



良好随机临床试验指南

2023 年 11 月，版本 1.1

由良好临床试验协作组织 (Good Clinical Trials Collaborative) 制定

goodtrials.org

目录

1	简介	3
2	随机对照试验在改善健康方面的作用	3
3	指南的制定	3
4	目标	4
5	范围	4
6	如何使用本指南	4
7	良好随机对照试验的原则	5
8	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	5
9	合适的试验人群	5
10	严密的干预措施分配	5
11	足够的样本量	6
12	盲法和遮盲所分配的试验干预措施	6
13	对分配的试验干预措施的依从	6
14	完整随访	6
15	结局的相关性测量	7
16	成比例、高效和可靠地捕获数据	7
17	结局的确定	7
18	统计分析	8
19	评估干预措施的有益和有害影响	8
20	监查有关获益和危害的新信息	9
21	2. 良好随机对照临床试验应尊重受试者的权利和福祉	9
22	适当的受试者沟通	9
23	相关知情同意	10
24	更改知情同意	10
25	更改知情同意的影响	10
26	管理随机对照临床试验中个体受试者的安全	11
27	与干预相关的新信息的沟通	11
28	3. 良好随机对照临床试验具有协作性和透明性	11
29	与人们和社区合作	11
30	组织机构间的协作	12
31	透明度	12
32	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	12
33	设置和环境	12

34	现有资源的使用	12
35	5. 良好随机对照临床试验有效且高效地管理质量	13
36	称职的建议和决策	13
37	保护试验完整性	13
38	为成功做好规划并专注于重要问题	13
39	研究质量的监查、审计和检查	14
40	结论	14
41	指南的制定	15
42	致谢	15

43 简介

44 随机对照试验在改善健康方面的作用

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

46 大多数干预措施对中间特征（如生理或实验室测试）有很大影响，但对健康和疾病仅有少许影响。然
47 而，即使是少许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
48 确定健康干预措施是否有任何效应，要求研究设计中固有的任何偏倚或随机误差相对于预期的疗效都
49 很小。

50 但是，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
51 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
52 导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。此类问题会浪费资源、导
53 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。必须可以更容易地开展良
54 好的随机对照临床试验，以产生证据支持制定更好的干预措施并帮助指导未来的医疗护理。

55 指南的制定

56 制定指南的必要性显而易见，指南可促进随机对照临床试验在所有情况下的独特获益，重点关注随机
57 化的独特优势，并规定随机对照临床试验的基本原则，以便在任何情况下都能安全、合乎伦理地产生
58 可靠的结果。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
59 聚了广泛的个人和组织机构，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
60 施，并在其中发挥了作用。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
61 方，也包括提供质量保证、审计或视察职能的人员，研究机构、伦理学家、临床医生、受试者和社区
62 卫生工作者。其包括来自各行各业（产业界、学术界、政府、慈善机构、非政府组织、受试者和公众
63 团体）和不同环境（包括世界各地的高收入和低收入国家）的人员。

64 目标

65 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
66 和社会价值方面应具备哪些特征，以及其中的原因。本指南旨在让参与随机对照临床试验的人员（无
67 论以何种身份）能够自行确定如何在其特定环境中设计和实施随机对照临床试验。

68 新指南的制定具有以下特点：

- 69 • **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
70 实质性影响的问题；
- 71 • **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缺
72 乏效果可靠证据的干预措施均伴随风险；
- 73 • **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
74 的适当使用；以及
- 75 • 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
76 性、可用性和持久性**。

77 范围

78 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
79 与规划、实施、分析、监督、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：

- 80 • **任何设计**：包括比较两种或多种干预措施（其中的一种可能不提供超出常规实践的额外积极干
81 预措施）；盲法或非盲法；并行、集群、交叉或其他设计。
- 82 • **任何健康干预措施**：包括药物和生物疗法；医疗器械；外科手术；疫苗；营养措施；认知、行
83 为和心理干预；数字和公共卫生方法。
- 84 • **任何目的**：旨在支持对新型和现有干预措施的安全性和疗效进行可靠评估；监管申报；卫生技
85 术评估；公共卫生策略。
- 86 • **任何环境**：包括任何地理、经济或社会背景；任何背景，包括基于医院、初级保健或社区环境
87 的随机对照临床试验；或直接向受试者提供的随机对照临床试验。
- 88 • **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
89 政府机构；伦理委员会和机构审查委员会；资助者；试验申办方（如学术界和制药行业）；健
90 康干预行业以及监管或提供审计和质量保证职能的机构。

91 如何使用本指南

92 本文件提供了良好随机对照临床试验的**基本原则**。“应该”一词意味着某件事通常是正确的或明智的做
93 法，但绝对正确的情况情况却很少见。如何将这些原则应用于任何特定试验的细节都会存在差异，我
94 们无意僵化或不加批判地应用这些指南。

95 良好随机对照试验的原则

96 在本指南中，“良好”应被理解为：信息可靠、合乎伦理且高效。综合以下原则，体现精心设计、良好
97 运行和临床相关试验的必要特性。实现这些特性所需的方法和途径会因试验的不同而存在或大或小的
98 差异，但其有效性是通用的。

