

# 国际多中心药物临床试验指南（试行）

二〇一五年一月

附件

## 国际多中心药物临床试验指南（试行）

### 一、背景

近年来，药物研发日益趋于全球化，用于药品注册的国际多中心药物临床试验，已经从人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)区域拓展到非 ICH 区域。药物全球同步研发，是一种共享资源的开发模式，可以减少不必要的重复临床试验，缩短区域或国家间药品上市延迟，提高患者获得新药的可及性。境内申办者为融入国际市场，也越来越关注全球同步研发。

申办者要根据早期研究数据、种族敏感性分析和不同监管机构的要求，确定在全球不同区域间应采用的临床试验方式。如果多个区域的多个中心按照同一临床试验方案同时开展临床试验，则该临床试验为多区域临床试验。出于科学和安全性等方面的考量，申办者也可以在某区域内不同国家的多个中心按照同一临床试验方案同时开展区域性临床试验。上述两种形式的临床试验均属于国际多中心药物临床试验。

国际多中心药物临床试验数据用于在我国进行药品注册申请的，应符合《药品注册管理办法》有关临床试验的规定。但国际多中心药物临床试验在我国的申请、实施及管理，还需进一步加强指导和规范。

### 二、目的与范围

本指南用于指导国际多中心药物临床试验在我国的申

请、实施及管理。

建议申办者优先评估在我国临床需求未被满足的疾病领域开展国际多中心药物临床试验；早期评估在我国开展全球关键性研究和区域性研究的可行性；考虑在我国开展关键性临床试验和针对我国患者人群的区域性临床试验。

鼓励我国申办者开展国际多中心药物临床试验，以加速我国药物研发的国际化进程，充分发挥我国研究者在国际多中心药物临床试验中的作用，提高我国药物研发和药物治疗的整体水平。

### 三、总体要求

国际多中心药物临床试验数据用于在我国申报药品注册的，至少需涉及包括我国在内的两个国家，并应参照本指南的要求。申办者在我国计划和实施国际多中心药物临床试验时，应遵守《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》和《药品注册管理办法》等相关法律法规和规定，执行我国《药物临床试验质量管理规范》（GCP），并参照 ICH-GCP 等国际通行原则；应同时满足相应国家的法律法规要求。要综合考虑以下因素：

#### （一）国际多中心药物临床试验的基本条件

申办者要事先明确我国在全球整体临床开发计划中的位置，在与全球开发保持协同的同时，推进在我国的新药研发。申办者在提交国际多中心药物临床试验申请时，要同时提交包括向制药发达国家（如 ICH 成员国家）监管机构提交的申报资料，包括完整的临床试验方案（含临床试验方案编

号)和支持性数据。

国际多中心药物临床试验,应在全球各研究中心采用同一临床试验方案,并对研究人员进行统一的培训,包括临床试验方案、标准操作规程、试验用记录表格、计算机使用等内容,并对各类定义进行明确解释和翻译,统一诊断、疗效和安全性评价指标,确保研究人员对临床试验方案的理解和相关指标评价的一致性,减少各中心之间和研究人员之间操作和评价上的差异。在大规模的国际多中心药物临床试验中,通常要考虑设立独立数据监察委员会和对关键指标的终点判定委员会。

## (二) 国际多中心药物临床试验策略选择

制定全球研发计划时,需针对各国家和地区的疾病流行病学、医疗实践等情况开展相关研究,明确上述与药物治疗评价密切相关的因素在各国家或地区之间的差异,在研发早期应针对药物在人体内的吸收、分布、代谢、排泄情况,以及人体对药物的反应和耐受情况,确定后期研发策略,即开展全球同步研发或区域性同步研发,还是针对不同国家和地区分别选择不同的研发策略。

## (三) 国际多中心药物临床试验数据用于药品注册申请的要求

国际多中心药物临床试验数据用于支持在我国的药品注册申请时,一是需要对全球的临床试验数据进行整体评价后,再针对亚洲和我国的临床试验数据进一步进行趋势性分析。在对我国的临床试验数据进行分析时,需考虑入组患者

