

主方案设计的药物临床试验指导原则 (征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 10 月

目 录

一、概述	1
二、主方案相关的定义与一般考虑.....	1
三、主方案设计和分析的关键考虑.....	3
(一) 对照组	4
(二) 随机化	7
(三) 盲法	9
(四) 适应性设计	12
(五) 多重性	14
(六) 样本量	15
四、安全性	16
(一) 方案设计和分析中的安全性考虑	16
(二) 安全性监测、报告和沟通.....	17
五、试验实施方面的考虑.....	19
(一) 知情同意	19
(二) 试验数据监查与管理.....	20
(三) 质量管理	22
六、监管考虑	23
附录 1：名词解释	25
附录 2：中英文对照表	26

1 **一、概述**

2 临床试验是评估新药安全性和有效性的关键环节。传统
3 临床试验通常采用“一种药物、一种疾病”的模式，存在研究
4 周期长、成本高、效率低等问题。近年来，随着精准医学的
5 发展，更加灵活和创新的试验设计和方法，如主方案设计的
6 临床试验，逐渐被用于个体化治疗的药物研发。

7 主方案设计的临床试验通过统一试验方案、试验程序等
8 方式，能够在保证科学性的前提下显著提升研发效率，特别
9 在亟需更有效治疗手段的疾病（如肿瘤）、严重危害公共卫
10 生的新发突发传染病等疾病的新药研发中具有重要价值。

11 为指导申办者科学、规范地开展采用主方案设计的药物
12 临床试验，提高药物研发效率，加速创新药物上市，保障受
13 试者权益，特制定本指导原则。

14 本指导原则适用于以注册为目的的关键性药物临床试
15 验，也可供其他目的或类型的临床研究参考。

16 **二、主方案相关的定义与一般考虑**

17 主方案是一种整合了多个子研究的整体研究设计框架。
18 子研究是指在同一主方案设计下的单个试验，一般针对于某
19 种适应症评估某一药物的有效性和安全性。同一主方案设计
20 下的子研究可以具有相似的设计特征，也可以具备特定的目
21 标、设计、方法或统计学考虑。

根据研究对象和目标适应症，采用主方案设计的临床试验通常分为篮式、伞式和平台试验。例如：基于共同分子特征（如基因突变、生物标志物）评估同一种药物在多种适应症中的疗效时可采用篮式设计，实现“异病同治”。针对单一疾病的不同亚型评价多种靶向治疗时，可采用伞式设计，实现“同病异治”。持续地在单一或多种疾病中对多种药物进行评价时，可采用平台设计，允许药物动态进入或退出，能够实现对疾病治疗的持续优化。

主方案申办者通常发起主方案药物临床试验并对整个试验负责，单个药物申办者仅对主方案临床试验中评价的相应药物负责，二者可以相同，也可以不同。本指导原则中“申办者”除特别说明外，泛指主方案申办者和（或）单个药物申办者。

主方案临床试验允许在同一框架下同时评价多种药物或多种适应症，可显著提高研发效率和缩短研发周期。不同子研究对中心实验室、数据管理平台等试验基础设施的共享可以统一检测标准，分摊运营成本，节省新的子研究启动时间，从而更高效地推进新药研究或适应症人群拓展。主方案临床试验可以通过生物标志物而非传统病种分类入组患者，能够推动精准治疗的发展。在新发突发传染病背景下，主方案临床试验能够快速评估潜在疗法。长期开展的主方案临床

43 试验还能够提供更加全面的长期有效性和安全性证据。另外，
44 主方案设计可以为受试者带来多方面的获益。例如，篮式试
45 验基于生物标志物筛选受试者，能够增加罕见适应症患者参
46 与临床试验的机会。伞式试验基于生物标志物分配靶向药物，
47 可提升个体化疗效。平台试验则进一步支持治疗组的动态调
48 整，快速引入新药展开评估并为患者提供更多的治疗选择。

49 当然，主方案临床试验的设计与实施也存在诸多挑战。
50 例如，统一各子研究的标准操作流程会延长试验启动周期；
51 在同步研究多种治疗（如伞式试验和平台试验）时，若治疗
52 方案差异显著，实现盲法的难度极大；采用复杂的适应性设
53 计可能引入偏倚，并增加结果的不确定性；不同国家/地区的
54 监管机构对主方案临床试验的要求可能存在差异。

