

# 药物临床试验随机分配指导原则 (试行)

2021 年 12 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.....	5
(四) 适应性随机.....	6
1.协变量适应性随机.....	6
2.应答适应性随机.....	7
三、临床试验中随机分配的实施和管理.....	8
四、其他考虑.....	11
(一) 试验设计时的相关考虑.....	11
(二) 随机分配实施中的注意事项.....	12
(三) 统计分析.....	12
(四) 与监管机构的沟通.....	13
五、参考文献.....	13
附录：中英文词汇对照表.....	15

# 药物临床试验随机分配指导原则

## (试行)

### 一、概述

药物临床试验的随机分配（亦称随机分组）是指参与临床试验的每位受试者的分组过程必须满足以下两点：一方面是不可预测性，指受试者、研究者以及参与试验的其他相关人员，均不应在随机分配实施前预先知晓或预测到治疗分配的相关信息。另一方面是机会均等，指在一定条件下（例如，在分层随机中的一些条件是指同一层内），每位受试者被分配到同一治疗组的概率相等。同时注意，随机分配到不同治疗组的概率可以相等（平衡设计），也可以不等（非平衡设计）。

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

对于采用随机分配的临床试验而言，在试验数据的后续分析中，随机分配是疗效归因的准确性和可靠性的保障，为定量评价药物的治疗效应提供了必要的统计推断基础。与盲法结合，在受试者的选择和分配时，随机化有助于避免因受试者分配的可预测性而导致潜在的偏倚。

随机分配表的生成、保存、使用及释放应有标准操作流程（SOP），实际操作中，需严格按照既定的随机分配结果执

行随机化流程；如果随机分配过程没有得到规范执行甚至被破坏，将造成临床试验结果的严重偏倚。

本指导原则主要阐述了临床试验中常用的随机分配方法、随机分配的实施等方面的内容，旨在为申办者及相关人员能够在临床试验中对随机分配进行正确地设计和实施提供指导性建议。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参考。本指导原则仅代表当前的观点和认识，随着研究和认识的深入将予以修订完善。

## 二、临床试验中常用的随机分配方法

随机分配方法包括简单随机、区组随机、分层随机及适应性随机等。不同的随机分配方法具有不同的特点，申办者应根据各方面因素综合考虑选择合适的随机分配方法。本章节就临床试验中几种常用的随机分配方法加以阐述。

### （一）简单随机

简单随机又称完全随机，是指以特定概率将受试者分配到每个治疗组，分配到每个治疗组的概率可以相等（例如，1:1 分配给试验组和对照组），也可以不等（例如，2:1 分配给试验组和对照组），受试者随机分配到各个治疗组的概率与受试者的基线特征或预期结局等因素无关。

简单随机分配具有以下性质：①对每位受试者进行独立的随机分配；②每位受试者被分配到同一治疗组的概率相等。

因此，简单随机分配只与样本量和分配比例有关。其优点是操作简单、易于实施，能最大限度地保持随机分配的不可预测性。

简单随机分配的缺点是，在各个时间段内入组受试者的实际分配比例有可能不同，大多数临床试验是按时间顺序招募的受试者，如果某个基线协变量为预后因素，且该协变量在不同时间段入组的受试者间差异较大，采用简单随机分配则可能导致该基线协变量在组间分布不均衡，从而引入偏倚。例如，呼吸道疾病的基线症状在冬季往往比夏季更严重，采用简单随机分配的实际分配结果可能是，在冬季入组的患者试验组多，夏季入组的患者对照组多，从而造成组间基线症状不均衡，进而影响疗效评估。另外，当试验样本量较少或基于期中分析提前终止试验时，简单随机分配可能造成实际分配比例明显偏离预先设定。

## （二）区组随机

区组随机是指将受试者在每个区组内进行随机分配的过程。区组长度（区组内计划入组的受试者数）可以相等，也可以不等，关键是区组长度需保持盲态，不应在研究方案中描述区组长度，除设定随机参数配置文件的人员外，受试者、研究者以及参与试验的其他相关人员均不应知晓区组长度。若区组长度的盲态保持遭到破坏将对试验造成严重偏倚最终影响疗效评估。例如，非盲试验中，若研究者事先知晓

