

**药物临床研究有效性综合分析指导原则**  
**（征求意见稿）**

**2021年9月**

# 目 录

一、引言.....	1
二、单项临床研究概述.....	3
(一) 关键信息.....	3
(二) 研究设计.....	3
(三) 统计方法.....	5
三、有效性结果的整体分析.....	6
(一) 各单项临床研究之间的比较.....	6
(二) 各单项临床研究的 meta 分析.....	7
四、亚组人群分析.....	7
五、与推荐给药剂量相关的临床信息分析.....	8
六、长期有效性、耐受性和停药分析.....	9
七、监管考虑.....	10
(一) 制定并提交有效性综合分析的统计分析计划.....	10
(二) 有效性结果的 meta 分析仅可作为支持性证据 ...	10
(三) 区分有效性综合分析和临床有效性总结.....	11
(四) 适用 ICH E9 (R1) 对实施本指导原则的影响 ...	11
八、参考文献.....	12
附录 1: 名词解释.....	14
附录 2: 中英文对照表.....	15

# 1 药物临床研究有效性综合分析指导原则

## 2 (征求意见稿)

### 3 4 一、引言

5 在药物注册上市申请时，为了更好地对该药物的总体风  
6 险获益情况进行评价，申办者除了需要提交与该药物相关的  
7 所有单项临床研究的有效性和安全性证据之外，通常还需要  
8 对与该药物相关的不同来源的研究数据进行整合以形成尽  
9 可能完整的证据链，并按照 ICH M4 通用技术文档（CTD）  
10 模块 5 第 5.3.5.3 节的要求提交多项研究数据分析报告。

11 不同来源的研究包括非临床研究，剂量-效应关系、药物  
12 与药物和药物与疾病（如肾脏代谢药物对肾脏的影响）相互  
13 作用的临床药理学研究，与人为因素相关的药物器械组合研  
14 究，药物活性的体外研究，以及在国内和国际开展的探索性  
15 和确证性临床研究等。临床研究数据的综合分析是申办者所  
16 提交的多项研究数据分析报告的重要组成部分，通常包括有  
17 效性综合分析和安全性综合分析。有效性综合分析是对药物  
18 有效性的全部临床研究数据进行系统分析，比较不同研究数  
19 据的优势和不足以描述总体有效性特征，并对某些重要研究  
20 数据未能纳入分析的原因进行解释说明。安全性综合分析是  
21 对药物安全性的全部临床研究数据进行系统分析，描述总体  
22 安全性特征，并确定应纳入药品说明书的风险声明。本指导

23 原则旨在为申办者对药物临床研究进行有效性综合分析提  
24 供技术指导，以尽可能全面系统地展现药物的有效性特征。

25 原则上所有临床研究均应纳入有效性综合分析，通常应  
26 包括以下内容：

27 1. 以列表形式呈现所有临床研究而不管是否获得有效  
28 性结果，包括已经完成的研究，根据预先规定的研究计划而  
29 提前终止的研究（如由于期中分析时有效性结果达到预设条  
30 件而提前终止），正在开展的研究，已经终止但未完成的研究  
31 和历史遗留的研究等；并在列表中简要概述所有临床研究  
32 的关键设计信息和有效性结果，无论有效性结果是否具有统计  
33 学意义。

34 2. 对所有临床研究的关键设计信息和统计方法进行比  
35 较，讨论其对有效性结果的影响。

36 3. 对所有临床研究的有效性结果进行比较和 meta 分析，  
37 并侧重呈现适应症相同的或具有相关性的临床研究。

38 4. 可根据需要（如为了观察亚组人群疗效或者在药品说  
39 明书中提供亚组人群信息）对所有临床研究的亚组人群的有效  
40 性结果进行比较和 meta 分析。

41 5. 对评估暴露（剂量或血药浓度）与效应之间关系（特  
42 别是剂量-效应关系）的临床药理学研究数据进行综合分析，  
43 并结合临床研究的有效性结果，以支持药品说明书中的用法  
44 用量。