55 建议申办者在开展基于主方案的药物临床试验前，仔细
56 评估其科学性、适用性和可行性等。主方案临床试验的使用
57 至少应满足以下条件：具备明确的科学依据以支持整体设计；
58 所涉及的疾病领域和药物作用机制适合采用这种整合研究
59 策略；具备足够的资源和跨学科协作能力以支撑复杂试验的
60 运作。

61 三、主方案设计和分析的关键考虑

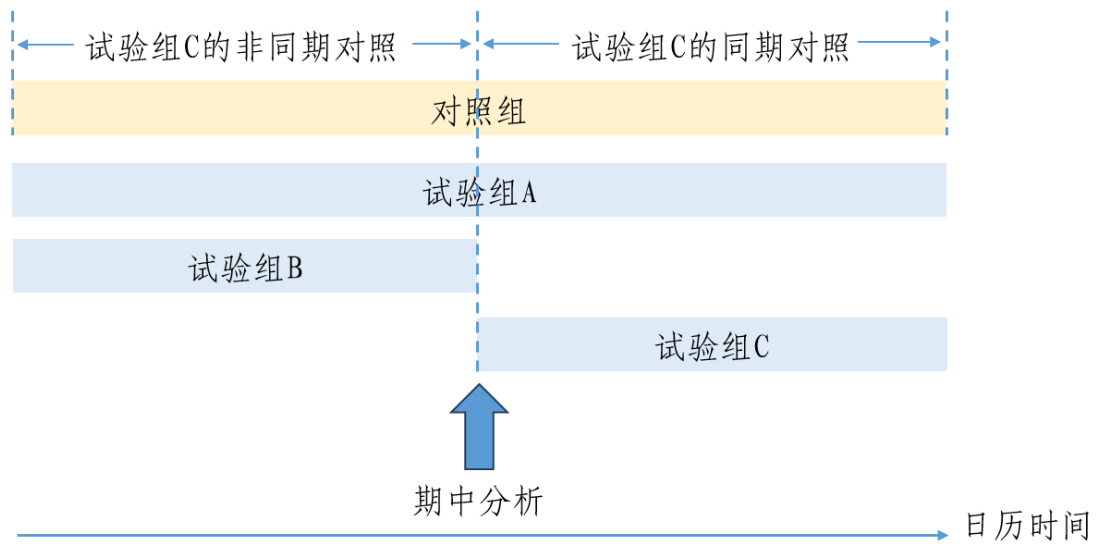
62 基于主方案设计的临床试验需遵循传统临床试验的一
63 般要求，但因其常涉及多方利益相关者、涵盖多种产品，或

需在不同特征人群中同步开展，在设计与分析层面存在特殊考量。本章节将聚焦于采用随机对照设计的主方案临床试验，重点阐述设计和分析中的核心考量要点。若子研究中采用单臂设计，应在方案和统计分析计划中清晰的定义有效性和安全性评价标准，制定排除潜在偏倚的措施和方法，确保收集的数据质量能满足评价要求，具体要求建议参考相关指导原则。

（一）对照组

对照组的选择是所有试验的关键设计要素，通常为现行的标准治疗。在主方案设计，尤其是平台试验中，由于允许试验药物以持续的方式进入和退出，因此对照组的设置需要格外谨慎，整个试验期间对照组通常包含两类人群，一是与试验药物组同期随机入组的人群，二是与试验药物组非同期随机入组的人群。图1展示了一种平台试验设计的示意图。试验起始阶段，受试者被随机分配至对照组、试验组A或试验组B。在期中分析时，试验组B因疗效显著提前终止或因无效提前终止，同时试验组C被纳入研究。此后受试者仅随机分配至对照组、试验组A与试验组C。本例中，三个试验组共享同一对照组，因此相比传统双臂随机对照试验有显著的效率提升。期中分析后被随机至对照组的人群为试验组C的同期对照，而在期中分析前已入组的对照组人群为试验组C的非同

85 期对照。



86

87

图 1 平台试验设计示意图

88 在主方案临床试验中，对试验药物进行主要比较的对照
89 组通常应仅包括同期随机分配的人群（即同期对照），不应
90 包括非同期随机分配的人群。使用同期对照可以保持随机比
91 较的完整性，并避免各组之间在已知和未知的关键预后因素
92 上存在系统性差异，从而确保对药物疗效的有效推断。试验
93 药物组与非同期对照组之间的系统性差异，可能是由于受试
94 者特征，试验实施，或标准治疗的时间变化引起的，特别是
95 在长期进行的平台试验或快速变化的临床场景中更为显著。
96 若存在这种时间变化，即使在分析中尝试考虑校正，使用非
97 同期对照数据仍会导致治疗效果的估计偏倚，并影响I类和II
98 类错误概率。值得注意的是，即使对某一特定试验药物的比
99 较仅限于同期对照数据，相较于单独试验，在平台试验中使