99 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

100 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
101 果来确定是否继续研发或进一步评估干预措施；或用于为监管审批、临床指南和/或健康政策提供信
102 息。上述情况下，在随机对照临床试验结束时如果仍然存在对具体问题的任何不确定性，这些不确定
103 性都应该足够小，以致可以做出有意义的决定。

104 这需要结合以下内容：

- 105 • **在不预先知道干预分配的情况下进行随机化：**因此，研究组之间健康结局的任何差异均由研
106 究干预措施的效应或偶然导致；
- 107 • **足够的样本量：**减少*随机误差*（即偶然性）对结果的影响；
- 108 • **对结局无偏倚评估：**即不受干预措施分配信息的影响；以及
- 109 • **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。**

110 良好随机对照临床试验应包括以下特征：

111 合适的试验人群

112 *关键信息：*资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。纳入标准不应有不必要的限
113 制。应尽力包括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
114 有充分的医学或科学理由不允许这样做。

115 排除标准应侧重于确定，与任何潜在获益相比，参与试验会使其处于过度风险的个体（例如，根据其
116 病史或伴随用药），或已经可靠地证明其获益的个体。

117 *为什么这很重要：*纳入资格标准可提高研究结果的相关性。它们有时可允许评估是否有充分的证据表
118 明，干预措施或其实施在任何特定亚组（如基于特定遗传、人口统计或健康特征）中的疗效（有益或
119 有害）和/或可接受性方面存在实质性差异，尽管检测该差异的统计效力可能有限。

120 严密的干预措施分配

121 *关键信息：*随机化需要在随机之前制定不可预测的分配计划，并应隐藏将哪些干预措施分配给特定参
122 与者。应无法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
123 配到的研究干预措施，这样研究者、参与的医疗保健提供者、其他相关工作人员和潜在受试者无法知
124 晓即将分配给他们的干预措施。

125 *为什么这很重要：*随机化允许进行同类比较，因此组间健康结局的后续差异（有益或有害）要么出于
126 偶然，要么是研究干预措施差异造成。可采用最小化法等措施来降低干预组之间的随机差异，但前
127 提是这些措施的实施方式可避免潜在参与者和招募参与者的人员能够预测在随机分配时将分配哪种干
128 预措施。在随机之前缺乏足够的分配隐藏可导致选择偏倚（即，因为知道特定受试者可能被分派的干
129 预措施，影响将其纳入试验的决定）。

130 足够的样本量

131 *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，以为其需解决的问题提
132 供可靠的答案。

133 *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效果，除随机（以将偏倚降至最低）之
134 外，与干预措施效果的预期大小相比，随机误差必须很小。将随机误差的影响降至最低的最佳方法是
135 研究足够多的样本（需要注意的是，相比于评估对死亡率等离散健康结局的影响的随机对照临床试
136 验，评估对实验室结果等连续变量的影响的随机对照试验需要更多的参与者，这在早期阶段的试验中
137 很常见）。

138 在某些情况下，对足够多的大量受试者进行随机是不合适或具有挑战性的，例如评估罕见疾病干预措
139 施的试验。对于此类试验，加入更广泛的合作来进行随机对照临床试验或选择预期效应量较大的临床
140 相关结局（如生理或成像生物标志物）可能会有所帮助。可能通过在预计干预效果最大的时候进行统
141 计分析（例如，与平均随访水平的分析或水平平均变化的分析相比，对经基线值调整的连续结局进行
142 分析通常会提高统计效力）或进行评估来降低随机误差的影响。

143 盲法和遮盲所分配的试验干预措施

144 *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
145 的人员的行为（在这些结局本质上是主观的情况下尤其如此）。可通过使用安慰剂药物、模拟干预措
146 施或通过确保负责评估受试者结果的人员或系统不知道治疗分配情况来避免此类状况的发生。

147 *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、
148 症状报告以及对功能状态或临床结局的评估。如果试验中对分配的干预措施采用盲法不可行或不可
149 取，则这一点尤为重要。对参与者、研究人员、医疗保健提供者或评估指定干预结局的人员进行遮盲
150 （或盲法）有助于防止此类问题的发生，使用与临床试验分开记录的信息（如常规临床数据库和疾病
151 登记）也是如此。这些考虑因素对于评估干预措施的有效性和安全性都很重要，包括与结局判定相关
152 的程序，以及考虑对个体健康事件是否由干预措施引起。

153 对分配的试验干预措施的依从

154 *关键信息*：应尽力促进并鼓励对分配的干预措施的依从性。

155 *为什么这很重要*：如果分配到积极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
156 接受安慰剂或常规治疗）的试验受试者开始接受积极干预措施，则两个研究组之间的对比度将会降
157 低。由此导致的结果是，评估干预措施间任何差异（有益或有害）的能力就会降低（并且更有可能得
158 出干预措施之间不存在有意义差异的错误结论，而实际上存在组间差异）。

