

# 药物临床试验随机分配指导原则

## （征求意见稿）

2021年9月

# 目 录

一、	概述 .....	1
二、	临床试验中常用的随机分配方法 .....	2
(一)	简单随机 .....	2
(二)	区组随机 .....	3
(三)	分层随机 .....	4
(四)	适应性随机.....	5
三、	临床试验中随机分配的实施和管理 .....	6
四、	其他考虑 .....	10
(一)	试验设计时的相关考虑 .....	10
(二)	随机分配实施中的注意事项.....	10
(三)	统计分析 .....	11
(四)	与监管机构的沟通 .....	12
五、	参考文献 .....	13
附录：	中英文词汇对照表 .....	14

# 1 药物临床试验随机分配指导原则

## 2 (征求意见稿)

3

### 4 一、 概述

5 药物临床试验的随机分配（亦称随机分组）是指参与临  
6 床试验的每位受试者的分组过程必须满足以下两点：一方面  
7 是不可预测性，指受试者、研究者以及参与试验的其他相关  
8 人员，均不应在随机分配实施前预先知晓治疗分配的相关信  
9 息。另一方面是机会均等，指在一定条件下（例如，在分层随  
10 机中的一些条件是指同一层内），每位受试者被分配到同一  
11 治疗组的概率相同。同时注意随机分配到不同治疗组的概率  
12 可以相同（平衡设计），也可以不同（非平衡设计）。

13 满足上述两个条件的随机分配过程可以使受试者的基  
14 线特征（包括已知和未知的因素）在治疗组间的分布趋于相  
15 似，以期达到组间基线均衡。

16 对随机对照临床试验而言，在受试者的选择和分配时，  
17 随机化与盲法结合有助于避免因受试者分配的可预测性而  
18 导致可能出现的偏倚；在试验数据的后续分析中，随机分配  
19 为定量评价药物的治疗效应提供了必要的统计推断基础。

20 随机分配表的产生、保存及释放应该有标准操作流程，  
21 实际操作中，需要严格按照随机分配结果执行方案中规定的  
22 治疗；如果随机分配过程没有得到规范执行甚至被破坏，有

23 可能对临床试验结果造成严重偏倚。

24 本指导原则主要阐述了临床试验中常用的随机分配方  
25 法、随机分配的实施等方面的内容，旨在为申办者及相关人  
26 员能够在临床试验中对随机分配进行正确地设计、实施提供  
27 指导性建议。本指导原则主要适用于以支持药品注册上市为  
28 目的的确证性临床试验，也可供以非注册为目的的临床试验  
29 参考。

## 30 二、 临床试验中常用的随机分配方法

31 随机分配方法包括简单随机、区组随机、分层随机以及  
32 适应性随机等。不同的随机分配方法具有不同的特点，申办  
33 者应根据各方面因素综合考虑选择合适的随机分配方法。本  
34 指导原则就临床试验中几种常用的随机分配方法加以阐述。

### 35 (一) 简单随机

36 简单随机又称完全随机，是指以特定概率将受试者分配  
37 到每个治疗组，分配给每个治疗组的概率可以相等（例如 1：  
38 1 分配给试验组和对照组）也可以不等（例如 2：1 分配给试  
39 验组和安慰剂组），保持不变或可能改变，但随机分配到各个  
40 治疗组的概率与基线协变量或受试者的治疗效果无关。

41 简单随机分配具有以下性质：① 各个受试者被分配到  
42 临床试验中各个治疗组的概率分布是相同的；② 对每一位  
43 受试者进行独立的随机分配。因此，简单随机分配只与样本  
44 量和分配比例有关，它的优点是操作简单、易于实施，能最

