

国家药监局药审中心关于发布《药物临床研究有效性综合分析指导原则（试行）》的通告（2021 年第 59 号）

发布日期：20211230

为指导申办者按照 ICH M4E（R2）通用技术文档（CTD）模块 5 第 5.3.5.3 节的要求对药物临床研究进行有效性综合分析，以尽可能全面系统地展现药物的有效性特征，药审中心组织制定了《药物临床研究有效性综合分析指导原则（试行）》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9 号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：药物临床研究有效性综合分析指导原则（试行）

国家药监局药审中心

2021 年 12 月 23 日

药物临床研究有效性综合分析指导原则 (试行)

2021 年 12 月

目 录

一、引言	1
二、单项临床研究概述	3
(一) 关键研究信息	3
(二) 研究设计要素	3
(三) 统计分析方法	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、与推荐用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: 词汇表	14
附录 2: 中英文对照表	15

药物临床研究有效性综合分析指导原则（试行）

一、引言

在药物注册上市申请时，为了更好地对该药物的总体风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可能完整的证据链，并按照 ICH M4E（R2）通用技术文档（CTD）模块 5 第 5.3.5.3 节的要求提交多项研究数据分析报告。

不同来源的研究包括非临床研究，剂量-效应关系、药物与药物和药物与疾病（如肾脏代谢药物对肾脏的影响）相互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究，药物活性的体外研究，以及在国内和国际开展的探索性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的拟申请注册同一适应症的全部临床有效性研究数据进行系统分析，比较不同研究数据的优势和不足，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。安全性综合分析是对药物的全部临床安全性研究数据进行系统分析，描述总体安全性特征，并确定应纳入药

品说明书的风险声明。

本指导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供技术指导，以尽可能全面系统地展现药物的有效性特征。本指导原则中的 **meta** 分析是指对独立研究的个体层面或群体层面的数据进行合并分析。

原则上与药物的拟申请注册同一适应症相关的所有临床有效性研究均应纳入有效性综合分析，包括但不限于以下内容：

1. 以列表形式呈现所有临床研究而不论其是否获得有效性结果，包括已经完成的研究，根据预先规定的研究计划而提前终止的研究（如由于期中分析时有效性结果达到预设条件而提前终止），正在开展的研究，已经终止但未完成的研究和历史遗留的研究等；并在列表中简要概述所有临床研究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学意义。

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

3. 对所有临床研究的有效性结果进行比较和 **meta** 分析。

4. 可根据需要（如为了观察亚组人群疗效）对所有临床研究的亚组人群的有效性结果进行比较和 **meta** 分析。

5. 对评估暴露（剂量或血药浓度）与效应之间关系的临床药理学研究数据进行综合分析，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用量。

6. 对所有临床研究呈现出的药物长期有效性、耐受性和停药数据进行比较、总结及讨论。

二、单项临床研究概述

（一）关键研究信息

从各单项临床研究报告中提取关键研究信息并以列表的形式简要呈现。关键研究信息包括：药物适应症、研究编号、研究开展状态（如正在进行中或结束）、研究区域、研究目的、研究分期如 II 期或 III 期、比较类型（如优效性或非劣效性）、试验组别、对照类型（如安慰剂或阳性药物对照）、样本量（如预设的和实际入组的数量及组别分配数量）、随机化方法及随机化分层因素、盲法（如单盲、双盲或开放设计）、关键入排标准、用药方案、有效性终点的标准定义和有效性结果等。无论单项临床研究的有效性结果是否达到研究目的，均应至少列出其主要和关键次要有效性终点的点估计、区间估计及 P 值（若适用）。

对于不纳入有效性综合分析的单项临床研究，应解释原因。

（二）研究设计要素

相对于上述列表中的简要内容，本部分应较为详细地对每项临床研究的设计要素进行描述、比较和讨论，尤其是对纳入有效性综合分析的临床研究。研究设计要素包括但不限于

于以下内容:

1. 受试者关键入排标准, 如疾病状态、人口学特征、既往合并用药情况等; 或者受试者选择方法, 如富集策略与设计、安慰剂导入期等方法。

2. 药物剂量选择, 如固定剂量、灵活剂量、强制滴定等。

3. 比较类型, 如优效性、等效性或非劣效性设计等。采用非劣效性设计时, 应特别说明非劣效界值是否合理以及恒定假设是否成立。

4. 对照组的选择

(1) 同期对照, 是指试验组和对照组从相同研究人群中选择并同时用药, 如安慰剂对照、无用药/空白对照、阳性药物对照和剂量-效应对照等。在使用阳性药物对照时, 应特别说明选择该阳性药物的合理性。