159 完整随访

160 *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
161 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
162 受干预）。在某些情况下，还可能需要在报告主要分析后继续随访多年。

163 *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
164 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，在
165 一个干预组中排除的人员类型与另一干预组中排除的人员类型不同时尤其如此。不完整的随访可能降

166 低随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
167 措施的真实效果（获益或危害）。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
168 存在、或在初始随机比较后数月或数年出现的有益或有害影响。

169 结局测量具有相关性

170 *关键信息*：随机对照临床试验评估的结局需要与要解决的问题具有相关性。这可能包括生理测量指
171 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。评估方式应足够
172 可靠并可以解释（如在以往的试验中使用过或在相关背景下进行过验证）。

173 *为什么这很重要*：衡量随机干预后果的方法应该对干预措施的预期效果敏感、适合研究问题，并且大
174 体上应该对相关人群具有适用性且有意义。结局的选择可能因之前对干预效果的了解程度的不同而存
175 在差异（例如，早期试验可能评估对影像学 and 实验室标志物的影响，后期试验评估对临床结局的影
176 响）。很少有可能在单项随机对照临床试验中评估全部潜在结局，或这样做是不可取的。相反，应该
177 专注于为具体的、精心设计的问题提供强有力的答案。

178 成比例、高效和可靠地捕获数据

179 *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，而不应过度收集数
180 据。检测和记录信息（如参与者特征、伴随治疗、临床事件和实验室标志物）的程度以及检测和记录
181 信息的方法和详细程度，应根据每项随机对照临床试验量身定制。应考虑到回答试验问题所需的内容，
182 有关背景健康状况以及正在研究的干预措施的了解程度。影响数据收集方法的因素可能包括适用性、
183 可得性和可用性，以及此类信息是否具有足够的准确性、全面性、详细性和时效性。

184 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
185 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
186 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（如果
187 适用）。

188 *为什么这很重要*：数据收集的数量、性质和详细程度应与其潜在价值相平衡。不相称的数据收集会浪
189 费时间和资源。它给试验参与者和工作人员带来不必要的负担，分散了对参与者影响最大的试验方面
190 的注意力，并缩小了可用资源可实现的规模（参与者数量、随访持续时间）。在某些试验中，根据基
191 线特征选择、随机选择或在有限的时间点上对参与者子集的某些特征（如中间生物标志物）进行测量
192 可能是适合的。数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
193 保数据质量和数据完整性。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
194 （例如减少失访数量）。

195 结局的确定

196 *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
197 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所影响（即盲法和遮盲的结局评
198 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
199 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。

200 *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
201 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
202 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，那些对结局的发生或性质进行

203 判断的人员也不应该知晓每位受试者所分配的干预措施（或其他信息，如使猜测分配情况更容易的症
204 状或实验室检测）。

205 统计分析

206 *关键信息*：应根据试验方案和统计分析计划对试验结果进行分析，而试验方案和计划应在获取研究结
207 果之前制定。任何事后分析都应明确标明为事后分析。主要分析应遵循意向性治疗原则，这意味着无
208 论受试者随后是否接受了部分预期干预或未接受预期干预，并且无论随机后随访流程的完成度如何，
209 均应根据受试者最初随机分配的干预组比较结局。

210 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。
211 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
212 集样本），不可更改。

213 *为什么这很重要*：随机对照临床试验的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。
214 因此，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来是
215 有可能的。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
216 使是在正确随机的试验中，随机后从分析中排除某些患者（例如后来发现不符合资格标准、不遵守分
217 配的研究治疗或已被分配到对照组但开始积极干预治疗的患者）也可能在无意中引入偏倚。

218 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
219 率可能是合理的，因为在评估较大影响时可能不需要随机比较。然而，在评估治疗的中度影响时，
220 “接受治疗”分析或“按研究方案”分析可能会产生误导，而在判断分配的试验干预措施的效果之间是否
221 存在任何实际差异时，“意向性治疗”分析通常更为可信。

222 分析中出现偏倚的最重要原因之一是过度关注部分证据（例如，选择性地强调多个亚组中的一个亚组
223 的结果，或选择性地强调考虑数据后确定的亚组的结果）。不同的研究受试者亚组之间明显的疗效差
224 异常常只是偶然产生的。因此，亚组需要具有相关性、应预先指定并且限制数量。应避免分析由随机
225 化后观察到的特征确定的亚组中的结果，因为如果某些特征的记录值受到（或可能受到）试验干预措
226 施的影响，则按该特征定义的亚组内的比较可能存在偏倚。重要的是要谨慎解读特定亚组（如男性与
227 女性）的结果，并考虑这些结果是否与总体结果一致。在没有充分证据表明两组间的效果存在差异的
228 情况下，如果不谨慎解读，则可导致患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
229 受适当的治疗（没有给予有益于患者的干预措施）。