45 大限度地保持随机分配的不可预测性。

46 简单随机分配的缺点是在各个时间段内入组的受试者  
47 其随机分配比例往往是不同的，而大多数临床试验是按时间  
48 顺序招募的受试者，如果某个基线协变量为预后因素，且该  
49 变量在不同时间段入组的受试者间差异较大（例如呼吸道发  
50 病的基线症状在冬季要比夏季往往更严重），采用简单随机  
51 分配则可能导致该基线协变量在入组受试者中的组间分布  
52 不均衡（例如试验组在冬季入组的病例更多一些，造成试验  
53 组的基线症状平均水平更严重一些），从而影响组间疗效比  
54 较的评估。

## 55 (二) 区组随机

56 区组随机是指将受试者在每个区组内进行随机分配的  
57 过程,区组长度（区组内计划入组的受试者数）可以相同也可  
58 以不同。需注意区组的大小要适当，一方面，区组长度应大  
59 于治疗组数，但太大易造成组间分配不均衡；另一方面，区  
60 组长度太小则易造成同一区组内受试者分组的可预测性，例  
61 如双盲试验中当有受试者因不良事件而紧急破盲后，同一区  
62 组的剩余受试者的组别有较大可能被猜到；对于开放的临床  
63 试验，同一区组最后一位入组受试者的组别可以轻易在入组  
64 前获知。因此研究者及相关人员应对区组长度保持盲态并且  
65 可以采取在同一研究中设置多个区组长度以尽可能减少分  
66 组的可预测性，这在开放的临床试验中尤为重要。

67 与简单随机相比，区组随机可以使同一时间段同一区组  
68 内的受试者在各治疗组间的分配比例符合预设要求。当受试  
69 者特征可能随入组时间变化时，且完成所有受试者入组所需  
70 的时间较长，区组随机分配有助于减少季节、疾病流行等客  
71 观因素对疗效评价的影响，也可减少因方案修订（例如入选  
72 标准的修订）所造成的组间受试者比例失衡。

73 当随机分配结束时，如果某区组实际入组的受试者小于  
74 该区组长度，则称该区组为碎片区组。如果碎片区组的数量  
75 较多，可能破坏随机分配比例和基线均衡性，应尽可能减少  
76 或避免碎片区组。

### 77 (三) 分层随机

78 如果药物的治疗效应受到一些基线特征（例如受试者的  
79 病理诊断、年龄、性别、疾病的严重程度、生物标记物等）  
80 的影响时，可按这些特征先进行分层，然后在每层内再进行  
81 随机分配（即总的随机分配将通过对所有分层的随机来实  
82 现），以保持层内的组间均衡性。在分层基础上如果再对各层  
83 内实施区组随机分配，则该随机分配被称为分层区组随机。  
84 如果分层随机分配所构成的各个层内的样本量不能事先确  
85 定，建议采用分层区组随机（即在每个层内采用随机区组分  
86 配）。

87 分层随机分配的优点在于它能确保由分层因素所构成  
88 的各个层内的受试者都是随机分配到各个治疗组的，从而保

89 证分层因素在组间的均衡性。在每个层内的所有非分层因素  
90 的协变量在各个治疗组之间也倾向于均衡。

91 如果分层因素较多，当随机分配结束时，可能会导致某  
92 些层上的受试者均在一个组别中，从而影响统计分析结果；  
93 另外，过多的分层因素可能造成其他因素在治疗组间的不均  
94 衡，因此申办者应就分层因素的选择提供依据以表明分层因  
95 素选择的合理性，应注意避免选择并不重要的分层因素而忽  
96 略其他重要因素从而影响试验结果的情形。当使用分层随机  
97 分配时，应当在统计分析时对分层因素加以考虑。

#### 98 (四) 适应性随机

99 适应性随机又称为动态随机，是指根据前面受试者的信  
100 息来调整当前受试者被分配到不同治疗组概率的随机分配  
101 过程。与上述随机分配方法不同的是，适应性随机分配对当  
102 前受试者的随机分配需要基于已随机化受试者的信息。适应  
103 性随机包括协变量适应性随机分配、应答适应性随机分配等。

