，同时显著降低重要群体被排除在外、或当地人口或部门的需求被忽视或误解的风
228 险。

229 适当的受试者沟通

230 *关键信息*：在随机对照临床试验的所有阶段（之前、期间和之后），应与试验受试者分享相关且易于
231 理解的信息，谨慎平衡告知义务与信息饱和风险并考虑到临床背景。应以清晰的方式且适合目标受众
232 的语言和格式提供信息。

233 *为什么这很重要*：在试验期间向受试者及时提供相关信息有助于进行合乎伦理的研究，对受试者和试
234 验结果的质量都会带来益处。为潜在的或招募的试验受试者提供适当的信息至关重要，但提供过多或
235 过于详尽的细节可能会使潜在受试者不知所措、困惑或不安，从而不利于实现这一目标。应注意进行
236 有效的沟通和具有相关性的讨论。确切的方法可能会受到临床或其他问题的影响。

237 相关知情同意

238 *关键信息*：试验知情同意过程应向潜在试验受试者清楚地解释进行试验的原因、试图回答的问题、受
239 试者参与的内容以及参与的潜在获益和风险。为知情同意决定而提供信息的范围、性质和时间应以参
240 与随机对照临床试验所涉及的额外风险和付出的水平为指导，与同一个人在常规临床治疗或临床环境
241 中通常接受的风险进行比较。提供的信息应优先考虑受试者的需求和期望，而不是进行随机对照临床
242 试验的组织机构或个人的需求和期望。用于获得并维持持续的知情同意和进行交流的模式和方法，应
243 与其相关的随机对照临床试验有关。

244 *为什么这很重要*：有效的知情同意应为知情、自愿，而且是在有行为能力的情况下提供。但请注意，
245 对于某些试验和某些个别情况，可能不需要知情同意。在此情况下，试验风险应为最低，且参与不应
246 有额外负担。拟议的试验应通过与准受试者在试验外可能接受的常规治疗进行比较来确定研究背景。
247 应避免使用过长、法律或其他技术语言过多的知情同意文件。

248 修改知情同意

249 *关键信息*：受试者应可自由撤回或修改其知情同意，但应谨慎确定此类个人决定的本意。

250 *为什么这很重要*：术语“撤回”对不同的人可能有不同的含义，包括受试者希望停止接受研究干预措
251 施、停止参加面对面的研究访视（但或许愿意通过电话联系或可以从主治医师或常规健康数据系统中
252 收集有关其健康结局的信息）、不再检测或存储其生物样本、不再处理或共享他们的数据。如果未能
253 正确探询撤回的原因，将“撤回”有偏见地解读为完全退出研究，则可能不必要地在无意中丢失试验受
254 试者的全部或部分随访。

255 更改知情同意的影响

256 *关键信息*：个体受试者撤回对使用已收集的试验数据的知情同意的权利应与科学和伦理要求相平衡。

257 *为什么这很重要*：为展示或保持研究的完整性，将已收集的数据用于分析可能是适当的行为。应向试
258 验受试者及医疗受试者结果影响的人员保证，数据是有效的，未被无意、蓄意或恶意地修改。删除数
259 据可导致不可靠或不确定的结果，对继续参与试验的受试者以及未来患者的医疗都会产生伦理和临床
260 安全后果。

261 3. 良好随机对照临床试验具有协作性和透明性

262 组织机构间的协作

263 *关键信息*：非常重要的一点是，不同组织机构（包括资源丰富和资源匮乏环境，以及商业、学术界和医疗
264 保健部门）中个人间的互动，必须公平并尊重所有各方（包括试验受试者及其社区）的利益、关注点
265 和价值观。

266 *为什么这很重要*：协作工作共享想法和专业技能，可最大限度地利用资源并提高效率。

267 透明和信任

268 *关键信息*：临床试验应从一开始就在公开可用的试验数据库中注册。强烈鼓励公开其他试验信息（包
269 括试验方案）。完成随机对照临床试验后，应公开试验报告，应以清晰透明的方式阐述研究设计、方
270 法和结果。用专业和非专业读者均能理解和解读结果的格式提供此类报告可能会有所帮助。向受试者
271 和公众报告结果需要采用与向临床和科学界报告结果不同的方式。如果合乎伦理、可行且在科学上适
272 宜，应该在合适的时间启用数据共享。