45 6. 对所有临床研究的药物长期有效性、耐受性和停药数  
46 据进行比较、总结及讨论。

## 47 二、单项临床研究概述

### 48 (一) 关键信息

49 以列表的形式简要描述各单项临床研究的关键信息。关  
50 键信息包括：药物适应症、研究编号、研究区域、研究目的、  
51 研究分期如 II 期或 III 期、比较类型(如优效性或非劣效性)、  
52 试验组别、对照类型(如安慰剂或阳性药物对照)、样本量  
53 (如预设的和实际入组的数量及组别分配数量)、随机化方  
54 法及随机化分层因素、盲法(如单双盲或开放设计)、关键  
55 入排标准、给药方案、临床应答的标准定义、不良事件范畴、  
56 药代动力学、体外试验和有效性结果等。无论单项临床研究的  
57 有效性结果是否达到研究目的，均应至少列出其主要和关  
58 键次要有效性终点的点估计、区间估计及  $P$  值。

59 对于不纳入有效性综合分析的单项临床研究，应解释原  
60 因。

### 61 (二) 研究设计

62 相对于上述列表中的简要内容，本部分应较为详细地对  
63 每项临床研究的设计要素进行描述、比较和讨论，尤其是对  
64 纳入有效性综合分析的临床研究。常见的研究设计要素如下：

65 1. 受试者入排标准，如疾病状态、人口学特征、既往合  
66 并用药情况等；或者受试者选择方法，如使用富集策略与设

67 计、使用安慰剂导入期等方法。

68 2. 药物剂量选择,如固定剂量、灵活剂量、强制滴定等。

69 3. 比较类型,如优效性、等效性或非劣效性设计等。采  
70 用非劣效性设计时,应特别注意非劣效界值是否合理以及恒  
71 定假设是否成立。

72 4. 对照组的选择

73 (1)同期对照,是指试验组和对照组从相同人群中选择  
74 并同时给药,如安慰剂对照、无给药/空白对照、阳性药物对  
75 照和剂量-效应对照等。在使用阳性药物对照时,应特别说明  
76 选择该阳性药物的合理性。

77 (2)外部对照,如历史对照,以及将真实世界数据作为  
78 合成对照等。

79 (3)多重对照,如在一个研究中同时使用安慰剂对照和  
80 阳性药物对照,或者同时使用几种剂量的试验药物和几种剂  
81 量的阳性药物对照。

82 5. 有效性终点的选择,如主要或关键次要有效性终点。  
83 如果有效性终点是替代终点,则应讨论该终点的选择依据以  
84 及支持其预测临床结局的合理性。如果有效性终点是首次使  
85 用的患者报告结局或临床医生报告结局,则应说明其使用的  
86 合理性。

87 6. 研究持续时间和治疗持续时间,如治疗持续时间为 1  
88 个月,随访持续时间为 3 个月。

89 7. 样本量确定，如样本量估计参数、估计方法、试验组  
90 别分配比等。

91 8. 随机化方法，如简单随机、区组随机、分层区组随机  
92 等，或者适应性随机，如最小化方法等；以及随机分配系统，  
93 如交互式应答系统。

94 9. 盲法，如单盲、双盲和开放设计等；以及设盲时模拟  
95 剂使用情况，如对试验药物的气味或颜色的模拟方法。

96 10. 在研究中使用独立委员会，如数据监查委员会、终  
97 点裁定委员会等。

98 11. 适应性设计特征，如样本量重新估计、成组序贯设  
99 计、放弃或增加治疗组、患者入组标准变更等。应特别注意  
100 研究措施变更是否为预设的，总 I 类错误率是否得到有效控  
101 制等。

### 102 (三) 统计方法

103 本部分应对每项临床研究的主要和关键次要有效性终  
104 点的统计方法进行描述、比较和讨论，尤其应详细比较纳入  
105 有效性综合分析的临床研究的统计分析方法的异同。同时，  
106 也应在此部分简要介绍有效性综合分析的统计分析计划中  
107 的 meta 分析方法。通常应包括以下内容：