的情况是否与我国医疗实践中患者整体情况一致，即研究人群的特征是否具有代表性；二是需要关注我国受试者样本量是否足够用于评价和推论该试验药物在我国患者中的安全性和有效性，满足统计学以及相关法规要求；三是参与国际多中心药物临床试验的境内和境外研究中心，均应接受我国药品监管部门组织的相关现场核查。

#### 四、科学性方面的考虑

在设计国际多中心药物临床试验时，需要更多考虑到由于国家、地区和人群的不同所带来的在疾病、医疗及文化、社会环境等诸多因素的不同，从而可能导致国家、地区或中心之间的差异，进而对临床试验结果准确性和可靠性的产生影响。

##### （一）疾病流行病学情况

疾病的流行病学特征是药物研发中需要首先考虑的问题，对制定药物整体研发策略有着十分重要的指导意义。主要的考虑因素包括：发病率/患病率、病因、危险因素、预后情况等。

发病率/患病率：不同的发病率和患病率主要会影响对所在国家临床需求重要性的判断以及进行临床试验入组受试者难易程度的分析。对于发病率不同的疾病，其药物安全、有效性评价，包括终点指标的评价原则，以及风险/收益的权衡，可能会有所不同。因此，对于同一临床试验结果，不同国家和地区的监管机构可能做出不同的审批结论。

病因和危险因素：对同一疾病，流行病学研究发现的病

因不同,危险因素不同,可能导致药物安全有效性结果不同。药物研究和评价中,要针对可能导致有效性不同的因素制定研发策略和设计临床试验方案。例如某些疾病可以按疾病类型选择不同地域的患者,而某些疾病则需要根据病原生物学、细胞学或分子生物学等特点进行人群分类,避免将异质性(Heterogeneity)患者入组同一国际多中心药物临床试验,导致对结果的影响或者无法代表相应区域患者人群的实际情况。

预后情况:若不同国家或地区同一疾病的转归和预后情况不同,则可能影响药物临床试验疗效评价。因此,完整的流行病学资料非常重要,至少需要对可能影响预后的主要因素有一定程度的了解。缺乏系统完善的流行病学资料将为各国家或地区间差异比较和研究带来困难。必要时首先要首先进行相关研究(包括文献复习和分析),获得基础数据,再开展系统的临床试验。

## (二) 医疗实践差异情况

目前,医疗领域的全球交流已十分广泛,并根据循证医学的证据制定了全球或各国家和地区的诊疗指南。针对一些疾病,各国诊疗指南推荐了比较相似的治疗方案,甚至在全球范围内采纳完全相同的诊疗指南。但由于疾病的差异、医疗实践和资源的不同,还有相当多的疾病治疗领域中,各个国家制定了不同的指南,在疾病诊断方法、诊断标准、治疗方案等方面存在一定的差异。

在设计国际多中心药物临床试验方案时,要有主要参加

区域或国家的专家成员参加，并应高度关注各国医疗实践差异带来的诊断标准、治疗原则、对照药选择等方面的不同，并充分考虑这些不同对临床试验方案设计和实施可能带来的影响，保证临床试验的科学性、可操作性和可解释性。

### （三）药物代谢方面的差异

现有研究结果显示，部分药物在不同地区人群之间的药代动力学方面表现出显著性差异，甚至在同一地区人群中也可能存在一定的差异。

影响药物在体内过程的因素，除明确的内因外，还有诸多外因，如不同药物之间的相互作用（各国批准药品不同、指南推荐药物不同、医生用药习惯不同等）、饮食的影响、文化和生活习惯等，均可能对药物有效性和安全性产生影响。作为全球研发策略的一部分，申办者在设计国际多中心药物临床试验方案时，要充分考虑潜在的可能导致药物代谢方面差异的种族和其他内外因素。