用共享对照组也会有相当大的效率提升。另外，在采用共享对照设计时，需特别关注样本量的分配问题以及期中分析中由于操作带来的破盲问题。

在使用同期对照数据时，确保主要分析中仅使用该试验药物组对应的对照组人群也是非常重要的。例如，当主方案临床试验中包含针对特定试验药物的资格标准时，主要分析中，对照组应仅包括那些符合该试验药物资格标准、最终被随机分配到相应对照组的人群。

虽然使用同期对照组是获得最稳健结论的首选方法，但在某些特殊情况下，申办者可能证明使用非同期对照数据是合理的。当申办者计划在平台试验中考虑使用非同期对照数据作为有效性证据支持上市时，建议在试验开始前，与监管机构讨论采用这种方法的科学性及合理性，包括：仅依赖同期对照数据的可行性，时间变化对疗效比较的影响，计划使用的非同期对照数据的数量，非同期对照与目标药物开始随机分组之间预计的时间间隔，可能的潜在偏倚，以及考虑潜在时间变化的统计方法及其基本假设。

使用非同期对照数据的决定应在试验开始之前做出，以避免申办者在看到试验结果（例如，对照组结果不佳）后使用非同期数据，从而最大化程度地维持试验完整性。应确保试验设计与实施之间保持一致，并且应明确已知的基线预后

变量和基线后对结果影响因素（例如，伴随用药）的收集。计划的主要分析方法应将预后因素随时间变化而导致的混杂纳入考量。此外，还应计划和进行敏感性分析，以了解使用非同期对照数据对治疗效果评价的影响。敏感性分析可以包括：仅基于同期对照数据的疗效评估；和/或相对于主要分析增加同期对照数据的权重（同时降低非同期对照数据的权重）进行的疗效评估。

申办者应仔细考虑的另一种情况是，改变对照组时（如新疗法获批、临床诊疗指南更新或试验组的预期获益明显大于风险）如何调整设计以满足科学性、合规性和可行性。这种变化是复杂的，因为它可能会影响各种设计和分析的考虑，例如与其他药物的主要比较类型是优效还是非劣效、样本量是否需要重新计算以及在变更时对（计划）持续评价药物在变更前后的数据整合策略应如何设计。因此，申办者在实施任何关于对照组或背景治疗的变更之前，应征得监管机构的同意。

有关对照组选择的其他一般性考量，如采用最佳标准治疗作为对照、阳性对照等，可参考ICH E10。

（二）随机化

随机分配是疗效归因准确性和可靠性的保障，因此建议采用同期对照组并将受试者在治疗组和同期对照组间进行

142 随机分配。当一个受试者同时满足多个子研究的入组标准时，
143 可以首先采用随机分配的方式或按照事先确定的分配规则
144 分配入各子研究中，再在各子研究内执行随机分配；操作可
145 行的情况下，也可以一步直接随机分配到子研究下的药物组
146 中。

147 当主方案临床试验中针对特定药物或子研究定义了不
148 同的纳入排除标准时，试验设计方案和随机分配方案中，应
149 设置必要的措施以防止受试者被随机分配至没有资格接受
150 的药物组中。此外在进行随机操作时，应注意只有在治疗组
151 开放随机入组时才开放相应同期对照组的随机入组。

152 当主方案临床试验中各子研究可以共享对照组时，使用
153 不等比例的随机化，将更多受试者分配至对照组，可以在给
154 定总样本量的情况下提高各药物组与对照组比较的检验效
155 能，但同时可能增加试验操作的复杂性或引起伦理问题，因
156 此试验中具体的分配比例可以结合伦理考虑、可操作性和试
157 验检验效能选择合适的比例。

158 主方案临床试验中，试验组和对照组的随机分配概率在
159 试验中可能会发生变化，例如，在平台临床试验中，药物组
160 在平台中的进入或退出可能带来分配比例的改变。当试验组
161 和对照组的随机分配比例在试验中存在动态变化时，需在数
162 据分析中考虑因分配比例变化可能引入的偏倚。为控制此类