(2) 外部对照, 如研究人群之外的历史对照、平行对照、目标值对照或合成对照等。

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

5. 有效性终点的选择, 如主要或关键次要有效性终点。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用的临床结局评价指标 (如患者报告结局、临床医生报告结

局等），则应说明其使用的合理性。

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

7. 样本量确定，如样本量估计参数、估计方法、试验组别分配比等。

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

9. 盲法，如单盲、双盲和开放设计等，以及试验药物的气味或颜色等的模拟方法（如使用模拟剂）。

10. 在研究中使用独立委员会，如数据监查委员会、终点裁定委员会等。

11. 适应性设计特征，如样本量重新估计、成组序贯设计、放弃或增加治疗组、患者入组标准变更等。应特别注意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制等。

（三）统计分析方法

本部分应对每项临床研究的主要和关键次要有效性终点的统计分析方法进行描述、比较和讨论，尤其应详细比较纳入有效性综合分析的临床研究的统计分析方法的异同。包括但不限于以下内容：

1. 比较各单项临床研究的主要和关键次要有效性终点

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等。

2. 比较各单项临床研究中受试者脱落和缺失数据的处理方法。

3. 如有必要，也可对各单项临床研究中的非预设统计分析方法进行讨论。

三、有效性结果的整体分析

（一）各单项临床研究之间的比较

列表展示各单项临床研究的受试者数量、脱落数量、人口学特征、基线特征等。列表或制图（如森林图）展示和比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，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和基线特征（如疾病严重程度）、入选或排除标准、对照类型、暴露剂量、暴露持续时间和统计分析方法等进行讨论。此外，还应分析不同地区（如果有）受试者有效性结果的一致性。

如果某一有效性终点在多个单项临床研究中重要性不同但重复出现，也可对其进行比较和分析（即使不具有统计学意义），以作为药物有效性的重要评估内容。例如，在治疗冠心病药物的同类研究中，经常观察的有效性终点是包含死亡事件的相同或不同复合终点。对这些同类研究中的死亡事件发生情况进行比较和分析，可以了解该药物是否真正具有降低病死率的获益。

通常应将具有相同或相似研究设计特征（如相同或相似的对照组）的单项临床研究的有效性结果放在一起进行比较和讨论。如果这些结果存在异质性，则应进行充分讨论。对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（如桥接研究），应在讨论时特别注明，并提供将国外研究数据外推至中国人群的其他支持性信息。

（二）各单项临床研究的 meta 分析

应阐述对各单项临床研究的有效性结果进行 meta 分析时所用方法的合理性。建议使用个体层面的数据进行 meta 分析，但应考虑各单项研究之间的异质性。

在 meta 分析时要对各单项研究进行仔细选择，尽量减少选择性偏倚，以确保 meta 分析结果的可信性。应注意研究设计特征不同的单项研究通常不宜进行 meta 分析，例如，单臂研究与设有平行对照的研究不应进行 meta 分析。

四、亚组人群分析

与总人群的分析相似，对感兴趣的亚组人群进行有效性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结果之间的比较和 meta 分析。亚组人群比较的目的是评估各单项研究之间亚组人群有效性结果的一致性。在大多数情况下，亚组人群的 meta 分析更有可能精确评估亚组人群之间的有效性结果的差异，可以为进一步的临床研究提供假设。

以列表的形式呈现各单项研究中的亚组人群及其定义。

亚组人群分析可列表或制图（尤其是森林图）展示，一般不需要进行统计推断。可按各单项研究的亚组人群定义进行分层，以尽量减少由于研究设计的差异所引入的偏倚。亚组人群分析包括但不限于以下内容：

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

2. 评价不同国家和地区的有效性结果的差异。

五、与推荐用药剂量相关的临床信息分析

与推荐用药剂量相关的临床信息包括评估暴露（剂量或血药浓度）与效应之间的关系以及评估剂量与血药浓度之间的关系等的临床药理学数据。这些数据通常涵盖以下内容：

- ①推荐剂量范围，包括起始剂量和最大剂量；②增加剂量不会导致有效性增加的剂量下限；③各适应症和亚组人群的剂量；④用药频率；⑤滴定剂量的方法；⑥基于临床药理学数据的用药建议（如食物影响）；⑦因药物相互作用或特殊人群（如儿童、老年人、按遗传特征定义的组别、肾功能不全或肝功能不全患者）而需要调整的剂量；⑧关于用药方案依从性的重要注意事项；⑨与个体化用药相关的任何其他建议。