区组长长度，同一区组最后一位入组受试者的组别可在入组前获知，从而导致研究者在入组受试者时的选择偏倚；双盲试验中，当有受试者因严重不良事件而紧急破盲后，同一区组剩余受试者的组别有较大可能被推理出。

当随机分配结束时，如果某区组实际入组的受试者例数小于该区组长长度，则称该区组为碎片区组。如果一个研究中的碎片区组数量较多，可能影响随机分配比例和组间基线均衡性。因此，应尽可能减少或避免碎片区组。

区组长长度要适中，太长易因碎片区组导致组间分配不均衡；太短则易造成同一区组内受试者分组的可预测性。为减少可预测性，可考虑采用多个区组长长度并随机设置，或采用其他预测性更小的随机分配方法。

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

需注意，理论上简单随机和区组随机可以有效地保障各种已知的和未知的基线特征在组间的均衡性，但仍然有一定的可能性观察到个别基线因素在组间分布不均衡。因此为了预防可能出现重要基线因素在组间分布不均衡的情况，可考

虑把重要基线因素作为分层因素进行分层随机。

### （三）分层随机

如果某些基线特征（例如，受试者的病理诊断、年龄、性别、疾病的严重程度、生物标记物等）对药物的治疗效应影响较大，一旦这些因素在组间分布不均衡，将影响试验结果的评价。先按重要基线特征对受试者进行分层，然后在每层内再进行独立的随机分配，即为分层随机。这些基线特征被称为随机分层因素。在分层基础上，如果各层内采用区组随机分配，则被称为分层区组随机。

分层随机分配的优点在于，它能确保由分层因素所构成的各个层内的受试者都是随机分配到各个治疗组的，从而保证分层因素在组间的均衡性。

分层随机中，若各层内采用简单随机分配，则有可能导致组间分配比例偏离预先设定值。因此，可考虑采用分层区组随机。尤其是当分层随机分配所构成的各个层的样本量不能事先确定，而是基于实际入组情况而定时，若层内采用简单随机分配，往往无法保证试验组与对照组的实际随机分配比例符合预先设定，并有可能导致组间基线协变量失衡（当某些层的实际入组受试者较少时更易发生），在这种情况下，为保证各层内组间分配比例符合预设及组间基线均衡，建议采用分层区组随机。

如果分层因素较多，随机化的层数将呈指数级增加，当

随机分配结束时，可能会导致某些层的受试者过少，造成某些层受试者的实际组间分配不均衡，甚至都在一个组别中；也可能引起其他因素在组间分布不均衡；若采用分层区组随机可能产生较多的碎片区组；以上情况均可能影响统计分析结果。因此申办者应慎重选择分层因素，应就分层因素的选择及层的划分提供依据并阐明合理性，应注意避免选择并不重要的分层因素而忽略其他重要因素从而影响试验结果的情形。当使用分层随机分配时，应当在统计分析时对分层因素加以考虑。

#### （四）适应性随机

适应性随机是指根据已经入组的受试者信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过程。与上述随机分配方法不同的是，适应性随机对当前受试者的随机分配依赖于已入组受试者的信息。适应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。

适应性随机无法通过提前制作随机分配表的方式来实现，需要通过程序或软件来实现。适应性随机可能有增加 I 类错误率的风险，应谨慎使用。若采用，申办者应充分说明其合理性，并考虑使用合理的统计分析方法（例如随机检验或置换检验）及对 I 类错误率等方面的影响，随机分配过程和使用的程序需存档以备监管机构审核。

##### 1. 协变量适应性随机



协变量适应性随机分配是指当前受试者的分配，部分或者完全取决于其自身的基线特征及已入组受试者的基线特征和随机分配结果。常用的协变量适应性随机分配方法是最小化法，即将当前受试者以较高的概率随机分配至能够使得组间基线协变量不均衡性最小的组别；这一概率须事先确定，并应阐明分组概率的计算方法。协变量的选择原则同分层随机。

与简单随机相比，协变量适应性随机可增加治疗分配的可预测性，应注意采用合适的方法减少可预测性。与分层随机相比，协变量适应性随机能均衡更多的分层因素，但过多的分层变量可能导致随机分配的变异减少，增加可预测性。另需注意使用适当的统计分析方法（例如，随机检验或置换检验），并注意避免增加 I 类错误率。