### （四）剂量的选择

剂量选择的合理性是开展国际多中心药物临床试验的关键内容之一。上述提及的内因或外因，均可能对不同国家和地区最佳剂量选择带来影响。除种族差异引起的对药物代谢的影响外，医疗实践的差异，包括各国治疗指南的差异，带来的影响也应加以关注。由于各国或地区治疗策略不同，可能导致临床试验设计中剂量选择的差异化。另外，拟定剂量也应关注不同种族患者的耐受性等因素。

### （五）对照药的选择

国际多中心药物临床试验要对拟用的对照药物进行充分论证，关注其在相应国家和地区已获得批准的适应症、可及性及其使用情况等。此外，在诊疗指南不同的情况下，作为金标准的治疗药物如果不同，对照药确定的依据需要进行论证。使用安慰剂时，应充分考虑不同国家和地区伦理委员会审批原则和标准的差异。

#### （六）有效性评价指标

对关键性国际多中心药物临床试验，建议根据需要设立统一的主要研究指标的终点判定委员会，对主要疗效指标进行统一、独立的评价；建立中心实验室，对重要实验室指标进行统一检测，保证研究结果的客观一致性。与语言、文化相关的量表应用，要谨慎考虑，要在不同中心涉及的国家 and 地区进行量表效度和信度的验证，确保评价工具的科学性和可靠性。

#### （七）样本量的考虑

由于法规体系不同，各国家和地区对注册申报的临床试验病例数要求可能不同。应在与各国家和地区法规不冲突的条件下，满足不同国家和中心合理的样本量分配，并提供相应的科学和法规层面的确定依据。进行临床试验设计时，除总体必须符合统计学要求，还应满足亚组评价的需要，充分考虑疾病的流行病学特征、样本选取的代表性等多个相关因素，确定各国家和地区之间的病例数分配。

#### （八）统计学方面的其他考虑

国际多中心药物临床试验，要事先建立评价亚组结果与

整体结果是否具有趋势一致性的统计方法，尤其对于重要的指标（主要疗效指标和重要的次要疗效指标）应进行亚组间比较，分析差异趋势。

对于总体临床试验人群中出现的安全性信息，应对相关因素进行分析，并在各亚组中寻找相关因素。应进行亚组（国家或地区）间一致性检验，发现差异时应进行分析和处理，明确差异来源、重要程度以及可接受性。

#### （九）不良事件/反应的收集和评价

按方案规定的统一要求和原则，进行不良事件/反应的收集和评价。申办者要按 ICH 指南以及各有关国家和地区的要求，建立良好的沟通机制，定期向各临床试验中心及其所属的监管机构报送安全性相关信息，并保留通信记录。涉及重要的安全性事件或有效性问题，包括独立数据监察委员会、伦理委员会、监管机构等作出的决定，申办者应及时报告和通报。

#### （十）其他考虑

##### 1. 独立数据监察委员会（IDMC）

针对样本量相对较大、研究时间相对较长，特别是由临床事件驱动的关键性临床试验，需设立独立数据监察委员会，建立明确的工作机制和程序。对中国患者所占比例超过 20% 的研究，建议将中国专家纳入全球核心的独立数据监察委员会。

##### 2. 独立的终点判定委员会（EAC）

对于人为因素可能对研究结果的判定产生影响的情形，

如影像学评价结果作为主要评价终点的关键性国际多中心药物临床试验，需设立统一的主要研究指标的终点判定委员会，统一进行主要研究指标的独立评价和判定。对中国患者所占比例超过 20% 的研究，建议将中国专家纳入到临床试验方案的设计与讨论。

## 五、规范性方面的考虑

国际多中心药物临床试验要遵守国际通行的 GCP 原则及伦理要求，申办者应保证临床试验结果真实可靠，研究者应具备承担该项临床试验的资质与能力，伦理委员会应对试验进行审查及跟踪审查，保护受试者的权益、福利并保障其安全。

(一) 申办者应按临床试验所在国家和地区关于临床试验申请的法规要求，在临床试验开始前按要求获取所在国家和地区药品监管机构的批准或进行备案，并在国家食品药品监督管理局药物临床试验信息平台（网址：<http://www.chinadrugtrials.org.cn/>）进行登记和信息公示。登记信息应包括境内外的全部主要研究者、临床试验机构等信息。