对各单项研究的临床药理学数据进行综合分析时要关注以下方面：

1. 支持剂量推荐的各单项研究的分析结果以及任何交

又研究的分析结果均应纳入综合分析。

2. 如果研究中使用的制剂与拟商业化制剂不一致，应说明其可比性。

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

4. 应描述和评估数据的局限性（如研究使用了滴定设计而不是固定剂量设计）。

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

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

六、长期有效性、耐受性和停药分析

应对药物长期有效性、耐受性和停药的信息进行综合分析。一般来说，有效性和耐受性需要长期观察，但关键临床研究的观察时间通常较短（如 6-12 个月），因此，应尽可能收集长期观察的所有可用信息，并描述剂量使用、暴露持续时间和停药原因等长期观察信息，分析随时间推移有效性和

耐受性的变化情况以及其它合并用药对有效性的影响，对有效性、耐受性和停药情况进行总结和讨论。长期有效性的综合分析应侧重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好的研究和设计相对不严谨的研究。

七、监管考虑

（一）制定并提交有效性综合分析的统计分析计划

在进行有效性综合分析之前，应制定相应的统计分析计划，以阐述其分析策略和分析方法，包括对各单项临床研究的有效性结果进行 meta 分析的方法。与单项临床研究的统计分析计划不同，有效性综合分析的统计分析计划不需要在各单项研究结束之前制定。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沟通。

（二）有效性结果的 meta 分析仅可作为支持性证据

虽然各单项临床研究的有效性结果的 meta 分析（包括总人群和亚组人群的 meta 分析）能够向监管机构提供更加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有效性结果是否有统计学显著性，也无论其 meta 分析结果是否有统计学显著性，有效性结果的 meta 分析仅可作为有效性的支持性证据，不能视为确证性证据。

（三）区分有效性综合分析和临床有效性总结

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

（四）适用 ICH E9 (R1) 对实施本指导原则的影响

ICH E9 (R1) 提出了估计目标的概念, 并建立了从试验目标、估计目标 (含伴发事件及其处理策略)、估计方法 (含敏感性分析) 至估计值的逐层深入的新框架。适用 ICH E9 (R1) 之后, 这些新概念和新框架势必会影响本指导原则实施。因此, 在积累了应用这些新概念和新框架的较为成熟的

实践经验之后，将会进一步修订本指导原则。

八、参考文献

[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. 2016

[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指导原则（试行）. 2020

[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. 2020

[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（试行）. 2020

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

[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则（试行）. 2020

[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（试行）. 2021

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

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

- [10] ICH. E3: Structure and Content of Clinical Study Reports. 1995
- [11] ICH. E9: Statistical Principles for Clinical Trials. 1998
- [12] ICH. E9(R1): Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials. 2019
- [13] ICH. E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2000
- [14] ICH. M4(R4): Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2016
- [15] ICH. M4E(R2): Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Efficacy. 2016
- [16] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration and Wiley Blackwell. 2nd edit. 2019
- [17] Schmid CH, Stijnen T, White IR. Handbook of Meta-Analysis. CRC Press. 2021

附录 1：词汇表

有效性综合分析 (Integrated Summary of Efficacy, ISE): 是对药物的拟申请注册同一适应症的全部临床有效性研究数据进行系统分析, 比较不同研究数据的优势和不足, 以描述总体有效性特征, 并对某些重要研究数据未能纳入分析的原因进行解释说明。

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

临床有效性总结 (Summary of Clinical Efficacy, SCE): 是对有效性综合分析的简要总结, 其内容范围与有效性综合分析一致, 不包括有效性综合分析以外的任何分析和结论。

通用技术文档 (Common Technical Document, CTD): 是指在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资料的要求。

合成对照 (Synthetic Control): 在临床研究中未设平行对照, 而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据、真实世界数据或者其他来源的数据。

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
临床结局评价	Clinical Outcome Assessment, COA
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
适应性设计	Adaptive Design
通用技术文档	Common Technical Document, CTD
同期对照	Concurrent Control
无用药对照	No Treatment Control
有效性综合分析	Integrated Summary of Efficacy, ISE