

【 审评规范 】

FDA《将药物和生物制品的随机对照试验整合进常规临床诊疗实践》介绍与思考

钟思睿¹, 衡明莉², 贺敬龙¹, 周一君¹, 李 敏^{2*}

1. 国家药品监督管理局 药品审评检查大湾区分中心, 广东 深圳 518000

2. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘 要: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2024 年 9 月发布了《将药物和生物制品的随机对照试验整合进常规临床诊疗实践》的指导原则草案, 该指导原则草案提出了将研究整合到常规临床实践中的随机对照试验 (RCT) 的原理和方法, 说明了在该种试验中各方的角色, 并提出了“质量源于设计 (QbD)”的关键试验设计理念。介绍该指导原则草案主要内容及相关案例——RECOVERY 试验, 并分析我国开展此类试验面临的挑战与应对策略, 以期为相关机构提供参考。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 随机对照试验; 常规临床诊疗实践; 质量源于设计; RECOVERY 试验

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)07-2272-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.002

Introduction and reflections on FDA “Integrating Randomized Controlled Trials for Drug and Biological Products into Routine Clinical Practice”

ZHONG Sirui¹, HENG Mingli², HE Jinglong¹, ZHOU Yijun¹, LI Min²

1. Guangdong-Hong Kong-Macao Greater Bay Area Center for Drug Evaluation and Inspection, National Medical Products Administration, Shenzhen 518000, China

2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: The U.S. Food and Drug Administration (FDA) released a draft guidance titled *Integrating Randomized Controlled Trials for Drug and Biological Products Into Routine Clinical Practice* in September 2024. This draft guidance outlines the principles and methodologies for integrating Randomized Controlled Trials (RCTs) into routine clinical practice. It clarifies the roles of various stakeholders involved in such trials and introduces the critical design concept of “Quality by Design” (QbD). This article aims to introduce the main contents of this draft guidance and the related case (the RECOVERY trial), and discuss the challenges and corresponding strategies for conducting such trials in China, in order to provide insights for relevant institutions.

Key words: FDA; randomized controlled trials; routine clinical practice; quality by design; RECOVERY trial

真实世界研究 (RWS) 是指在真实世界环境下收集与患者有关的数据 (RWD), 通过分析, 获得药物的使用价值及潜在获益或风险的临床证据的研究^[1], 相较随机对照试验 (RCT), 其具有样本量大、外推性好、实用性强等优点。美国食品药品监督管理局 (FDA) 自 2017 年 8 月相继发布了 11 份真实世界证据主题指导原则, 其中于 2024 年 9 月

18 日发布了《将药物和生物制品的随机对照试验整合进常规临床诊疗实践》指导原则草案^[2], 旨在规范化并推广将 RCT 整合进常规临床诊疗实践的研究模式。为配合该草案的实施落地, FDA 临床试验创新中心 (C3TI) 于 2025 年详细列出了“临床实践中精简试验 (STEP)”示范项目的参与标准^[3], 旨在通过具体试点总结经验, 促进指导原则的更新。

收稿日期: 2026-01-13

作者简介: 钟思睿, 女, 硕士, 审评员, 主要从事生物统计学审评工作。E-mail: zhongsirui@gbacdei.org.cn

*通信作者: 李 敏, 女, 博士, 主任药师, 主持统计与临床药理学审评工作。E-mail: lim@cde.org.cn

本文将介绍《将药物和生物制品的随机对照试验整合进常规临床诊疗实践》指导原则草案主要内容及相关案例—RECOVERY 试验,并对我国开展此类临床试验的挑战与应对策略进行讨论,为相关机构提供参考。

1 指导原则草案主要内容

1.1 背景及介绍

在传统 RCT 中,受试者的入组与数据收集通常独立于常规临床诊疗。但实际上,RCT 所需部分患者数据可直接从常规临床实践中获取,如人口统计学、病史、生命体征、不良事件、实验室结果、应答等。为了尽量避免重复获取数据、降低对临床试验中心的需求、为受试者提供便利,可考虑利用常规临床实践中的数据开展 RCT。