(二) 申办者应保证在获得伦理委员会的审查批准后才开始临床试验的实施。国际多中心药物临床试验可根据需要建立伦理委员会协作审查的工作程序，并符合相关要求。临床试验所在地的伦理委员会应充分考虑申请条件、临床试验机构与研究者的资质、社会禁忌、宗教习俗等方面的因素，保证受试者的入选、排除、隐私与个人信息保护等符合伦理

要求，并避免出现不同国家和地区间的双重标准。

(三) 申办者应将临床试验用文件翻译成符合当地语言习惯的文字，并对翻译的准确性进行验证。受试者使用的知情同意书、受试者日记等文件，必须使用当地的文字，内容应完整易懂。临床试验方案中要明确规定输入病例报告表的文字。如需要翻译收集的临床试验数据（如受试者日记、病例报告表填写内容），要明确负责翻译部门和翻译时间。

(四) 研究者在临床试验开始前，应获取受试者的知情同意。知情同意书的内容以及知情同意的过程应符合 GCP 的要求，涉及试验药物的重要资料应及时更新。对不同国家或地区在执行知情同意过程中的重要区别，要在注册申报资料中予以说明。对未成年人等特殊受试群体执行知情同意，除符合 GCP 原则外，还应遵守各国关于未成年人保护等的相关法规要求。

(五) 申办者和研究者要按照国际通行的 GCP 原则和伦理委员会的要求，向伦理委员会递交国际多中心临床试验进展情况，包括但不限于入组情况、独立数据监察委员会的重要决定（如适用）以及本国与其他国家和地区的安全性信息等，便于其掌握试验的整体情况，进行跟踪审查，保护受试者安全和权益。

(六) 申办者应遵守所在国家和地区对于临床试验保险或其他保障措施的法规要求，保证受试者得到及时治疗 and 足额赔偿。对由境外保险公司所提供的保险，申办者要保证我国境内受试者可有效足额索赔，优先保障受试者权益。

(七) 临床试验用药品的标签内容应完整，并符合所在国家或地区的要求，保证药品的可识别、可追溯和正确使用。标签内容包括临床试验信息和临床试验用药品信息。

临床试验信息包括：申办者名称、临床试验编号、药物编号（设盲临床试验）、用法用量（或另提供受试者使用说明），并注明“临床试验专用”等。

临床试验用药品信息包括：剂型、给药方式、规格、批号、保存条件和有效期等。

(八) 生物样本的留样和结果使用应该与临床试验方案中规定的一致。如果用于其他用途，应通过伦理委员会的审查并另外获取知情同意。生物样本的保存和运输应符合所在国家和地区相关法规要求，申办者要事先评估跨国家或地区的生物样本转运的合法性和可行性等。

(九) 国际多中心药物临床试验需采用统一的数据处理中心，进行数据的查询、核对、储存和分析。主要疗效和重要的安全性评价指标为实验室评价指标时，建议建立中心实验室进行统一检测。实验室应具备相应临床检验资质。设立区域性中心实验室的，应定期进行实验室间质控一致性验证，保证实验结果的一致性和可靠性。

(十) 申办者应统一不良事件(AE)的收集和评价方式，使用统一的术语表（如 MedDRA、WHO ART 等）对不良事件进行编码，并建立统一的严重不良事件(SAE)收集和评价的安全性数据库。AE 或 SAE 的报告应符合所在国家和地区相关要求。

(十一) 使用计算机化系统的, 应对研究者和相关人员进行培训, 设立技术支持部门, 明确联系方式, 如电话、电子邮箱、传真等。系统的安全性、用户管理、系统验证、数据报告、导出、修订、处理、保存、质控等要符合计算机化系统的要求, 具有自动生成稽查踪迹 (Audit Trail) 功能。