273 *为什么这很重要*：医疗保健干预措施的透明度和知识共享有助于产生进一步的知识，建立和维持信
274 任，给予参与随机对照临床试验的人员和未参与的人员信心。交流试验结果（无论试验结果如何）对
275 指导未来的研究和减少不必要的重复工作（资源浪费）都至关重要。良好的交流还可以支持更广泛的
276 努力，促进潜在合作并增加随机对照临床试验的知情参与。

277

278 4. 良好随机对照临床试验的设计应在其实施环境中具有可行性

279 设置和环境

280 *关键信息*：随机对照临床试验的设计和应认识到其实施环境的特征并依此进行调整，包括社区的
281 健康需求、偏好以及其对临床试验的理解。这些特征可通过适当的患者和公众参与得以确认。

282 *为什么这很重要*：具有相关性且易于加入的随机对照临床试验更有可能招募足够数量的试验受试者。
283 相关社区中良好的患者与公众的参与以及传教有助于实施成功的招募和随后的结果采纳。

284 现有资源的使用

285 *关键信息*：应根据相关环境中可用的基础设施量身定制随机对照临床试验，以使其切实可行。这包括
286 优化现有资源和设施的利用，包括利用与常规医疗实践相关的各种专业知识、技能、专业标准和质量
287 监督机制。参与执行随机对照临床试验的所有人员均应在教育、培训或经验上具备执行其各自任务的
288 资格，但应该认识到，实施临床试验的许多方面与常规医疗一致，不需要额外的培训、流程或检查。

289 *为什么这很重要*：随机对照临床试验不应浪费员工和受试者的时间，也不应浪费介入治疗或其他医疗
290 用品、能源或环境资源的使用。对于常规系统中的优势和保障措施，如果没有谨慎的理由，不应对其
291 进行复制或更改。试验过程越接近常规实践（对于受试者和工作人员而言），就越有可能高效完成试
292 验，试验中所犯的误差也越少，进而提高试验质量。

293

294 5. 良好随机对照临床试验有效且高效地管理质量

295 为成功作策划并专注于重要问题

296 *关键信息*：应将良好的质量前瞻性融入随机对照临床试验的设计和实施的，而不是依赖于在问题发生后
297 回顾性探测问题（通常无法纠正）。

298 以清晰、简洁且可操作的试验方案描述随机对照临床试验，试验方案根据相关环境中的可用基础设施
299 量身定制，使其切实可行。

300 *为什么这很重要*：不要试图避免所有可能的问题，而是应该明确将对受试者的福祉和安全、或对试验
301 结果的决策产生有意义影响的关键问题。然后将重点放在最小化、减少和监控这些问题上。此类评估
302 应考虑到随机对照临床试验的背景，以及与常规医疗相比的额外或特殊之处。概括地说，需要考虑的
303 因素可归纳为四个标题：

- 304 • *与干预措施相关的因素*（例如，已知和潜在的不良反应；可能影响安全性的合并症或伴随用药；
305 实施干预措施的特殊要求）
- 306 • *回答研究目标需要但常规医疗不需要的评估相关的因素*（例如，额外的侵入性检查）
- 307 • *资源影响*（例如，需要专业影像或实验室检测；需要额外培训的不熟悉的或新的流程）
- 308 • *伦理影响*（例如，访问医疗记录，与制药公司、研究人员或监管机构共享健康信息）

309 然后可使用此评估过程指导制定减少错误的方法，例如标准操作流程、培训和试验监测。应优先考虑
310 可为随机对照临床试验增加科学或伦理价值的试验流程，避免不能增加这些价值或额外复杂性超过获
311 益的试验流程。

312 合理监测

313 监测的目的在于发现重要问题（严重偏离试验方案或可能破坏试验质量的非预期问题），提供进一步
314 提高质量的机会（例如通过修改试验方案和流程、培训和指导工作人员或向受试者提供信息）。任何
315 试验考核监测计划的性质和频率应与各种已确定的风险相称。

316 监管、稽核或视察的要求应对随机对照临床试验的科学和伦理特质以及目标敏感且与之相称，应认识
317 到设置不相关或不相称要求的机会成本，避免通过设置这些要求阻碍随机对照临床试验的活动。

318 *为什么这很重要*：合理考核监测应侧重会对试验受试者和结果的可靠性产生重大影响的问题（例如试
319 验招募、对分配的干预措施的依从性、盲态和随访的完整性）。它为纠正措施、支持员工以及实现改
320 进提供信息。重要的是不要将文件更多误认为是质量更高。过度考核监测和关注对试验质量无实质性
321 影响的细节会浪费资源并造成干扰。