104 适应性随机分配通常需要复杂的编程来实现算法，而不  
105 是固定的随机分配列表。当使用适应性随机分配时，常需要  
106 使用适当的统计分析方法，才不会增加 I 类错误率。申办者  
107 应谨慎使用适应性随机，若采用，应说明采用适应性随机的  
108 合理性，统计分析建议采用随机检验，申办者应对随机过程  
109 和程序进行存档。

##### 110 1. 协变量适应性随机

111 协变量适应性随机分配是指受试者的分配，部分或者完  
112 全取决于其自身的基线特征以及之前所纳入的受试者的基  
113 线特征。常见的协变量适应性随机分配是最小化法，即在每  
114 次确定新的受试者的治疗分配概率时，最小化治疗组间的协  
115 变量差异。

116 与分层随机分配相比，协变量适应性随机分配能均衡更  
117 多的协变量，但过多的协变量可能导致随机分配的变异减少，  
118 当样本量较小时，可预测性将明显增加，随机分配被破盲的  
119 风险增大。对于小样本临床试验应谨慎使用协变量适应性随  
120 机分配，并严格控制参与适应性随机分配的协变量个数。另  
121 外，在了解受试者的相关协变量信息之前，协变量适应性随  
122 机分配无法对受试者进行随机分组；而分层随机分配的整个  
123 随机分配列表可以预先生成，有助于预先包装处理。

## 124 2. 应答适应性随机

125 应答适应性随机是指新纳入的受试者的分配概率根据  
126 已入组受试者的结局而改变，适合能较快确定临床结局的试  
127 验。常见的应答适应性随机的技术是“赢者博弈规则”。

128 应答适应性随机分配是存在争议的，一些研究者认为，  
129 对不能得出结论的期中分析结果不能被用于改变正在进行  
130 的试验的随机分配；同时现有的用于应答适应性随机分配的  
131 统计分析方法，都基于一些难以验证的假设。

## 132 三、 临床试验中随机分配的实施和管理



133 为了确保临床试验的完整性，随机分配的方法和过程中  
134 必要的细节（例如随机分配比例、分层因素等要素），设盲方  
135 式（双盲、单盲或者开放标签）和盲态维护方式（例如紧急  
136 破盲流程以及破盲受试者后续的处理和评价，锁库后揭盲步  
137 骤，研究过程中可以接触揭盲信息的人员管理等）应在方案  
138 中阐明，但对容易猜测分组的随机分配的细节（例如种子数、  
139 区组长度等）不应包含在试验方案中。对于单盲或开放试验，  
140 需在方案中提供合理的依据和解释，并描述为减少偏倚所采  
141 取的措施。此外，应由专业人员根据临床研究方案设定随机  
142 分配参数配置文件，并在此文件中给出随机分配实现的必要  
143 细节（例如：随机分配方法、随机分配比例、分层随机中的  
144 分层因素以及区组随机中的区组大小等）。如果使用区组随  
145 机分配，应在随机分配参数配置文件中规定区组大小，不应  
146 在方案中描述区组的大小，参与试验的相关人员不应知晓区  
147 组大小。

148 正确实施随机分配和设盲是避免临床研究产生偏倚的  
149 重要保障，所以通常要建立一套标准操作流程（SOP）来指  
150 导随机分配的实施和盲态的管理。在临床试验的具体实施中，  
151 对随机分配的实现主要是通过随机分配列表和随机分配系  
152 统（通常为交互式应答系统）。

153 临床试验的随机分配列表记录了受试者随机分配的治  
154 疗组，在临床试验中，随机分配列表应该是一份独立的文件，

155 需由具备相关专业知识的人员在临床试验开始前，根据临床  
156 研究方案和专业人员提供的随机分配参数配置文件来生成。  
157 随机分配列表的生成需满足可重现性且唯一的要求。为了保  
158 持试验的完整性并避免随机分配过程中产生偏倚，正式随机  
159 分配列表的生成（包括开放标签）通常须由第三方外包公司  
160 的专业人员或申办者防火墙内专业人员来完成，防火墙内专  
161 业人员须与项目保证完全独立，同时建议申办者有合理的组  
162 织架构和流程确保防火墙内专业人员的独立性。正式随机分  
163 配列表、随机种子数应在对应的严格限定权限的电子系统中  
164 存档，在整个临床试验过程中严格保密和封存。在临床操作  
165 中，研究者应严格遵循随机分配系统的安排，任何偏离都应  
166 该如实记录，以待锁库前进行评估。值得注意的是适应性随  
167 机分配中的随机分配列表仅仅起到遮蔽作用，真正的随机分  
168 配是由随机分配系统根据已入组的受试者信息产生的。