163 偏倚，建议在统计分析中引入与随机化比例相关的调整策略。
164 在比较药物与对照组的统计分析中应考虑影响分配比例的
165 因素和不同随机分配比例的时间周期。例如可按随机化比例
166 发生变化的时间周期进行分层分析，在协变量调整模型中纳
167 入与随机比例变化相关的因素，或采用逆概率加权等方法，
168 以调整由于不同比例分配所带来的估计偏倚。方案中应事先
169 定义随机化比例调整策略的实施条件与分析方法，以确保分
170 析的稳健性和可重复性。

171 试验方案中须清晰定义受试者在子研究间和子研究内
172 的分配方案，包括但不限于不同子研究间的分配规则，不同
173 治疗组的分配方法、分配比例、分配比例变化时的规则和方法。
174 随机分配的基本要求和其它考虑见《药物临床试验随机
175 分配指导原则（试行）》。

176 （三）盲法

177 盲法是临床试验中的一个关键设计要素。双盲试验，即
178 受试者、研究者和申办者均对治疗分组信息处于盲态，相较于
179 于其他盲法试验，是避免偏倚的最优方法。但在主方案临床
180 试验中，随着纳入治疗药物种类的增加，这些治疗药物可能
181 涉及不同给药途径、给药方案、入排标准等，确保申办者、
182 受试者和研究者对治疗分组处于完全盲态（即，不知道受试
183 者被分到哪个特定药物的子研究，并且不知道受试者是接受

184 药物还是对照治疗）变得更加复杂。虽然根据盲法策略可以
185 实现不同程度的盲态，但所选择的盲法策略是否能够有效控
186 制潜在偏倚，需结合具体情境综合判断，考虑因素包括试验
187 设计（如终点选择、入排标准等）、药物研发阶段、对照类
188 型（安慰剂对照，阳性对照）、给药方式的异质性等。鉴于
189 在主方案临床试验中盲法相关的独特挑战，建议申办者在计
190 划初期与监管机构讨论盲法策略与实施方案。本节讨论不同
191 的盲法策略以及申办者在提出一项策略时的相关考虑。

192 一种方法是采用多重模拟设计，这种情况下，受试者对
193 分配到的治疗处于完全盲态，从而实现完全盲法。另一种方
194 法是对每种药物使用独立的、盲态的对照，这样受试者知道
195 他们被分配的特定药物子研究，但不知道自己接受该药物还
196 是与其匹配的对照治疗，即实现部分盲法。此外也可以按照
197 给药途径（口服、注射、吸入式等）对试验药物使用分层随
198 机，实现部分盲法。

199 如果担心部分盲法无法控制潜在偏倚，可以考虑使用多
200 重模拟设计以实现完全盲法；或在主要分析中仅比较某一药
201 物与其匹配的对照组。另一种选择可能是限制主方案仅评价
202 具有相似给药途径和给药方案的药品，以降低可能存在的偏
203 倚。如果随着主方案临床试验评估的药物种类的增加或减少，
204 多重模拟的方式有所改变或受试者及研究者被告知试验药

205 物有所改变，采用多重模拟设计的盲法也可能存在改变前后
206 带来的时间偏倚。在统计分析中应增加敏感分析评估是否存
207 在改变前后的时间偏倚。

208 考虑到主方案临床试验评估的药物种类的滚动增加或
209 某些试验药物组可能提前终止，相对于完全盲法，部分盲法
210 可能在操作方面更具可行性和实用性。然而，如果药物的主
211 要分析是基于由接受不同匹配对照的人群组成的共享对照
212 组的比较，其结果可能会受到不同给药途径和/或给药方案，
213 或知晓被分到的特定药物子研究的影响，此时采用部分盲法
214 仍会存在潜在偏倚。因此，部分盲法是否能够充分解决研究
215 主要结果的潜在偏倚是至关重要的。在使用部分盲法和共享
216 对照进行主要分析的试验中，可以增加敏感性分析，即对每
217 种研究药物仅与该药物匹配的对照组进行比较。尽管此类分
218 析可能存在检验效能不足的问题，但保留了随机、完全盲法
219 比较的完整性和科学性。

220 在特殊情况下，主方案临床试验也可采用开放标签设计。
221 例如，完全盲法和部分盲法实施极为困难，且主要终点为客
222 观指标，不易受到知晓治疗信息而引起的支持治疗差异或受
223 试者行为改变的影响。申办者应在临床试验方案中阐明采用
224 开放标签设计的理由，描述控制试验偏倚的具体措施。例如，
225 对参与入组的试验相关人员保持盲态，采用“独立评价”以确