230 评估干预措施的有益和有害影响

231 *关键信息*：在进行随机对照临床试验过程中生成的数据可能会揭示有关干预效果的新信息，这些信息
232 足够明确，足以改变试验的进行方式和参与者的治疗方式，或者足够令人信服并改变试验内外对干预
233 措施的使用。应在更广泛的临床和健康背景下考虑干预措施的潜在危害和潜在获益。

234 *为什么这很重要*：试验中发生的所有健康事件并非都是由其中一项干预措施引起；参与试验的个体有
235 可能遭受与试验或所研究的干预措施无关的健康事件。（随机对照临床试验参与者的健康状况越差，
236 任何健康事件的发生就越有可能与干预措施以外的因素存在关联）

237 评估被分配接受健康干预措施的人群中出现的信号（如临床事件或实验室异常率）是否明显高于或低
238 于对照组，可以对干预的影响进行可靠的评估。它可以公平地评估哪些事件与分配的干预措施存在因
239 果影响，哪些事件是参与者背景健康状况的一部分。对于正在进行的随机对照临床试验，此类非盲法

240 比较应由独立于试验团队（或以其他方式充分隔离）的小组（如数据监查委员会）进行，以避免过早
241 向参与试验的人员揭盲新出现的结果。

242 相比之下，对于被（例如参与者或医生）认为由干预措施引起的个别事件的报告，其信息量要少得
243 多，原因是缺乏与对照组事件发生率的比较，以及存在固有的对因果关系判断的不准确性。例外情况
244 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（例如与药物相关的
245 过敏反应或骨髓衰竭）。

246 健康干预措施的有害和有益效应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
247 生在特定的群体中。有些干预措施（如手术、化疗）可能在短期内收效甚微甚至有害，但却能带来长
248 期获益。还应该认识到，许多干预措施的获益就个体而言，例如在预防有害结果（如中风或感染）的
249 情况下，可能并不明显。

250 监查有关获益和危害的新信息

251 *关键信息：*独立的数据监查委员会 (Data Monitoring Committee; DMC) 提供了一种有力的方法来评估
252 正运行中随机对照临床试验的安全性和疗效数据，包括对特定事件的频率进行非盲法比较，而不过早
253 地对参与试验设计、实施或监管的任何其他人揭盲。对于许多随机对照临床试验，尤其是早期阶段的
254 试验，可由内部人员履行数据监查委员会的职能，但相关人员仍应与试验团队充分隔离，以确保对结
255 果的认知不会引入偏倚（或偏倚看法）。有些试验可能不需要数据监查委员会（例如，如果试验是短
256 期的试验，并且无论中期数据如何都不会做出修改）。

257 *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，应该在得出研究
258 结论之前不知道中期结果，以避免在结果中引入偏倚（例如，在偶然产生的结果看起来有利或不利时
259 提早结束试验）。应仔细考虑任何中期分析的要求、时间安排和性质，以免面临基于有限数据过早做
260 出决策的风险。

261 数据监查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安全性和有效性数据。数据监查
262 委员会应在对随机干预组的非盲态情况下，审查新出现数据的分析。在有明确证据表明应更改研究方
263 案或流程，包括终止试验的一个或多个方面时，数据监查委员会应通知随机对照临床试验的组织者。
264 此类更改可能是由于出现有利、有害或无效（继续试验不太可能提供任何有意义的新信息）的证据。
265 提供建议时，数据监查委员会应考虑随机对照临床试验的非盲态分析结果和其他来源（包括其他试验
266 发表的文章）的可用信息。

267

268 2. 良好随机对照临床试验应尊重受试者的权利和福祉

269 符合伦理的临床试验将寻求重要问题具有科学有效性的答案与对所有相关人员（尤其是参与者）的适
270 当保护和尊重相结合。通过机构审查委员会 (Institutional Review Board; IRB)、研究伦理委员会
271 (Research Ethics Committee; REC) 或同等机构对新研究提案进行独立审查是一种重要的管理工具，
272 有助于确保采取适当的措施来保护参与者的权利和福祉。

273 适当的受试者沟通

274 *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
275 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
276 的语言和格式提供信息。

277 *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
278 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
279 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
280 有效的沟通和具有相关性的讨论。确切的方法可能会受到研究背景(包括临床、文化或其他方面的问题)
281 题)的影响。

282 相关知情同意

283 *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
284 试者参与的内容以及参与的潜在获益和风险。在知情同意过程之前和期间提供信息的范围、性质和时
285 间应以所涉及的额外风险和付出的水平为指导, 即在常规临床医疗护理情况下或在同一个人通常所接
286 受的医疗护理的情况下, 参与随机对照试验将涉及的额外风险和付出水平。提供的信息应优先考虑潜
287 在受试者的需求和期望, 而不是进行随机对照临床试验的组织机构或个人的需求和期望。同意信息应
288 通俗易懂且易于理解(例如, 在可读性方面), 避免使用法律或其他技术性语言, 并应尽可能简洁。
289 用于获得并维持持续的知情同意和进行交流的方法应与其相关的随机对照临床试验有关。