## 2. 应答适应性随机

应答适应性随机是指新纳入的受试者的随机分配概率根据已随机受试者的治疗结局而改变，适合能较快确定临床结局的试验。常用的应答适应性随机分配方法是“胜者优先”法。

应答适应性随机是存在争议的，一些研究者认为，不能用无法得出结论的期中分析结果改变正在进行的试验的随机分配；同时现有的用于应答适应性随机的统计分析方法，均基于一些难以验证的假设。统计分析应考虑试验设计并应

充分说明统计分析方法的合理性。

### 三、临床试验中随机分配的实施和管理

为了确保临床试验的完整性，随机分配方法和过程中的必要细节（例如随机分配比例、分层因素等要素），设盲方式（双盲、单盲或非盲）和盲态维护方式（例如，紧急破盲流程、破盲受试者后续的处理和评价、锁库后揭盲流程、非盲人员管理等）应在研究方案中阐明。对于单盲或非盲试验，需在研究方案中提供依据以说明采用单盲或非盲的合理性，并描述偏倚控制措施。研究方案不可涉及对随机分配不可预测性产生影响的参数和技术细节（例如随机种子数、区组长长度等）。此外，专业人员应根据临床研究方案制定随机分配参数配置文件，该文件中需包含实现随机分配所需的必要细节和参数（例如随机分配方法、随机分配比例、分层随机中的分层因素以及区组随机中的区组长长度等）。

正确实施随机分配和设盲是避免临床研究产生偏倚的重要保障，所以通常要建立一套 SOP 来指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，主要是通过预制随机分配表并通过随机分配系统（通常为交互式应答系统）来实现随机分配，适应性随机可通过与选用随机分配方法匹配的计算机程序和随机分配系统来实现随机分配。

临床试验的随机分配表记录了依次入组受试者的随机分配结果，随机分配表应可重现。在临床试验中，随机分配

表应该是一份独立的文件，需由具备相关专业知识和独立于研究的人员在临床试验开始前，根据临床研究方案和随机分配参数配置文件来生成。生成随机分配表的人员不应参与临床试验的实施、管理和分析。为了保持试验的完整性并避免随机分配过程中产生偏倚，正式的随机分配表（包括非盲试验）应由第三方外包公司的专业人员或申办者防火墙内专业人员制作，申办者防火墙内专业人员应与研究项目保持完全独立，并具有合理的组织架构和流程以确保防火墙内专业人员的独立性。适应性随机分配中随机种子的选择也应由第三方外包公司的专业人员或申办者防火墙内专业人员来完成，并进行存档，在整个临床试验过程中严格保密。正式的随机分配表、随机种子数应在对应的严格限定权限的电子系统中存档，在整个临床试验过程中严格保密和封存。对于非盲的临床试验，为避免偏倚的产生，在整个试验过程中，随机分配表也应严格保持盲态。对随机分配结果不可预测性产生影响的参数和技术细节（特别是种子数，区组长度等）应封存并保持盲态，泄露将会影响随机化的不可预测性，增加破盲风险，甚至导致试验失败。在临床操作中，研究者应严格遵循随机分配结果，任何偏离都应该如实记录，以待锁库前进行评估。

随机分配系统是研究过程中实现受试者随机分组的关键性工具。使用的随机分配系统应经过系统验证，并严格验

证各种随机化算法的正确性。申办者应在相关文件中描述所用的系统、软件、程序、版本等信息。

为了保证随机分配系统按预定的随机分配方法进行分组，在临床研究正式开始前，建议相关专业人员使用测试用随机分配表或测试用适应性随机程序，对系统进行全面的用户验收测试。

在盲法研究中，除上述章节中描述的受试者随机分配表外，还需单独制作一份药物编码表，以对研究药物进行随机编盲。研究药品需按照方案规定要求进行包装。药物编码表的生成和维护，药物随机分配系统的建立（例如，有关试验药物的供应链管理、发放等功能及流程）和测试遵循前述章节中同样的要求。为避免研究药物的准备、编码和供应管理过程中出现破盲，申办者应制定相关操作流程的 SOP，详细规定所使用药物标签格式的要求、参与药物编盲人员的要求、编盲材料和盲底材料管理及存档要求、研究中心药物供应和补充流程等。