保对有效性和/或安全性评价处于盲态，对数据分析人员保持盲态，或对主要或次要终点的数据进行盲化或去敏感化处理等。

考虑到主方案临床试验通常可能涉及多个子研究、多个药物、共享对照组、滚动入组、期中分析、适应性设计等复杂设计，其盲法操作在实施过程中需特别注意以下几点：首先，应确保各子研究之间盲态保持一致性，避免因操作差异导致潜在偏倚；其次，盲法实施应覆盖整个试验周期，包括药物包装、标签、随机化系统、数据管理和统计分析等环节；再次，应制定详细的盲态管理流程，确保在发生紧急医疗需要或期中分析时，揭盲操作可控、可追溯，且不影响其他受试者的盲态状态。

建议申办者在设计主方案临床试验盲法策略时，除参考本指南外，还应参考《药物临床试验盲法指导原则（试行）》等相关指导文件，维持试验结果的完整性。

（四）适应性设计

与其他独立临床试验一样，主方案临床试验在设计时通常也可包含适应性设计元素，例如：根据期中分析结果调整不同治疗组的随机化比例，以提高试验效率和伦理性；适应性决策规则用于平台试验中，如因药物有效或无效而停止某个药物子研究的招募，以实现资源的最优配置。除上述常用

的情景外，主方案临床试验的适应性设计还可能包括样本量重新估计、基于生物标志物进行人群选择（例如限定纳入人群、修改纳入标准或引入预测性生物标志物）等。

适应性设计是一种灵活且具有挑战性的试验设计方法，将适应性设计元素融入主方案临床试验可能会带来一些额外的挑战。例如：在伞式或平台试验中基于盲态汇总数据进行样本量重估时，分别对每个特定药物的子研究基于该药物和共享对照组的汇总数据进行分析，可能会导致药物疗效比较的相关信息传播，特别是当这些药物大约在同一时间进入主方案临床试验。相比之下，基于所有药物组和对照组的汇总数据进行分析，可以更好地保护期中分析结果的机密性，但这种方法可能会导致（确保对每种药物评价都有足够的检验效能所需的）样本量估计的准确度降低。

由于适应性设计在设计、实施和统计分析方面的复杂性，主方案申办者在决定是否采用适应性设计之前，应全面谨慎的权衡适应性设计和传统设计之间的优劣，并从科学合理性和可行性等方面进行综合评估。应充分关注信息保密性和偏倚风险，以确保试验的完整性和试验结果的可靠性。建议在试验开展之前就适应性设计相关的内容与监管机构进行充分沟通并达成一致意见。

主方案临床试验的适应性设计应同时应遵循《药物临床

试验适应性设计指导原则（试行）》和 ICH E20 等相关指导原则的要求。

（五）多重性

当在同一主方案之下，通过比较多个药物和对照组来评估不同药物的有效性时，一般无需进行多重性调整。因为这些比较实际上针对于不同的临床目的，传统上会在多个独立临床试验中进行评估。当采用共享对照组时，对于多个试验组与共享对照组的比较，其 I 类错误的总个数之期望是线性的，与多个独立临床试验的 I 类错误的总个数之期望相同。由于此时检验统计量间是相关的，主方案临床试验总 I 类错误率（FWER）小于独立试验的 I 类错误率的加和。因此，相比于多个独立临床试验，主方案临床试验中共享对照设计不会引起 I 类错误的总个数期望和 FWER 的升高。此时无需使用多重性调整来强控制 FWER。

在有些情况下依然需要校正多重性，例如：评价同一药物的多个剂量、不同给药方式、不同剂型、同一药物的单药和联合给药方案时，这样的比较代表了同一分子结构药物的高度相关的科学问题。此时对 FWER 进行强控制是非常重要的。此外，对于因为多个终点、期中分析、多个时间点、重叠分析人群（例如子人群和全人群）等造成的多重性问题，也需要按照常规多重性调整策略进行处理，可参考《药物临

床试验多重性问题指导原则（试行）》。

（六）样本量

主方案临床试验的样本量考虑应遵循《药物临床试验样本量估计指导原则（试行）》中的要求。由于主方案框架下，各独立子研究应根据其研究目的，设计类型（篮式/伞式/平台）、主要终点、预期效应和检验目标，分别进行样本量估算，确保每项主要分析具备与研究目的和设计特征相一致的充分的检验效能，除考虑子研究本身的 I 类错误控制外，还应比对本指导原则多重性检验章节的要求。