322

323 6. 良好随机对照临床试验有适当的试验管治

324 *关键信息*：随机对照临床试验应接受充分的审查，以支持信息量大、合乎伦理且高效的研究的实施运
325 行，避免、纠正或减少问题。通过确保试验设计、实施和分析的决策不受过早获取有关新结果的揭盲
326 信息的影响来保护试验结果的完整性。

327 *为什么这很重要*: 有效和高效的管治有助于维持试验的科学和伦理完整性, 对适当的行动方针提出建
328 议。试验的管治和管理应建立在参与人员的多元化优势和能力之上。其构建应确保对试验的实施和对
329 可能出现的问题的有效回应采用合理一致的方式, 尤其是涉及多个组织机构参与时。

330 管治方式应在改进试验, 保护可能妨碍受试者和社区从有效干预措施中受益、或延长无效或危险干预
331 措施使用时间的行为的参与者间, 寻求平衡。应避免过长或过度的管治行为, 否则会增加不必要的成本,
332 阻碍试验设计的规模或时长, 或阻碍临床医生和受试者的参与。

333 试验管治机构成员应具备审查关键角色、责任和风险所需的专业知识。管治机构成员或组成部分是否
334 需要独立于试验申办方和管理组织, 应通过评估相互关系是否会对其的判断和建议产生重大影响进行
335 确定。

336

337 **7. 良好随机对照临床试验采用与临床安全性相称的方式**

338 **采用相称的方式**

339 *关键信息*: 随机对照临床试验不仅应考虑试验中个体受试者的安全, 还应考虑现在或将来接受干预措
340 施的其他方的安全。应结合干预措施的潜在获益以及临床情况考虑潜在的安全问题。

341 *为什么这很重要*: 所有健康干预措施, 包括常规实践中使用的干预措施, 都有可能导致不良作用。试
342 验中发生的所有不良健康事件并非都是由其中一项干预措施引起; 参与试验的所有个体都有可能遭受
343 与试验或所研究的干预措施无关的不良健康事件。许多试验特意研究患有疾病的个体 - 受试者的健康
344 状况越差, 任何不良健康事件的发生就越有可能与干预措施外的因素存在关联。

345 健康干预措施的安全性和获益可能存在不同的影响或频率, 可能存在不同的时间进程, 并且可能发生
346 在特定的群体中。例如, 干预措施(如化疗、手术)的任何实际或潜在的早期危害都应在任何潜在获
347 益(如症状、存活)的背景下加以考虑。还应该认识到, 对于许多干预措施, 其获益可能对单个患者
348 而言并不明显(永远不会观察到癌症、卒中或感染被阻止)。因此, (对个体受试者和总体受试者)
349 临床安全性的监测和评估应根据试验人群和干预措施的已知效果量身定制。上述方式可能会随着新信
350 息(例如来自相关人群的其他试验或临床研究)的出现而进行修改。

351 从正在进行和已完成的临床试验中获得的有关干预措施危害的信息, 可告知干预措施的使用方式和所
352 监测的安全性。基于对干预措施的了解和所涉及的人群, 通过调整方案以考虑在试验人群中可能发生
353 的事件, 不仅可以指定可能需要收集、快速进行安全性评估和向监管机构及其他机构快速报告的事
354 件, 同时也可以指定无需上述操作的事件。过度报告会分散对潜在的真实危险信号的注意力。

355 **管理随机对照临床试验中个体受试者的安全**

356 *关键信息*: 管理试验受试者的重要安全问题, 需要有适当的流程识别相关事件, 评价、干预和评估进
357 程和结局。在某些情况下, 如果可能的风险过高(与潜在收益相比)并且无法通过合理的临床监测策
358 略降低风险, 则可能需要将某类受试者从试验中排除。

359 *为什么这很重要*: 应根据在过往研究或使用中获知的干预措施效果, 以及预期试验人群的背景流行病
360 学和临床特征(例如试验人群的人口统计学、合并症和伴随干预措施)制定用于探测、调查和应对不
361 良健康事件的流程。

362 评估来自随机对照临床试验的安全信号

363 **关键信息：**随机对照临床试验可以公平测试，在分配接受健康干预措施的人群中观察到的信号是否明
364 显比对照组更为频繁。个别事件报告（单独报告）仅在事件罕见并且有很大概率与干预措施存在因果
365 关系的情况下才能提供有用的信息。