在临床试验过程中，如需进行揭盲分析（例如阶段性疗效或安全性分析、期中分析等），建议在临床试验方案中规定参与揭盲分析的人员和揭盲流程，并对盲底信息的管理加以说明。如有必要，可以在相关文件中进一步阐述更多细节。同时，对于临床试验中的任何揭盲行为（包括临床研究过程中的揭盲，和临床研究结束后的正式揭盲）均应保留相应的

操作记录并存档。记录应包括但不限于揭盲原因、揭盲申请批准记录、揭盲时间、揭盲地点、揭盲人员、揭盲数据内容、揭盲后的盲底材料或信息的处理等。

研究结束后，申办者需将上述随机分配参数配置文件、随机分配表的生成和管理的相关记录文档、药物编码表的生成和管理的相关记录文档、揭盲相关记录文档归档以备监管机构审核。对于采用随机分配的注册研究，申办者有责任确保在锁库后，通过随机分配表/程序和随机分配系统对随机分配过程进行重现。根据 ICH E3 的要求，在临床研究报告附件中应包含随机化相关信息，主要包括受试者编号、随机编号、分配的治疗组别等信息。

#### **四、其他考虑**

##### **（一）试验设计时的相关考虑**

申办者应综合各方面的因素，合理选择随机分配方法，需要考虑的因素包括但不限于：组间分配比例，组间均衡性并兼顾不可预测性，分层因素的选择是否合适等。

在试验设计时，申办者应决定随机分配方法和形式，并在试验方案中说明其合理性。若各中心的同质性能够得到保证，建议采用中央随机形式实施随机分配，即所有研究中心在同一系统上基于同一随机编码表进行随机分配；尤其当研究中心较多，样本量较小，各中心间竞争入组，或试验为非盲试验时，中央随机形式更有利于维护不可预测性和盲态。

## （二）随机分配实施中的注意事项

随机分配实施中需要注意的事项包括但不限于：随机分配实现的方法与事先指定的方法应一致；应有随机分配算法正确性的验证报告，以确保算法准确无误；受试者编号应唯一并准确无误；对于分层随机分配、协变量适应性随机分配和应答适应性随机分配等方法，受试者的分层因素和试验结局等信息应准确无误；对于通过非盲态人员进行药物准备以实现盲法的试验，应有相应的 SOP 以避免组别信息的泄露。正式的随机分配表等关键信息，应制定独立审核流程。

随机分配和药物分配过程中，应尽可能避免人为错误。为了避免随机分配错误的发生，可通过模拟受试者入组以预防随机化实施错误，随机分配实施的说明文件应尽可能的预测可能的人为错误类型并提前制定相关防范措施。对随机化实施过程中的非预期事件应有紧急应对措施。并在临床试验的各个阶段仔细监测随机分配过程。

## （三）统计分析

统计分析模型与所采用的随机分配方法有关，例如，采用分层随机分配或协变量适应性随机分配方法时，模型中应考虑分层因素。当申办者不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机分配方法时，应考虑采用稳健的统计分析方法并进行充分的敏感性分析。若方案中涉及组间比较的期中分析，需由数据监查委员会（DMC）执行；申办

者不应根据实际分组进行比较的汇总分析。

#### (四) 与监管机构的沟通

当申办者与监管机构沟通关键性临床研究方案时，鼓励就临床试验设计中有关随机分配的关键问题与监管机构进行沟通，其内容包括但不限于随机分配方法选择，盲法实现方法和盲态维护措施，期中分析的必要性，I类错误率控制等方面。

当申办者计划采用适应性随机分配时，应在沟通方案时与监管机构就适应性随机分配方法选择、参数设置等相关内容进行沟通并达成一致意见。进行沟通前，申办者应向监管机构预先提供试验方案等相关资料。

在试验过程中，若随机分配发生变更，申办者应及时与监管机构沟通，申办者应提供变更的充分依据并评估变更对试验完整性、I类错误率、统计分析等各方面的影响。同样，在随机分配执行过程中遇到系统性问题时，应充分评估随机分配问题对试验可能造成的影响。

#### 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):235-345.

[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.



## 附录：中英文词汇对照表

### 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
非盲	Open Label
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
胜者优先	Play-the-Winner, PW
用户验收测试	User Acceptance Testing , UAT
随机检验	Randomization Test
随机分配参数配置文件	Randomization Requirement Specification
置换检验	Permutation Test
中央随机	Central Randomization
最小化法	Minimization
数据监查委员会	Data Monitoring Committee, DMC