该指导原则草案认为,目前业界对 RWD 的兴趣、信息技术和电子健康档案(EHRs)的广泛使用为临床试验与常规临床诊疗的整合提供了新的机会。

作为 FDA 真实世界证据(RWE)计划的一部分,该指导原则草案旨在支持开展简化方案和流程、关注关键变量收集、整合进常规临床实践的 RCT 试验。此类试验亦被称为床旁试验^[4]或大型简单试验^[5]。与旨在将临床试验相关活动带到患者家中或其他便利地点的去中心化临床试验类似,此类试验可以提高受试者的便利性和可及性,并允许纳入更具代表性的人群,从而得到更具普适性的结果。同时,可以缩短启动时间并加快入组速度。

根据研究条件和干预措施的不同,当地医护人员在临床诊疗中的参与程度和研究人员的贡献可能因试验需求而异,试验的开展既可几乎完全依赖当地医护人员在常规临床实践中收集数据,也可要求研究者补充收集大量的研究数据。理想情况下,所需数据能在常规临床诊疗中收集、基本无需额外程序或访视的试验最可能成功融入临床实践。但若所有试验程序均由当地医护人员在常规诊疗期间完成的可行性较低,申办方应考虑采用混合方案,即将当地医护人员提供的数据与研究者执行的特定研究程序相结合。需要注意的是,整合 RCT 到临床实践中不应干扰患者的正常诊疗。

该指导原则草案适用于以下情况的研究:对 FDA 已批准的药物探索新适应证、新人群、新给药途径或新剂量;对 FDA 已批准的药物进行药物安全性研究;对 FDA 已批准的药物进行其他上市后

研究;对 FDA 已批准的药物进行疗效比较研究;以及已充分表征安全性特征且适合在常规临床实践环境中给药和管理的未批准药物的研究。该指导原则草案不涉及观察性研究。

1.2 临床试验中各方的角色

1.2.1 申办方在聘请医疗机构参与方面的职责 申办方可通过国家医疗卫生体系、医院系统等平台招募受试者并构建试验实施框架,使用 EHRs 系统收集试验数据。申办方可以考虑向参与的医疗机构提供额外资源(如服务提供商或合同研究组织)。申办方应当在方案中明确医疗机构及其员工所承担的责任与任务等。

1.2.2 研究者的职责 研究者负责确保试验按照法律法规、研究计划和签署的研究者声明进行,并负责保护受试者的权利、安全和福利。研究者必须审查当地医护人员提供的相关试验记录,以确保试验数据的准确性和完整性。研究者应当完成对试验数据有直接和重大影响的程序或流程,包括:(1)确定招募的受试者是否符合试验的入组标准;(2)进行方案要求的、不属于常规临床诊疗且需要特定专业培训的评估(例如,使用 RECIST 指南评估肿瘤反应);(3)评估试验中发生的不良事件是否可归因于试验药;(4)根据方案规定对试验药进行剂量调整或停药;(5)确认受试者是否已达到试验终点。

当地医护人员进行常规临床实践以外的操作时,根据试验不同角色所承担的职责,也可被视为“研究者”或“助理研究者”等。

1.2.3 医疗机构的职责 当地医护人员的任务应与其开展的常规临床诊疗活动相同,无需详细了解方案、试验药品或研究者手册。可以授权当地医护人员的操作包括:(1)向研究者推荐潜在的试验受试者,确定其入组资格;(2)通过 EHRs 系统的模板,收集试验所需的日常临床数据(例如生命体征);(3)按照 EHRs 中的提示记录特定临床事件(如死亡、心肌梗死、卒中、癫痫发作);(4)按照方案规定的时间点执行日常医疗操作(例如抽血、拍摄 X 光片、生命体征测量、临床检查)。

1.3 质量源于设计(QbD)

QbD 是指在试验设计阶段充分考量可能影响试验质量的关键要素,同时删减冗余流程,从而简化试验设计,更高程度地融入临床实践。

在试验设计时,申办方应尽早与 FDA、临床医生、患者和其他相关方沟通,讨论试验设计、数

据收集和处理、试验实施。以下是 QbD 的重要组成部分。

1.3.1 确定试验人群 入选排除标准应简洁明了,尽量与临床实践中常规获取的人群特征相一致。拟定入选排除标准时可询问医护人员的意见,以减少额外的培训,并促进试验与临床实践融合。