对于篮式试验，除遵循一般统计学原则事先设定进入每个子研究（可以包括一个或多个队列）的样本量外，还需事先规定每个子研究所纳入的队列亚组。当子研究包含多个不同的队列（如相同生物标志物的不同肿瘤类型）时，应同时注意不同队列间样本量的分布情况是否合理并能提供充分证据（如参考流行病学分布等）。应避免队列间实际纳入临床研究参与者分布与已知参考分布（如流行病学）相差较大而对结果产生偏倚。

对于伞式或平台试验，除常规的样本量考量外，还需特别关注与共享对照组相关的样本量问题。常见的关注点包括但不限于以下方面：（1）原则上仅可将同期纳入的对照数据用于有效性比较，避免跨期比较带来的偏倚；（2）不同子研

究可能具有不同的终点或预期效应，因此需根据每项比较中所需对照组的样本量进行独立估算；（3）若存在入排标准差异，或基于生物标志物分层随机时，应在方案中明确如何分配及计算共享对照组样本量；（4）应在主方案临床试验中预先规划对共享对照组的使用策略及潜在适应性改变的影响评估，例如子研究停止纳入或转为单臂扩展后，对对照组样本量及比较效能的影响。

四、安全性

（一）方案设计和分析中的安全性考虑

来自主方案临床试验的安全性数据可作为单个药物整体安全性数据库和获益风险评价的一部分，同时可能还需要其他来源的数据来支持上市申请。在开展主方案临床试验之前，应充分考虑好安全性数据库的规模和持续时间以及评价安全性的方法，包括使用标准不良事件定义、毒性分级和数据收集，以进行安全性综合分析。

主方案临床试验的设计要素和待评价的药物将影响安全性数据收集的策略。例如，注射部位反应可能会因给药途径和/或给药方案的不同而有所差异。在这种情况下，对于药物的这些特定安全性结果分析，仅采用给药途径和/或给药方案相匹配的对照组人群数据是合适的。如果此类分析不足以评价这些安全结局，申办者可能需要考虑多重模拟、完全盲

法或对匹配对照进行更大分配比例的设计，并且可能还需要提供来自主方案临床试验之外研究的数据。

在已知药物安全性特征的情况下，申办者可能希望采取有选择性的安全性数据收集方法。在主方案临床试验中对某些（而非全部）具有共同对照组（例如，对治疗分配采用部分盲法）的药物进行有选择性的安全性数据收集时，应仅使用对照组中预先计划收集相应安全性数据的受试者子集来进行给定药物的比较。如果某些治疗组之间的安全性数据收集策略存在差异（例如在不同子研究之间存在差异），数据收集错误的可能性会增加，此时申办者应在其基于风险的监查计划中解决此类差异的影响。

此外，根据主方案临床试验的类型、研究疾病以及待评价的药物的安全性特征等不同，主方案临床试验的安全性分析还应关注（不限于）以下方面：（1）跨子研究数据合并整合的合理性；（2）平台试验中需监测治疗调整可能带来的累积毒性及患者跨组暴露的叠加效应；（3）在长期进行的平台试验或快速变化的临床场景中，必须充分评估药物组与非同期对照组之间因入组时点、随访时长及累积暴露量等不一致所产生的系统性差异，避免其对不良事件发生率的解释造成偏倚。

（二）安全性监测、报告和沟通

由于试验设计本身的复杂性，以及通常相对较快的招募速度，在涉及多个研究药物和/或人群的复杂临床试验中，充分的安全监测以及早期发现安全信号和及时沟通安全信息对于保障受试者安全至关重要。主方案申办者须确保对研究进行合理的监测，并保证研究按照新药临床试验申请中包含的总体研究计划和方案进行。同样，对于根据主方案进行研究的药物，单个药物申办者有责任监测其药物的安全性并评估所有累积安全性数据。

对于所有主方案临床试验，申办者应考虑设立独立数据监查委员会（DMC）或其他适当的独立机构，负责进行预先设定的以及特别的安全性评估，以建议方案修改或采取其他措施，保障受试者安全。该委员会的专家构成应根据需要进行调整，以确保能对研究药物的安全性特征和/或疾病开展充分的监测评估。

主方案申办者应制定清晰明确的沟通计划，确保各利益相关方之间及时有效的沟通，包括将监管当局的信息与建议有效传达至各单个药物申办者。主方案申办者应建立系统性流程，确保按照《药物警戒质量管理规范》，将重大安全性问题迅速通报给所有参与的临床研究者及监管机构。同时，该流程应包含快速实施方案修订以应对重大安全性问题的机制。例如，当某治疗组出现重大安全性问题、需立即暂停