290 *为什么这很重要*: 如果在进入试验前知情、自愿且有能力提供同意, 则该同意有效。在某些情况下,
291 个体不可能给予知情同意(如婴儿或缺乏心智能力的个体), 或由于医疗情况的紧急性(如创伤或医
292 疗紧急情况), 潜在参与者做出知情同意是不切实际的。这种情况不应自动排除随机对照临床试验的
293 进行(这可能是提供有关如何最好地管理此类健康问题的可靠信息的唯一途径), 但应制定适当的保
294 障措施, 以维护参与个人的权利。对于某些试验和某些个别情况, 可能不需要明确的知情同意。在这
295 种情况下, 与潜在参与者在试验外可能接受的常规治疗相比, 参与试验的额外风险和负担应该最小。

296 更改知情同意

297 *关键信息*: 受试者应可自行终止或更改其知情同意, 而且不会因此影响所接受的常规医疗护理, 并且
298 研究人员应努力确定此类个人决定的本意。

299 *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
300 施、停止参加面对面的研究访视(但或许愿意研究人员与其联系, 或同意从其主治医生或常规健康数
301 据系统中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。
302 因此, 更明确的做法是避免使用该术语, 而是向参与者澄清他们希望参与的程度以及他们想要停止的
303 内容。如果不对这一问题进行适当探讨, 并将“撤回”有偏见地解释为完全退出研究, 则试验参与者可
304 能会不必要地、无意中失去全部或部分随访机会, 从而可能对试验结果的可靠性产生影响, 并可能错
305 过随机对照临床试验中与他们有关的方面(如参加研究访视或了解研究的进展和结果)。

306 更改知情同意的影响

307 *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。

308 *为什么这很重要*: 删除数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
309 医疗都会产生伦理和临床安全后果(例如, 可能会错过重要的安全信号)。为展示或保持研究的完整
310 性, 将已收集的数据用于分析可能是适当的行为。应向试验受试者及受医疗试验结果影响的人员保
311 证, 数据是有效的, 未被无意、蓄意或恶意地修改。

312 管理随机对照临床试验中个体受试者的安全

313 *关键信息*：与试验参与者安全相关的信息的检测和管理应根据试验人群和已知的干预效果量身定制。
314 上述方式可能会随着新信息（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。在某些
315 情况下，如果某些人群的健康可能面临的风险过高（与潜在收益相比）并且无法通过合理的临床策略
316 降低风险，则将其排除在试验之外可能是适当的。在某些盲法试验中，如果了解了某位受试者被分配
317 的干预措施可能会对该受试者的直接医疗管理产生重大影响。在这种情况下，可对治疗分配进行揭
318 盲，并立即向相关医疗小组披露。

319 *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
320 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、调查和应对个
321 体参与者不良健康事件的流程。如果在试验过程中出现新信息（例如来自其他研究的信息或试验数据
322 监查委员会提供的建议），则应审查并可能需要修改管理个体参与者安全的流程和程序（如修改评估
323 的性质和时间、为试验工作人员提供的培训、向参与者提供的信息或试验资格标准）。

324 与干预相关的新信息的沟通

325 *关键信息*：进行试验期间可能会出现对部分或所有参与者的干预效果产生重大影响的新信息（来自试
326 验内部或来自外部来源）。应将此信息告知参与监管、实施或参与临床试验的相关人员（例如，因为
327 新信息可能会影响他们对干预措施的理解，或因为他们需要采取某些行动）。这些沟通和报告应提供
328 有用信息、及时且可执行。

329 *为什么这很重要*：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
330 注意力。通常而言，最好制作并分发针对重要安全问题的情境化定期更新。此类报告还可提供给数
331 据监查委员会（供其在审议新出现的非盲法试验数据时参考）和监管机构（供其审议对其他试验参与
332 者以及更广泛的患者和公众群体的影响）。分发报告的格式和时间应与可能需要采取的行动和报告的
333 受众（如参与者、临床医生、监管机构）相称。

334

335 3. 良好随机对照临床试验具有协作性和透明性

336 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
337 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参与方（尤其是参与试验
338 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，信任就会受到损
339 害。

340 与人们和社区合作

341 *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贡
342 献。

343 *为什么这很重要*：患者和相关公众的参与可在下述方面发挥关键作用：细化及优先研究问题；评估随
344 机对照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
345 的设计和流程；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
346 作有可能增加信任和信心，同时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
347 风险。

348 组织机构间的协作

349 *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
350 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
351 和价值观。与合作伙伴合作，考虑随机对照临床试验的哪些特征对其质量至关重要，并支持适合环境
352 和背景的交付方法，可提高试验的弹性和效率。

353 *为什么这很重要*：协作工作可共享想法和专业技能，有助于避免方法不一致或优先事项存在明显差
354 异，并能最大限度地利用资源并提高效率。

355 透明度

356 *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
357 括试验方案其他试验文件）。完成随机对照临床试验后，应及时公开试验报告（通常在 12 个月内公
358 开），应以清晰透明的方式阐述研究设计、方法和结果。用专业和非专业读者均能理解和解读结果的
359 格式提供此类报告可能会有所帮助。向受试者和公众报告结果需要采用的方式应不同于向临床和科学
360 界报告结果的方式。如果合乎伦理、可行且在科学上适宜，应该在合适的时间启用数据共享。