169 随机分配系统是根据随机分配列表在研究过程中进行  
170 随机分组的关键性系统工具。在关键性研究中使用的随机分  
171 配系统应经过系统验证。对于采用随机分配的注册研究，申  
172 办者有责任确保在研究结束后，可以通过随机分配列表与随  
173 机分配系统对随机分配过程进行重现。适应性随机需通过与  
174 选用随机分配方法匹配的计算机程序与随机分配系统来实  
175 现。适应性随机分配中包含的适应性随机调整的元素，也应  
176 由第三方外包公司的专业人员或者申办者防火墙内专业人

177 员来完成随机种子的选择，并进行存档，在整个临床试验过  
178 程中严格保密。申办者应确保适应性随机化过程的可重现。

179 为了保证随机分配系统可以按预定的随机分配方法进  
180 行分组，在临床研究开始前，建议参与临床试验的相关人员  
181 使用测试用随机分配列表或测试用适应性随机程序进行该  
182 系统的用户验收测试（UAT）。

183 对于开放临床试验，为避免偏倚的产生，不应在数据锁  
184 库前根据实际分组进行疗效分析。

185 在盲态研究中，除上述章节中描述的受试者随机分配列  
186 表外,另外还需有一份单独的药物编码随机表以进行研究药  
187 物的编盲。研究药品需按照方案规定的方法和说明进行包装。  
188 药物编码随机表的生成和维护、药物随机分配系统的建立和  
189 测试可遵循前述章节同样的方式。同时由于在盲态研究中还  
190 需对研究药物进行编盲，为避免在盲态研究药物的供应管理  
191 过程中出现对临床研究参与人员的破盲，申办者应在 SOP 中  
192 制定相关流程规范并详细规定所使用的药物标签格式、参与  
193 贴药物标签的生产人员组成、药物标签的管理存档、研究中  
194 心药物供应和补充的规则等。

195 在临床试验过程中，如需进行揭盲分析（例如阶段性疗  
196 效或安全性分析、期中分析等），建议在临床试验方案中规定  
197 进行揭盲分析的人员和流程，并对如何管理揭盲后信息进行  
198 说明。同时，对于临床试验中任何的揭盲行为（包括临床研

199 究过程中的揭盲，和临床研究结束后的正式揭盲）均应保留  
200 相应的记录并存档。记录应包括但不限于揭盲原因、揭盲数  
201 据内容、揭盲人员、揭盲申请批准记录等。

202 研究结束后，申办者需将上述随机分配列表生成和管理  
203 的相关记录文档、药物编码生成和管理的相关记录文档、揭  
204 盲相关记录文档归档以备监管机构审核。根据 ICH E3 的要  
205 求，在临床研究报告附件中应递交随机方案和编号（包含受  
206 试者编号、随机编号、分配的治疗组别等）。

#### 207 四、 其他考虑

##### 208 （一） 试验设计时的相关考虑

209 申办者应综合各方面的因素，合理选择随机分配方法，  
210 需要考虑的因素包括但不限于：是否为较好实现整体平衡的  
211 随机分配方法，研究是否存在季节性，分层因素的选择是否  
212 合适以及分配比例等。

213 在试验设计时，申办者应决定随机分配形式，即采用中  
214 央随机还是局部随机，并在随机化方案中明确其合理性。中  
215 央随机是指所有研究中心利用同一随机编码表进行随机化；  
216 局部随机是对每个研究中心（医院）单独进行随机化（相当  
217 于把研究中心作为第一分层因素的分层随机）。当中心较多  
218 或试验为开放试验时，不建议采用局部随机。