(十二) 申办者或其委托的合同研究组织 (CRO) 应对各临床试验中心进行监查, 监查报告应存档, 申办者应定期审查监查工作的情况。申办者或其委托的 CRO 应制定稽查计划, 并有统一的稽查报告模板和稽查结果报告系统。申办者负责对拟委托的 CRO 等第三方组织进行系统的评估和稽查, 对其工作质量负责。

## 六、临床试验方案变更

临床试验方案的修改, 应经伦理委员会批准后方可实施。对有可能严重影响受试者安全、显著改变临床试验的风险/受益比、大幅度增加我国受试者入组数量等情况, 申办者要向国家食品药品监督管理局提出补充申请, 经批准后方可实施。

与药物临床试验登记及信息公示有关的临床试验方案变更, 要及时在国家食品药品监督管理局药物临床试验信息平台进行相关信息更新。

## 七、注册申报

申办者将国际多中心药物临床试验数据用于支持在我国药品注册申请的, 要按照 ICH 通用技术文件(ICH-CTD)的内容与格式要求, 报送完成的国际多中心药物临床试验的全

球临床试验报告、统计分析报告和数据库，以及相关的支持数据；同时还要进行亚组的研究结果总结和比较性分析。

临床试验报告首先要对全球的整体临床试验数据进行总结和分析；其次要针对亚洲人群的有效性和安全性与非亚洲人群进行比较和趋势性分析；还要针对我国人群的有效性和安全性数据与其他国家人群的相应数据进行比较和趋势性分析。

对提前终止或失败的国际多中心药物临床试验，申办者要将临床试验研究结果摘要和原因等情况报告相关的药品监管部门。

## 八、现场核查

药品监管部门可基于风险以及审评的需要，对国际多中心药物临床试验进行注册现场核查，或进行有因核查等。核查可以针对申办者、CRO、临床试验机构/研究者和伦理委员会等有关各方。

开展现场核查，药品监管部门通常提前通知申办者实施现场核查的时间、地点等相关信息。申办者应按要求及时提交相关资料，如需要，要提前调集相关资料。申办者确有特殊原因须推迟现场核查的，要提出书面申请并说明理由。

现场核查主要内容包括临床试验方案、原始记录与总结报告的一致性等；临床试验实施是否规范、可靠、合规，是否符合伦理要求等。必要时，可对临床试验用药品制备及运输管理等情况进行核查，对临床试验用药品进行抽查检验；针对所发现的问题进行所需的取证。

现场核查可根据需要扩大核查范围，对其他临床试验中心或有关方进行核查。要求申办者提供进一步的说明资料，或进行更大范围的稽查，以确定违规的严重程度。对严重违规的临床试验，其结果不予接受用作注册申报资料，并通知相关国家和地区的药品监管机构。

我国药品监管部门将加强与其他国家和地区药品监管机构的沟通、交流与合作，提高监管效率。

## 九、名词解释

本指南中，下列用语的含义是：

1.关键性临床试验 (Pivotal Study) :指用于支持药品上市安全性和有效性评价的药物临床试验，通常为具有良好对照的随机盲法Ⅲ期临床试验。

2.独立数据监察委员会 (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) :由申办者建立的，在临床试验过程中按计划定期评估临床试验的进度、安全性数据以及关键的有效性评价终点，并向申办者提出临床试验是否继续、停止或修订临床试验方案等建议。

3.终点判定委员会 (Endpoint Assessment or Adjudication Committee, EAC) :由一组临床专家组成的，按照标准的工作程序对临床试验的主要评价终点进行判定的委员会。无论临床试验是否采用盲法，在进行终点评定时，委员会专家均应对被评估的受试者保持盲态。

4.通用技术文件 (Common Technical Document, ICH-CTD):指 ICH 指导原则中综合类技术要求 M 中的 M4 部

分内容, 包括 CTD,CTD-Q(质量)、CTD-S(非临床安全性)、CTD-E(临床安全有效性)、和 e-CTD (电子化通用技术文件)等 5 方面。与临床安全有效性评价相关的技术文件要求包括模块 2 (临床试验综述和临床试验摘要) 以及模块 5 (临床试验报告)。