108 1. 比较各单项临床研究的主要和关键次要有效性终点  
109 的统计分析方法的异同，如使用了不同协变量的协方差分析  
110 等。

111           2. 比较各单项临床研究中受试者脱落和缺失数据的处  
112 理方法。

113           3. 简要介绍统计分析计划中对各单项临床研究的有效性  
114 性结果进行 meta 分析的方法。

115           4. 如有必要, 也可对各单项临床研究中以及有效性综合  
116 分析的统计分析计划中的非预设统计分析方法进行讨论。

### 117           **三、有效性结果的整体分析**

#### 118           **(一) 各单项临床研究之间的比较**

119           列表展示各单项临床研究的受试者数量、脱落数量、人  
120 口学特征、基线特征等。列表或制图(如森林图)展示和比  
121 较各单项研究的有效性结果。各单项研究有效性结果的比较,  
122 应以主要和关键次要有效性终点为主, 并结合受试者人口学  
123 和基线特征(如疾病严重程度)、入选或排除标准、对照类型、  
124 暴露剂量、暴露持续时间和统计分析方法等进行讨论。此外,  
125 还应分析不同地区(如果有)受试者有效性结果的一致性。

126           如果某一有效性终点在多个单项临床研究中重要性不  
127 同但重复出现, 也可对其进行比较和分析(即使不具有统计  
128 学意义), 以作为药物有效性的重要评估内容。例如, 在治疗  
129 冠心病的药物研究中, 主要有效性终点是包含死亡事件的复  
130 合终点。对这些同类研究中的死亡事件发生情况进行比较和  
131 分析, 可以了解该药物是否真正具有降低病死率的获益。

132           通常应将具有相同或相似研究设计特征(如相同或相似



133 的对照组) 的单项临床研究的有效性结果放在一起进行比较  
134 和讨论。如果这些结果存在异质性, 则应进行充分讨论。对  
135 于在国外研究数据基础上确证中国人群有效性的临床研究  
136 (如桥接研究), 应在讨论时特别注明, 并提供将国外研究  
137 数据外推至中国人群的其他支持性信息。

## 138 (二) 各单项临床研究的 meta 分析

139 应阐述对各单项临床研究的有效性结果进行 meta 分析  
140 时所用方法的合理性。鼓励使用受试者个体数据进行 meta 分  
141 析。

142 在 meta 分析时要对各单项研究进行仔细选择, 尽量减  
143 少选择性偏倚, 以确保 meta 分析结果的可信性。应注意不同  
144 研究类型的单项研究不宜进行 meta 分析, 例如, 单臂研究与  
145 设有平行对照的研究不应进行 meta 分析。

## 146 四、亚组人群分析

147 与总人群的分析相似, 对感兴趣的亚组人群进行有效性  
148 结果的整体分析也包括各单项临床研究的亚组人群有效性  
149 结果之间的比较和 meta 分析。亚组人群比较的目的是评估  
150 各单项研究中亚组人群有效性结果的一致性。在大多数情况  
151 下, 亚组人群的 meta 分析更有可能提供足够的统计效能来  
152 评估亚组人群之间的有效性结果的差异, 可以为进一步的临  
153 床研究提供假设。

154 亚组人群分析可列表或制图(尤其是森林图)展示, 一

155 般不需要进行统计推断。可按各单项研究的亚组进行分层，  
156 以尽量减少由于研究设计的差异所引入的偏倚。亚组人群分  
157 析通常应包括以下内容：

158 1. 评价主要人口学特征（如年龄、性别）和其他相关内  
159 在和外在因素（如疾病严重程度、既往治疗、合并用药、肾  
160 功能或肝功能损害）对有效性结果的影响。

161 2. 评价不同国家和地区的有效性结果的差异。

162 3. 如果计划在药品说明书中声称某亚组人群的有效性  
163 获益，则应评价是否在单项研究中预设了亚组人群分析并做  
164 了适当的多重性调整等，从而可以获得亚组人群的有效性结  
165 果的推断性结论。

## 166 五、与推荐给药剂量相关的临床信息分析

167 与推荐给药剂量相关的临床信息包括评估暴露（剂量或  
168 血药浓度）与效应之间的关系（特别是剂量-效应关系）以及  
169 评估剂量与血药浓度之间的关系等的临床药理学数据。这些  
170 数据通常涵盖以下内容：①推荐剂量范围，包括起始剂量和  
171 最大剂量；②尚未确定安全性的剂量上限或增加剂量不会导  
172 致有效性增加的上限；③各适应症和亚组人群的剂量；④给  
173 药频率；⑤滴定剂量的方法；⑥基于临床药理学数据的给药  
174 建议（如食物影响）；⑦因药物相互作用或特殊人群（如儿童、  
175 老年人、按遗传特征定义的组别、肾功能不全或肝功能不全  
176 患者）而需要调整的剂量；⑧关于给药方案依从性的重要注