1.3.2 获取知情同意 应当考虑获取患者医疗信息时相应的法规要求。知情同意书可嵌入 EHRs 中,也可采用其他电子或纸质形式。

1.3.3 选择合适的试验药物 FDA 已批准的药物,通常比未获得任何适应证批准的药物更适合开展融入临床实践的试验。在某些情况下,可以在临床实践中对已明确表征安全性的未批准药物开展研究。涉及具有狭窄治疗窗口、需要进行剂量监测、具有复杂给药方案、需要特殊复溶过程或需要特殊储存条件的药物,可能不适合融入临床实践。

1.3.4 随机化与盲法 随机化可平衡基线预后因素,而盲法可控制入组后的混杂偏倚。但实施盲法可能需要更多的现场资源和试验成本,以及需要特定的渠道和更长的时间来输送试验药,使试验融入临床实践变得复杂。与其他试验一样,当盲法不可行时,重要的是识别潜在的偏倚来源,并在试验设计时尽可能制定控制偏倚的措施(例如,采用评估者盲和/或独立评审委员会,或使用客观结局指标)。

1.3.5 合并症与伴随用药 招募的受试者可能包括合并多种并发症、服用伴随用药的患者,而这类患者同样代表药物获批后可能的用药群体。然而,在常规临床实践场景中管理伴随用药可能更具挑战性。方案设计时可以指定因安全问题在试验期间禁止的伴随用药,但确保受试者在试验期间不服用则较为困难。若受试者使用方案禁止的伴随用药,可以设定 EHRs 进行自动标记。如果对管理伴随用药存在重大担忧,则该研究可能不适合整合到常规临床实践中。

1.3.6 研究终点 重大医疗事件(如卒中、骨折和心肌梗死)的结局通常可在常规临床实践中收集,但考虑受试者也可能由于意外情况在常规医疗机构外就诊,研究者应尽量获取全部医疗记录。

对于可通过标准化且常规收集的实验室检测结果(如胆固醇、糖化血红蛋白、体质量、血压等指标)反映疾病状态的临床试验,采用实验室检测结果作为结局指标便于融入临床实践,也便于评估疾病状态随时间的变化。而对于依赖于临床结局评

估(COAs)的临床试验,由于评估功能状态或症状的变化通常需要特定的量表和评估时间,可能较难融入临床实践。

在临床实践中,医师通常会根据患者临床情况调整临床评估或实验室检测的频率(例如,若疾病或病情控制良好,则减少随访次数及检查;若控制不佳,则增加随访次数及检查),当访视间隔未标准化时,可能导致数据难以分析。因此试验方案应提前明确规定访视时点。

1.3.7 不良事件 对于安全性特征已较明确的药物,可选择性收集安全性数据,包括严重不良事件、特别关注的不良事件,以及导致药物停用或受试者退出试验的不良事件等。研究者可在常规临床实践外实时监测受试者 EHRs 和/或定期进行随访电话,以识别上述不良事件。此外,可在 EHRs 系统中设置自动提醒,标记异常实验室结果和可能出现的预期不良事件,并提示当地医护人员该患者正参与临床试验。

2 案例——RECOVERY 试验

RECOVERY 试验是该指导原则草案中提及的案例之一。RECOVERY 试验为 1 项在英国自 2020 年开展的多臂、开放标签、平台设计的大型 RCT,以评估多种药物对住院新型冠状病毒感染(COVID-19)患者的疗效。主要终点为随机化后 28 d 全因死亡率,次要终点包括住院时长及基线未插管患者的复合终点(死亡或需有创通气)。RECOVERY 研究将签署知情同意书和收集基线数据等研究流程极简化,并依托英国国民医疗服务体系(NHS)直接链接至英国 25 个国家级数据库(获取如 ICU 记录、死亡登记等信息),通过算法整合多源信息,确保>99%随访完整率^[6]。截至 2021 年 4 月,英国 178 家医院站点纳入超 39 000 例患者,启动后 100 d 内即证实地塞米松可使需要吸氧或机械通气的住院患者 28 d 死亡率降低多达三分之一,同时证明了羟氯喹等药物或疗法无显著获益^[7]。RECOVERY 试验基于 QbD 原则,将精简、稳健的大规模随机试验融入常规临床实践中,聚焦核心证据需求,剔除冗余流程,降低试验成本,能高效生成证据以挽救生命。