该组招募时，应通知所有研究中心、伦理委员会和监管机构，并评估该事件对其他子研究的潜在影响，决定是否修订方案、知情同意书以及风险管理策略等。主方案申办者应建立完善的安全性报告管理流程，确保按照相应法规和指南文件，进行安全性报告，并及时与各利益相关方进行安全性信息交换。

五、试验实施方面的考虑

（一）知情同意

在允许药物动态进出的平台试验中，知情同意书需随评估药物的更新而及时修订，以确保知情内容与当前试验设计一致；鼓励使用流程图清晰呈现受试者可能参与的研究路径，以确保知情充分。对于涉及随机分配子研究的主方案临床试验设计，应避免受试者仅同意参与特定子研究的情形。在综合考虑盲法、伦理等情况后，应通过单次全面的知情同意，或者采用先同意整体研究再同意特定子研究的分步知情顺序达到知情目的。若受试者在随机至子研究后进行知情同意，可能会导致各个子研究具有不同的预后特征，从而引起对单个药物组与共享对照组可比性的担忧。举例来说，针对同一疾病，假设一个包含 A 和 B 两种新药的主方案临床试验，受试者被随机至某一子研究后，只有获得该特定子研究的知情同意，才能继续被随机分配到试验组或其匹配对照组。在这种设计下，如果同意参与新药 A 子研究的受试者与同意参与

394 新药 B 子研究的受试者具有某些不同,则可能导致新药 A 组
395 与共享对照组(包括被随机至新药 A 对照组或新药 B 对照组
396 中的受试者)不具有可比性。

397 所有知情同意文本应明确参与者可能随机分配到的所有
398 治疗组相关信息、治疗组别分配的方式与依据、揭盲机制和
399 出组后管理、有无可能先后进入多个子研究等。鉴于主方案
400 临床试验设计的复杂性和数据的快速积累,建议采用具备充
401 足资源和专业能力的伦理审查委员会审查,以及时、全面地
402 审核知情内容是否科学完整、过程是否清晰合理。在涉及具
403 有临床重要性的方案修改或与受试者安全使用相关的信息
404 更新时,研究者应及时递交研究方案/研究者手册等文件以供
405 伦理审查委员会审查监督,同步附上修订后的知情同意书,
406 并在获得批准后尽快完成再次知情同意。

407 (二) 试验数据监查与管理

408 申办者可考虑为主方案临床试验设立共享且独立的外
409 部数据监查委员会、终点评估委员会或安全性风险裁决委员
410 会,以确保主方案临床试验执行的标准化,加强受试者的保
411 护,提高试验完整性,同时减少对外部专家和运营资源的需
412 求。申办者应该采取措施尽量降低试验操作带来的偏倚以维
413 护子研究以及主研究的完整性。对于正在进行的主方案临床
414 试验,无意的信息泄露可能对试验的完整性构成风险,尤其

是使用共享对照的情况下。例如，在以总生存期（OS）为终点的伞式或平台试验中，当多种药物同时进入研究，如一种药物与对照的比较达到了目标 OS 事件数，这可能意味着仍在试验中的其他药物的 OS 事件数较少，并可能在数据知情者之间引发对在研药物优劣比较的预估。这种信息泄露可能会通过影响受试者招募、依从或转组等来影响试验的进行和完整性。如果使用共享对照组，应限制对汇总数据的访问，向试验利益相关方披露试验数据应保密，汇总数据的总结和发表应谨慎。患者个体层面的数据不应在试验完成前向公众公开。

一般来说，DMC 和研究团队应仔细制定数据访问计划，数据访问计划应包括最大程度限制能够访问非盲期中结果的措施，并探讨如何以最佳方式对单个药物数据进行分析、总结和报告，同时避免对其他药物造成无意的信息传播。

当申办者计划实施主方案子研究的数据共享时，建议根据具体研究设计制定相应的数据管理计划，以确保数据收集方式的一致性和数据的可整合性。应统一关键数据的采集、处理和质量控制标准，例如采用标准化的电子病例报告表。当主方案采用生物标志物设计，在对影响受试者筛选入组以及分层的生物标志物进行检测时，申办者需控制这些检测可能导致的系统性偏倚。委托同一中心实验室进行生物标志物