177 意事项；⑨与个体化用药相关的任何其他建议。

178 对各单项研究的临床药理学数据进行综合分析时要关  
179 注以下方面：

180 1. 支持剂量推荐的各项研究的分析结果以及任何交  
181 叉研究的分析结果均应纳入综合分析。

182 2. 如果研究中使用的制剂和与市售制剂不一致，应说明  
183 他们的等效性。

184 3. 应描述由于药代动力学的非线性特征等所引起的偏  
185 离及可能的原因（如延迟效应、耐受效应或酶诱导）及其对  
186 临床使用的影响。

187 4. 应描述和评估数据的局限性（如研究使用了滴定设计  
188 而不是固定剂量设计）。

189 5. 应明确描述每项研究的给药指导（如每天早晨一次或  
190 餐前用药）、每个治疗组的给药剂量、发生不良事件时的相关  
191 给药变化信息以及研究方案中规定的任何关键措施影响到  
192 给药方案（如剂量水平滴定）时的相关给药变化信息。

193 6. 应描述用于剂量-效应关系评估差异的方法（即使在  
194 未发现差异的情况下），包括在亚组人群中进行的特定研究、  
195 按亚组人群分析有效性结果以及研究药物在血中的浓度检  
196 测方法等。

## 197 六、长期有效性、耐受性和停药分析

198 应对药物长期有效性、耐受性和停药的信息进行综合分

199 析。一般来说，有效性和耐受性需要长期观察，但关键临床  
200 研究的观察时间通常较短（如 6-12 个月），因此，应尽可能  
201 收集长期观察的所有可用信息，以研究列表的形式展示，并  
202 描述剂量使用、暴露持续时间和停药原因等长期观察信息，  
203 分析随时间推移有效性和耐受性的变化情况，对有效性、耐  
204 受性和停药进行总结和讨论。长期有效性的综合分析应侧重  
205 于设有对照的临床研究的有效性结果，并应明确区分控制良  
206 好的研究和设计相对不严谨的研究。

## 207 七、监管考虑

### 208 （一）制定并提交有效性综合分析的统计分析计划

209 在进行有效性综合分析之前，应制定相应的统计分析计  
210 划，以阐述其分析策略和分析方法。与单项临床研究的统计  
211 分析计划不同，有效性综合分析的统计分析计划不需要在研  
212 究结束之前制定。有效性综合分析的统计分析计划应与有效  
213 性综合分析报告一起提交给监管机构。建议在制定有效性综  
214 合分析的统计分析计划之前或过程中与监管机构进行充分  
215 沟通。

### 216 （二）有效性结果的 meta 分析仅可作为支持性证据

217 虽然各单项临床研究的有效性结果的 meta 分析（包括  
218 总人群和亚组人群的 meta 分析）能够向监管机构提供更加  
219 充分的关于研究药物有效性的相关信息，但不能替代各单项  
220 研究的确证性作用。无论各单项研究的总人群和亚组人群的

221 有效性结果是否有统计学显著性，也无论其 meta 分析结果  
222 是否有统计学显著性，有效性结果的 meta 分析仅可作为有  
223 效性的支持性证据，不能视为确证性证据。

### 224 (三) 区分有效性综合分析和临床有效性总结

225 有效性综合分析和临床有效性总结都是 CTD 或电子通  
226 用技术文档(eCTD)要求的关于临床研究的整体有效性信息  
227 的报告，均应符合该文档的格式要求。但有效性综合分析是  
228 所有临床研究的有效性结果的综合分析，而临床有效性总结  
229 只是有效性综合分析报告的一个总结，不应包含有效性综合  
230 分析以外的任何分析或结论。有效性综合分析应置于  
231 CTD/eCTD 模块 5 的第 5.3.5.3 节“多项研究数据分析报告”  
232 中，临床有效性总结应置于模块 2 的第 2.7.3 节“临床疗效  
233 总结”中。当临床研究可用数据非常有限时，例如，孤儿药  
234 的临床研究，或仅有一项临床研究，或仅包含一些小型临床  
235 研究，有效性综合分析报告的主体部分可以用作临床有效性  
236 总结。此时，可在 CTD/eCTD 模块 2 和模块 5 之间拆分有效  
237 性综合分析报告，其主体部分放在模块 2 的第 2.7.3 节，而  
238 作为附录的表、图和数据集部分放在模块 5 的第 5.3.5.3 节，  
239 并需要在模块 2 和模块 5 的相应章节做出明确解释。