361 *为什么这很重要*：医疗干预措施的透明度和知识共享有助于产生进一步的知识，建立和维持信任，给
362 予随机对照临床试验的参与和未参与的人员信心。及时交流试验结果（无论试验结果如何）对于指导
363 未来的研究、减少不必要的重复工作（资源浪费）以及使医疗护理能够以最新的证据基础为指导至关
364 重要。良好的交流还可以支持更广泛的工作，促进潜在合作并增加随机对照临床试验的知情参与。
365

366 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

367 确保试验设置切实可行并产生可靠、可操作的结果是一项重要的科学和道德义务。考虑拟议试验环境
368 中的背景和现有资源可以更好地为有效的试验设计提供信息。

369 设置和环境

370 *关键信息*：随机对照临床试验的设计和应认识到试验环境的特征，并根据这些特征加以调整。这
371 可能包括社区的健康需求和偏好、他们获得医疗保健的能力，以及他们对临床试验的理解，这些都是
372 通过与患者和公众的适当参与、意见征询和接触来确定的。

373 *为什么这很重要*：这些特征以及研究的性质和复杂性对于确定所涉及的伦理问题以及在该环境中开展
374 随机对照临床试验的问题、负担和获益至关重要。具有相关性且易于加入的随机对照临床试验更有可
375 能招募足够数量的试验受试者。相关社区中良好的患者与公众参与以及教育有助于实施成功的招募和
376 随后的结果采纳。

377 现有资源的使用

378 *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
379 优化利用现有资源和设施，包括利用与常规医疗实践相关的专业知识、技能、专业标准和质量监督机
380 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资格，
381 但应该认识到，实施临床试验的许多方面与常规医疗一致，因此可能不需要额外的培训、流程或检
382 查。

383 *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
384 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
385 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
386 验, 试验中所犯的误差也越少, 进而提高试验质量。

387

388 **5. 良好随机对照临床试验有效且高效地管理质量**

389 提供高质量的试验需要做出称职的决策并协调执行。良好的管治和试验质量管理可帮助实现这些功
390 能。

391 **称职的建议和决策**

392 *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
393 行, 避免、纠正或减少问题。

394 *为什么这很重要*: 有效和高效的管治 (例如, 通过试验指导委员会) 有助于维持试验的科学和伦理完
395 整性, 对适当的行动方针提出建议。其构建方式应能够有效应对可能出现的问题, 在涉及多个组织机
396 构参与时尤其如此, 并能够在整个试验中合理一致地执行。

397 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, 并应基于所涉及人员的不同优
398 势和能力。管治机构成员或组成部分是否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
399 否会对其判断和建议产生重大影响 (或被认为受到影响) 的风险进行确定。

400 管治方式应考虑相关活动的机会成本, 考虑这些活动在多大程度上会妨碍参与者和社区从有效干预措
401 施中受益, 或延长无效或危险干预措施的使用时间。应避免过长或过度的管治行为, 否则会增加不必
402 要的成本, 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。

403 **保护试验完整性**

404 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信息的影响, 从而保护试验结
405 果的完整性。

406 **为成功做好规划并专注于重要问题**

407 *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之中, 而不是依赖于在问题发
408 生后回顾性探测问题 (通常无法纠正)。以清晰、简洁且可操作的试验方案描述随机对照临床试验,
409 试验方案根据相关环境中的可用基础设施量身定制, 使其切实可行。

410 *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
411 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、减少和监查这些问题上。此类评估
412 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
413 因素可归纳为四个标题:

- 414 • *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;
415 实施干预措施的特殊要求)
- 416 • *常规医疗不需要但回答研究目标所需要的评估的相关因素* (例如, 额外的侵入性检查)
- 417 • *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)
- 418 • *伦理和隐私影响* (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)

419 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
420 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
421 益的试验流程。

422 研究质量的监查、审计和检查

423 *关键信息：*任何试验中监查、审计和检查活动的性质和频率应与任何已识别的研究质量的风险相称。

424 *为什么这很重要：*良好的试验监查、审计和检查活动可以识别重要问题（对研究方案的重大偏差，或
425 有可能破坏结果的可靠性或参与者权利和福祉保护的意外问题），并提供进一步提高质量的机会（例
426 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）。过度的监查、审计和检查
427 活动以及未能关注对试验质量产生重大影响的细节会浪费资源、造成干扰并降低员工积极性。

428 合理的监查应侧重于对试验受试者和结果的可靠性产生重大影响的问题（例如试验招募、对分配的干
429 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进提供信息。重要的是
430 是不要误认为文件越多，质量就越高。可采用的示例方法包括：对试验数据和绩效指标进行集中审查
431 （包括统计分析）以评估工作人员和研究中心的绩效，为试验工作人员提供面对面或虚拟支持和指导
432 （例如在征得受试者同意的情况下观察研究访视），以及到访临床试验研究中心和设施。