366 **为什么这很重要：**良好随机对照临床试验的设计和分析原则（参见第1项原则）适用于安全性和疗效
367 的评估。随机对照临床试验的巨大优势在于存在随机对照组，用于比较所有健康事件的发生率。因
368 此，有可能将与分配的干预措施存在因果影响的事件和作为受试者背景健康状况一部分的事件区分开
369 来。为探测干预措施对常见事件（通常代表大量试验事件数据）的中度危害，安全性评估应包括对随
370 机分配到干预组和随机分配到对照组的人员发生的事件（无论是否认为与干预措施相关）进行比较。
371 从公共卫生的角度来看，对常见结局的中度不良作用可能比对罕见结局的重大不良作用更为重要。

372 由于缺乏对接受治疗和未治疗受试者中事件发病率的比较，孤立的单一事件报告很少能提供信息。例
373 外情况是事件在参与试验的人群类型中罕见，但已知可能与特定干预措施存在显著关联（例如和药物
374 相关的过敏反应、骨髓衰竭和 Stevens-Johnson 综合征）。

375 至关重要的是，要在安全数据收集的性质与潜在价值之间做出平衡。应根据试验问题以及对背景健康
376 状况和正在研究的干预措施的现有了解程度，量身定制探测和记录临床事件的程度。探测和记录的方
377 式和细节程度也同样如此。因收集过多的事件细节（如叙述性描述）而使参与随机对照临床试验的人
378 员负担过重的风险是，它分散了对试验中影响个体最大的那些方面的注意力，并降低了可实现的规模
379 （因此，随机比较更有可能遗漏会在将来影响某些或所有个体使用干预措施的重要安全问题）。

380 通过独立的数据监察委员会，可对正在进行的随机对照临床试验中存在的潜在安全性问题进行随机比
381 较，结合新出现的疗效数据一起考虑，而不会让试验设计、实施或管治中涉及的任何其他人员过早揭
382 盲。因此，数据监察委员会可判断安全信息的相关性，而不会损害试验结果的完整性（这会为所有试
383 验受试者和未来患者的持续治疗提供信息）。

384 评估和回应潜在的外部安全信号

385 **关键信息：**在随机对照临床试验期间，可能会出现有关干预措施的可能的安全性和疗效信息。新信息
386 来源的示例包括特定药物或干预措施的文件更新（例如产品特性摘要或研究者手册），来自发表的科
387 学论文、科学会议的信息或来自外部各方的通信。应进行评估以确定新信息是否：

- 388 • 改变试验整体的风险-获益平衡；
- 389 • 改变标准治疗；
- 390 • 影响所有试验受试者或仅影响受试者的特定亚组；
- 391 • 引起对试验中或试验人群使用的其他疗法或流程的关注（例如药物相互作用）。

392 根据该评估的结果，必要的行动可能包括不改变试验、改变试验方案或其他试验流程（例如细化试验
393 合格标准或引入额外的安全血监测）、停止对特定个体的干预措施或需要暂时终止或永久终止随机对
394 照临床试验。应将任何重要的新信息和任何后续拟议行动通知数据监察委员会。

395 **为什么这很重要：**干预措施的安全性评估应考虑所有可用的信息来源并采取相称的行动。来自外部来
396 源的信息可能强于或弱于来自随机对照临床试验本身的证据，因此可能需要在新出现的获益信息的背
397 景下进行判断。因此，应向数据监察委员会（如果有的话）提供重要的新的安全信息，以便在更广
398 泛的随机对照临床试验数据背景下进行考虑。

399 传达新的安全信息

400 *关键信息*：提供新安全信息的时间和性质（无论是来自试验内部还是外部）应根据安全问题的性质和
401 所需采取的行动来确定。如果有个别报告涉及以前未发现、极有可能与干预措施相关的致命或危及生
402 命的问题，应迅速通知所有相关方。其他信息可以合并到定期报告（例如年度报告）中，并由数据监
403 察委员会进行评估，也可列入最终研究报告，将其置于有关干预措施的任何获益的背景信息中。应以
404 与可能需要采取的行动相称的格式和时间将报告分发给相关方（例如受试者、试验者和监管机构）。

405 *为什么这很重要*：向其他人提供安全更新的目的，是避免或尽量降低对本随机对照临床试验或其他随
406 机对照临床试验的受试者以及更广泛的患者群体或公众的潜在伤害。因此，报告应提供有用信息、及
407 时且可执行。过度、不相关或缺乏信息的报告（特别是个案）分散了人们对需要采取行动的报告的注
408 意力。通常更有帮助的做法是，制作和发送更全面的定期背景更新，以最大限度提供信息并保持对重
409 要安全问题的关注。