3 我国借鉴指导原则草案的挑战与对策

FDA 于 2024 年 9 月发布的去中心化临床试验指南^[8]阐述了远程开展试验的实施方法,与之相比,该指导原则草案更强调了将 RCT 整合到常规临床

实践的研究新范式。对于我国而言,随着“健康中国2030”规划^[9]的逐步推进和国家药品监督管理局药品审评中心对RWE应用的重视^[1,10],探索将RCT整合进常规临床实践具有重要的现实意义。然而,鉴于中、美医疗体系与监管环境的差异,我国在借鉴该模式时需审慎考量其面临的挑战,并采用针对性的应对策略。

3.1 我国开展此类试验面临的挑战

3.1.1 数据孤岛与系统互操作性较差 当前我国大部分三级公立医院电子病历可实现全院信息共享^[11],但不同医院、公共卫生系统(如疾病预防控制中心、妇幼保健院)的系统仍各自为政;居民电子健康档案仅录入了居民基本健康信息与社康就诊信息,多个系统之间组织架构不一、数据字段不一,难以实现数据互联互通及业务紧密协作。这与美国依托NHS或大型商业保险数据库的集中化管理存在差距,导致多中心数据整合困难。

3.1.2 医疗机构的数据保护与监管要求错位 受限于各医疗机构对患者原始数据的安全性考虑,医疗机构可能仅允许申办方在院内对临床试验相关变量进行统计分析,而不允许将原始数据导出。但目前我国药品审评中心对于以药品注册上市为目的的临床试验,均需要申办方提交原始数据库及分析代码以验证分析结果的可靠性。这导致了医疗机构的数据保护与监管要求错位。

3.1.3 医护人员对临床试验的认识与积极性不足 相对于常规数据监测、研究者发起的临床试验(ITT),以药品注册上市为目的的临床试验的实施要求更为严苛,基层医护人员可能对临床试验的科学性、严谨性认识不足,导致方案偏离增多、数据质量下降等问题,为临床试验核查、数据处理与分析带来挑战。此外,此类试验主要用于药企注册申报,医护人员日常工作负荷已较重,若缺乏合理的激励机制,将难以调动医护人员的积极性。

3.2 对策与建议

3.2.1 破局数据壁垒,构建标准化国家级医疗信息数据库 建议由政府统一建设通用、规范的国家级医疗信息数据库,由上至下地逐步推行至全国各医疗机构,并做好原数据库的数据整理和数据导入。高校、科研单位、药企等可以通过申请、签署协议等方式申请获取数据库信息,以有效利用我国海量的医疗数据资源。

3.2.2 启动监管科学课题,推出中国特色的“监管

沙盒” 基于本文介绍的指导原则草案,建议药品监管部门与国内专家共同启动相关的药品监管科学课题研究,形成具有中国特色的指导原则。可参照STEP项目,遴选特定治疗领域(如罕见病)开展试点示范,并鼓励申办方在临床试验申请(IND)阶段与药品审评中心进行沟通交流,探索“QbD”的具体落地。

3.2.3 加强医护人员培训,建立激励机制 通过加强对基层医护人员的培训,提升其对临床试验的认识以及责任感;优化数据收集流程,从政府、医院、药企等方面做好激励措施,调动医护人员的积极性,从而提升临床试验质量,尽可能避免因数据收集质量不佳的资源浪费。