##### 219 （二） 随机分配实施中的注意事项

220 在随机分配实施过程中应确保受试者使用正确的研究

221 药物，随机分配实施中需要注意的事项包括但不限于：随机  
222 分配实现的方法与事先指定的方法应一致；随机分配算法的  
223 正确性；对于分层随机分配，研究人员在招募时应确保提供  
224 正确的分层信息；执行随机分配的相关人员应注意正确处理  
225 分配信息。随机分配实施的说明文件应尽可能的预测可能的  
226 人为错误类型并提前制定可以减少其发生频率的措施。建议  
227 在试验开始之前检查随机分配的详细信息，审查最终的随机  
228 编码，并通过测试模拟受试者入组预防随机化实施错误。

229 值得注意的是，随机分配错误有时可能直到试验结束才  
230 发现，建议在临床试验的各个阶段仔细监测随机分配过程。  
231 对于适应性随机分配，由于受试者的分配与前面已经入组受  
232 试者的相关信息，所以应该仔细核对受试者分配时的相关信  
233 息。

234 申办者在试验过程中会持续收集数据，对于申办者产生  
235 随机分配列表或申办者保存随机分配列表的情况，应成立相  
236 应随机化文件防火墙，严禁申办者在试验过程中利用随机分  
237 配列表对数据进行分组分析。

### 238 (三) 统计分析

239 统计分析模型往往与所采用的随机分配方法有关，例如  
240 采用分层随机分配时，模型中应考虑分层因素。当申办者不  
241 能确定所采用的统计分析模型是否适合该研究所采用的随  
242 机分配方法时，应考虑采用稳健的统计分析方法进行统计分

243 析。

#### 244 (四) 与监管机构的沟通

245 当申办者与监管机构沟通关键性临床研究方案时，鼓励  
246 申办者就临床试验设计中随机分配的关键问题与监管机构  
247 进行沟通，沟通的内容包括但不限于随机分配方法选择的合  
248 理性、盲态保持、期中分析、I类错误控制等方面。

249 当申办者计划采用适应性随机分配时，鼓励在沟通方案  
250 时与监管机构就适应性随机分配相关内容进行沟通。进行沟  
251 通前，申办者应向监管机构预先提供试验方案等相关资料。

252 在试验过程中，当随机分配发生重大变更时应与监管机  
253 构进行讨论，以确保这些变更符合法规要求并提供变更的充  
254 分依据。同样，在随机分配执行过程中遇到系统性问题时，  
255 应充分评估随机分配问题对试验可能造成的影响。

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286

## 五、 参考文献

[1] Rosenberger WF, Lachin JM. Randomization in Clinical Trials. Second Edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.,2016.

[2] Simon R, Simon NR. Using randomization tests to preserve type I error with response adaptive and covariate adaptive randomization. *Statistics & Probability Letters*, 2011, 81(7):767-772.

[3] Downs M, Tucker K, Christ-Schmidt H, et al. Some practical problems in implementing randomization. *Clinical Trials*, 2010, 7(3):235.

[4] Therneau TM. How many stratification factors are "too many" to use in a randomization plan? *Controlled Clinical Trials*, 1993, 14(2):98-108.

[5] ICH. E3: Structure and Content of Clinical Study Reports. 1995.

287

## 附录：中英文词汇对照表

288

### 中英文词汇对照表

---

中文	英文
简单随机	Simple Randomization
完全随机	Complete Randomization
区组随机	Block Randomization
分层区组随机	Stratified Block Randomization
适应性随机	Adaptive Randomization
协变量适应性随机分配	Covariate Adaptive Randomization
应答适应性随机分配	Response Adaptive Randomization
赢者博弈规则	Play-the-Winner, PW
随机检验	Randomization Tests
随机分配参数配置文件	Randomization Requirement Specification

---

289