### 240 (四) 适用 ICH E9 (R1) 对实施本指导原则的影响

241 ICH E9 (R1) 提出了估计目标的概念，并建立了从试验  
242 目标、估计目标(含伴发事件及其处理策略)、估计方法(含

243 敏感性分析)至估计值的逐层深入的新框架。适用 ICH E9  
244 (R1)之后,这些新概念和新框架势必会影响本指导原则实  
245 施。因此,在积累了应用这些新概念和新框架的较为成熟的  
246 实践经验之后,将会进一步修订本指导原则。

## 247 八、参考文献

248 [1] 国家药品监督管理局. 药物临床试验的生物统计学指导原则.  
249 2016

250 [2] 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  
251 指导原则(试行). 2020

252 [3] 国家药品监督管理局. 药物临床试验非劣效设计指导原则.  
253 2020

254 [4] 国家药品监督管理局. 药物临床试验多重性问题指导原则  
255 (试行). 2020

256 [5] 国家药品监督管理局. 药物临床试验亚组分析指导原则(试  
257 行). 2020

258 [6] 国家药品监督管理局. 药物临床试验数据监查委员会指导原  
259 则(试行). 2020

260 [7] 国家药品监督管理局. 药物临床试验适应性设计指导原则  
261 (试行). 2021

262 [8] FDA. Guidance for Industry on Integrated Summaries of  
263 Effectiveness and Safety: Location Within the Common Technical  
264 Document. 2009

265 [9] FDA. Guidance for Industry on Integrated Summary of  
266 Effectiveness. 2015

267 [10] ICH. E3: Structure and Content of Clinical Study Reports. 1995

268 [11] ICH. E9: Statistical Principles for Clinical Trials. 1998

269 [12] ICH. E9(R1): Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis  
270 in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical  
271 Trials. 2019

272 [13] ICH. E10: Choice of Control Group and Related Issues in  
273 Clinical Trials. 2000

274 [14] ICH. M4/M4(R4): Organization of the Common Technical  
275 Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2016  
276

277           **附录 1：名词解释**

278           **有效性综合分析 ( Integrated Summary of Efficacy, ISE ):** 是对  
279 药物有效性的全部临床研究数据进行系统分析, 比较不同研究数据的  
280 优势和不足以描述总体有效性特征, 并对某些重要研究数据未能纳入  
281 分析的原因进行解释说明。

282           **安全性综合分析 ( Integrated Summary of Safety, ISS ):** 是对药  
283 物安全性的全部临床研究数据进行系统分析, 描述总体安全性特征,  
284 并确定应纳入药品说明书的风险声明。

285           **通用技术文档 ( Common Technical Document, CTD ):** 是指在  
286 全球监管机构之间达成一致的、具有通用组织结构和格式的、用于  
287 药物上市申请的标准文档, 该文档可同时满足全球监管机构对申报  
288 资料的要求。

289           **合成对照 ( Synthetic Control ):** 在临床研究中未设平行对照, 而  
290 是使用该研究之外收集到的数据作为对照, 这些数据包括历史研究数  
291 据、真实世界数据或者其他来源的数据。

292



## 附录 2：中英文对照表

中文	英文
安全性综合分析	integrated summary of safety, ISS
伴发事件	intercurrent event
电子通用技术文档	electronic common technical document, eCTD
复合终点	composite endpoint
估计方法	estimator
估计目标	estimand
估计值	estimate
合成对照	synthetic control
恒定假设	constancy assumption
患者报告结局	patient-reported outcome, PRO
剂量-效应关系	dose-response relationship
历史遗留研究	legacy study
临床医生报告结局	clinician-reported outcome
临床有效性总结	summary of clinical efficacy, SCE
桥接研究	bridging study
森林图	forest diagram
事后分析	post hoc analysis
适应性设计	adaptive design
通用技术文档	common technical document, CTD
同期对照	concurrent control
无给药对照	no treatment control
有效性综合分析	integrated summary of efficacy, ISE
安全性综合分析	integrated summary of safety, ISS