4 展望

《中共中央关于制定国民经济和社会发展第十五个五年规划的建议》^[12]明确提出要优化医疗机构功能定位和布局,实施医疗卫生强基工程,推进全民健康数智化建设,这带来了历史机遇。基于我国庞大的患者基数,探索开展融入常规临床诊疗实践的RCT研究,可充分利用RWD,加快医药创新成果的转化,也能在实践探索中全面提升我国的监管科学水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-01-03) [2025-12-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20200107151901190.html>.
National Medical Products Administration. Guidance on Real World Evidence for Drug Development and Evaluation (Trial) [EB/OL]. (2020-01-03) [2025-12-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20200107151901190.html>.
- [2] FDA. Integrating Randomized Controlled Trials for Drug and Biological Products Into Routine Clinical Practice Guidance for Industry [EB/OL]. (2024-09-17) [2025-12-31]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/integrating-randomized-controlled-trials-drug-and-biological-products-routine-clinical-practice>.
- [3] CDER Center for Clinical Trial Innovation (C3TI). Streamlined Trials Embedded in clinical Practice (STEP) Demonstration Project [EB/OL]. (2025-06-11) [2025-12-31]. <https://www.fda.gov/about-fda/cder-center-clinical-trial-innovation-c3ti/streamlined-trials-embedded-clinical>

- practice-step-demonstration-project.
- [4] Shih M C, Turakhia M, Lai T L. Innovative designs of point-of-care comparative effectiveness trials [J]. Contemp Clin Trials, 2015, 45: 61-68.
- [5] Roehr B. The appeal of large simple trials [J]. BMJ, 2013, 346(2): f1317.
- [6] Califf R M, Cavazzoni P, Woodcock J. Benefits of streamlined point-of-care trial designs: Lessons learned from the UK RECOVERY study [J]. JAMA Intern Med, 2022, 182(12): 1243.
- [7] Pessoa-Amorim G, Campbell M, Fletcher L, et al. Making trials part of good clinical care: Lessons from the RECOVERY trial [J]. Future Healthc J, 2021, doi: 10.7861/fhj.2021-0083.
- [8] FDA. Conducting Clinical Trials With Decentralized Elements [EB/OL]. (2024-09-17) [2025-12-31]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/conducting-clinical-trials-decentralized-elements>.
- 中华人民共和国中央人民政府. 中共中央国务院印发《“健康中国 2030”规划纲要》 [EB/OL]. (2016-10-25) [2025-12-31]. https://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content_5124174.htm.
- The Central People's Government of the People's Republic of China: The CPC Central Committee and the State Council Issue the “Healthy China 2030 Planning Outline” [EB/OL]. (2016-10-25) [2025-12-31]. https://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content_5124174.htm.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则 (试行) [EB/OL]. (2021-04-15) [2025-12-31]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopagezdyzIdCODE=7d2e46cea0e459358257760383526e9d>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines on Real World Data for Producing Real World Evidence (Trial) [EB/OL]. (2021-04-15) [2025-12-31]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage_zdyzIdCODE=7d2e46cea0e459358257760383526e9d.
- [10] 国家卫生健康委员会宣传司. 国家卫生健康委员会 2024 年 2 月 28 日新闻发布会文字实录 [EB/OL]. (2024-02-28) [2025-12-31]. <https://www.nhc.gov.cn/xcs/c100122/202402/509786e09180426a83f06a1419487fb6.shtml>.
- Publicity Department of the National Health Commission. Transcript of the NHC Press Conference held on February 28, 2024 [EB/OL]. (2024-02-28) [2025-12-31]. <https://www.nhc.gov.cn/xcs/c100122/202402/509786e09180426a83f06a1419487fb6.shtml>.
- [11] 中国共产党第二十届中央委员会. 中共中央关于制定国民经济和社会发展第十五个五年规划的建议 [EB/OL]. (2021-10-28) [2025-12-31]. https://www.gov.cn/gongbao/2025/issue_12386/202511/content_7047415.html.
- The 20th Central Committee of the CPC. Recommendations of the CPC Central Committee for Formulating the 15th Five-Year Plan for Economic and Social Development [EB/OL]. (2021-10-28) [2025-12-31]. https://www.gov.cn/gongbao/2025/issue_12386/202511/content_7047415.html.

[责任编辑 刘东博]