检测有助于确保人群选择的一致性，并提升运营效率。申办者应确保检测方法经过充分验证，并建立覆盖所有研究中心的标准化样本管理流程，以保障整个研究期间检测结果的一致性。

（三）质量管理

当涉及多个申办者时，建议申办者考虑通过签订质量协议明确各方在实施质量管理中的职责和分工，确保各方在试验中的职责和义务符合 ICH E6(R3)规范和其他适用的法律法规、标准和指导原则，以保证受试者的安全和权益以及试验数据的可靠性。质量协议作为开展合作研究的基础，起到协调各申办者之间质量管理体系差异的作用，以达到各申办者之间实现标准互认、流程衔接、信息共享，并促使申办者之间建立质量管理沟通合作机制。各申办者应基于主方案临床试验的设计和对应的质量风险决定质量协议的内容及详细程度。例如，各申办者应当通过质量协议约定进入研究后实施质量保证和质量控制活动的责任范围、所依据的标准和方法，以及当一方发现不依从事件（例如，方案违背和标准操作规程违背）时，对其他各申办者披露相关信息的范围、途径和时限；再例如，针对多个申办者同时进入研究并分别供应试验用药品，且需要通过多重模拟随机对照保持完全盲态时，应当通过质量协议约定每种药品的模拟制剂生产、生

成药物编码、分配隐藏以及盲底保管和揭盲等各项关键操作的责任主体、应当遵循的原则和执行标准。

六、监管考虑

申办者在考虑开展主方案设计的药物临床试验时，建议与监管机构就方案设计与分析、试验实施等关键要素进行沟通交流。为提高沟通交流的效率，建议递交的资料包括但不限于：整个主方案框架的研究方案（母方案）、单个子研究的研究方案（包含统计分析计划）、DMC 章程（如适用）、数据共享协议（如适用）等。申办者需在研究开始前明确：采用主方案临床试验的科学合理性和可行性、随机、盲法、对照的选择、试验质量控制与信息保护、潜在偏倚的控制、安全性的考虑、维护试验完整性的措施等方面，并就以上内容与监管机构达成一致。

由于主方案设计的药物临床试验复杂多变，在试验执行过程中如发生较大变化（例如，随机化比例发生方案计划外的改变、有新药物加入试验、试验的背景治疗发生变化等），申办者应及时与监管机构进行沟通，以保证这些变化的合理性，并确保不会对受试者安全、试验操作、试验的完整性以及试验结果的解读等带来较大影响，从而保护受试者的权益。除以上情形之外，也鼓励申办者就试验过程中遇到的关键问题与监管机构进行沟通交流，确保采用主方案设计的药物临

478 床试验能够为目标药物的有效性和安全性提供充分、有力的
479 证据。

480

481 **附录 1：名词解释**

482 **同期对照（ concurrent control ）**：在同一时间段内，与
483 试验组同时进行招募、随机、干预和随访的对照组人群。

484 **非同期对照（ non-concurrent control ）**：来源于不同时
485 期的对照组人群，与试验组非同步进行。

486 **共享对照（ common control ）**：通过共用对照组数据支
487 持对多个试验组的疗效评价。它可以仅由同期对照组成，也
488 可能包括非同期对照。

489 **多重模拟设计（ multiple-dummy design ）**：在比较两种
490 或多种治疗方案的临床研究中，通过使用多个模拟安慰剂，
491 使各治疗组在外观和给药方式上保持一致，从而实现完全盲
492 态的试验设计方法。

493 **完全盲法（ complete blinding ）**：受试者、研究者及评估
494 者均不知晓关于受试者的任何治疗信息，包括特定药物子研
495 究，以及对应的试验药物组或安慰剂组信息。

496 **部分盲法（ partial blinding ）**：受试者、研究者及评估者
497 中部分人员知晓关于受试者的部分治疗信息，例如受试者知
498 晓药物子研究分组，但不知晓是否接受试验药物或安慰剂。

499

中文	英文
主方案	Master Protocol
子研究	Substudy
篮式试验	Basket Trial
伞式试验	Umbrella Trial
平台试验	Platform Trial
共享对照	Common Control
同期对照	Concurrent Control
非同期对照	Non-Concurrent Control
多重模拟设计	Multiple-Dummy Design
完全盲法	Complete Blinding
部分盲法	Partial Blinding
总 I 类错误率	Familywise Error Rate, FWER
多重性	Multiplicity
总生存期	Overall Survival, OS
数据监查委员会	Data Monitoring Committee, DMC
数据访问计划	Data Access Plan