433 监管、审计或检查要求应与随机对照临床试验的科学和伦理质量及目标相称，并具有敏感性。这些要
434 求应认识到制定不相关或不相称要求的机会成本，并避免制定这些要求，以免妨碍开展或参与旨在解
435 决重要问题的良好随机对照临床试验。

436

437 结论

438 随机对照临床试验在产生所需证据以指导制定和实施改进健康的干预措施方面发挥着核心作用。在宣
439 传随机化的独特优势的同时，本指南也倡导能够可靠地回答问题的方法（当有效实施时）。

440 详细了解并遵守本指南的原则，将提高任何随机对照临床试验的科学和伦理质量。本指南承认，这些
441 原则在不同试验中的应用会存在差异。然而，基本目标保持不变，良好的试验将明智地应用所有原
442 则。本指南可作为一种工具，通过支持关键信息并解释其重要性，促进并证明在特定试验或环境中定
443 制应用这些原则的合理性。

444 重要的是要认识到实施本指南原则的障碍，并对其进行挑战。临床试验需要强大的系统和管理职能才
445 能取得成功，但同样的系统和管理职能可能无法促进（甚至会阻止）对良好的随机对照临床试验原则
446 的追求，从而损害个体和公众的健康和福祉。

447 如果本指南能够帮助临床试验界更有效地开发、资助、参与、运行、监管和利用良好的试验，则本指
448 南就是成功的。不过，本指南的作者欢迎根据使用经验提出修改或完善建议。

449 请将评论发送至 contact@goodtrials.org，以便良好临床试验协作组织在今后的工作中加以考虑。

450 指南的制定

451 良好临床试验协作组织秘书处

- 452 • Martin Landray | Senior Lead
- 453 • Nick Medhurst | Team Lead
- 454 • Charlie Rowley | Project Manager
- 455 • Nana Shimosako | Project Manager
- 456 • Alice Barney | Coordinator
- 457 • Aisha Mazhar | Officer
- 458 • Isabel Smith | Officer

459

460 特别感谢

- 461 • Christina Reith | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford

462

463 良好临床试验协作组织指导小组

- 464 • Rob Califf | formerly Verily Life Sciences and Google Health
- 465 • Mimi Darko | Food And Drugs Authority, Ghana
- 466 • Jim Elliott | UK Health Research Authority
- 467 • Jeremy Farrar | Wellcome Trust
- 468 • Ian Hudson | Bill & Melinda Gates Foundation
- 469 • Dorcas Kamuya | KEMRI-Wellcome Trust Research Programme
- 470 • Kathryn Maitland | KEMRI-Wellcome Trust Research Programme
- 471 • Vasee Moorthy | World Health Organization
- 472 • Amrit Ray | Biohaven Pharmaceuticals
- 473 • Nancy Roach | Fight Colorectal Cancer
- 474 • Soumya Swaminathan | World Health Organization
- 475 • Fergus Sweeney (Observer) | European Medicines Agency
- 476 • Janet Woodcock (Observer) | U.S. Food & Drug Administration

477

478 致谢

479 良好临床试验协作组织的工作得益于 Bill & Melinda Gates Foundation 和 Wellcome Trust 的慷慨
480 资助。

481 在感谢下列个人的贡献时，我们并不声称他们认可本指南，而是希望对他们为指南的制定而自愿贡献
482 的专业知识和时间表达谢意。

483

- 484 • John H. Alexander | Duke Clinical Research Institute, Duke University
- 485 • Susana Almeida | Medicines for Europe
- 486 • Frank E. Baiden | Department of Clinical Research, London School of Hygiene and Tropical
487 Medicine
- 488 • Sunita Sheel Bandewar | Vidhayak Trust; Health, Ethics and Law Institute of FMES
- 489 • Trishna Bharadia | Independent Patient Advocate
- 490 • Barbara E. Bierer | Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
- 491 • Anders Bjartell | Skåne University Hospital and Lund University
- 492 • Gillian Booth | University of Leeds
- 493 • Devi Leena Bose | International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)
- 494 • Louise Bowman | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford

- 495 • Marc Buyse | International Drug Development Institute (IDDI), Louvain-la-Neuve, Belgium
- 496 • Marina Cardozo Vasco, PhD | Flutter Innovation
- 497 • Nichapa Choengsamor | DSIL Global
- 498 • Adam Cohen | Leiden University Medical Centre
- 499 • Sarah Collen | European Association of Urology
- 500 • Rory Collins | Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit (CTSU), University of
- 501 Oxford
- 502 • Sabrina Comic-Savic | Trialspark
- 503 • Janet Darbyshire | University College London
- 504 • PJ Devereaux | McMaster University
- 505 • Martin Dreyling | LMU University Hospital, Department of Medicine III
- 506 • John Eikelboom | David Braley Cardiac Vascular and Stroke Research Institute, Hamilton Health
- 507 Sciences, McMaster University
- 508 • M. Khair ElZarrad (Observer) | CDER - U.S. Food & Drug Administration
- 509 • Ezekiel J. Emanuel | Department of Medical Ethics and Health Policy, Perelman School of
- 510 Medicine, University of Pennsylvania
- 511 • Jonathan Emberson | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 512 • Marcela Fajardo-Moser | ERA-EDTA
- 513 • Andrew J. Farmer | NIHR Health Technology Assessment Programme
- 514 • Barbara Farrell | UK Trial Managers' Network
- 515 • Dean A. Fergusson | Ottawa Hospital Research institute
- 516 • Morenike Oluwatoyin Folayan | Faculty of Health Science, Obafemi Awolowo University, Ile-Ife,
- 517 Nigeria
- 518 • Alan G Fraser | Cardiff University
- 519 • Janet Frost | Independent Adviser
- 520 • Christian Gisselbrecht | European Hematology Association
- 521 • Jennifer Harris | Association of the British Pharmaceutical Industry
- 522 • Richard Haynes | MRC Population Health Research Unit and Clinical Trial Service Unit, Nuffield
- 523 Department of Population Health, University of Oxford
- 524 • Chris Hayward | Peninsula Clinical Trials Unit, University of Plymouth
- 525 • J.M. den Heijer | Centre for Human Drug Research, Leiden
- 526 • Kaustubh Joag | Centre for Mental Health Law & Policy, ILS, Pune
- 527 • Pichet Kamolrungsantisuk | Medical Research Network for Social, Medical Research Foundation
- 528 Thailand
- 529 • Evelyne Kestelyn | Oxford University Clinical Research Unit (OUCRU)
- 530 • Patricia Kingori | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 531 • Carol Knott | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 532 • Denis Lacombe | European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- 533 • Trudie Lang | The Global Health Network, University of Oxford
- 534 • Roger J. Lewis | Berry Consultants, LLC, Austin, Texas
- 535 • Anne S Lindblad | formerly The Emmes Company LLC
- 536 • Amalee McCoy | Independent
- 537 • Maisie McKenzie | Patient and Public Involvement and Engagement Adviser
- 538 • Georgina McMasters | Independent Lay Adviser
- 539 • Ann Meeker-O'Connell | formerly Vertex Pharmaceuticals
- 540 • Usha Menon | MRC Clinical Trials Unit, Institute of Clinical Trials & Methodology, University
- 541 College London
- 542 • Janet Messer | Health Research Authority
- 543 • Hamid Moradi | Associate Clinical Professor
- 544 • Neetha Shagan Morar | HIV Prevention Research Unit, South African Medical Research Council
- 545 (HPRU, SAMRC)
- 546 • Briggs W. Morrison | Independent
- 547 • Henry Mwandumba | Malawi Liverpool Wellcome Clinical Research Programme
- 548 • Della Ogunleye | Independent Lay Adviser
- 549 • Martin O'Kane | MHRA

- 550 • Deepa Pandit | Centre for Mental Health Law and Policy, Indian Law Society, Pune
- 551 • Michael Parker | Ethox Centre, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 552 • Nicola Perrin | Independent
- 553 • Nittaya Phanuphak | Institute of HIV Research and Innovation (IHRI)
- 554 • Sheuli Porkess | Actaros
- 555 • Ian Roberts | LSHTM
- 556 • John Roberts | Independent Lay Adviser
- 557 • Sara Román Galdrán | European Hematology Association
- 558 • Michel Satya Naslavsky | Human Genome and Stem Cell Research Center, Biosciences
- 559 Institute, University of São Paulo
- 560 • Daniel I. Sessler | Michael Cudahy Professor & Chair, Department of Outcomes Research,
- 561 Cleveland Clinic
- 562 • Rachit Shah | Quicksand Design Studio Pvt. Ltd
- 563 • Joseph Skhosana | Independent
- 564 • Natalie Staplin | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 565 • Kannan Subramaniam Viatrix
- 566 • Jeremy Sugarman | Harvey M. Meyerhoff Professor of Bioethics and Medicine, Berman Institute
- 567 of Bioethics and School of Medicine, Johns Hopkins University
- 568 • Matthew R Sydes | MRC Clinical Trials Unit at UCL, Institute of Clinical Trials and Methodology
- 569 & BHF Data Science Centre with HDR UK
- 570 • Wojciech Szczeklik | Jagiellonian University Medical College, Krakow
- 571 • Pamela Tenaerts | Medable (formerly Clinical Trials Transformation Initiative)
- 572 • Shaun Treweek | Health Services Research Unit, University of Aberdeen
- 573 • Catherine Wandie | Matchboxology
- 574 • Christoph Wanner | European Renal Association-European Dialysis and Transplantation
- 575 Association
- 576 • Tanyaporn Wansom | Independent
- 577 • Nicholas J White | Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Faculty of Tropical
- 578 Medicine, Mahidol University, Bangkok
- 579 • Scott Williams | Independent
- 580 • Janet Wittes | WCG Statistics Collaborative