国际人用药品注册技术协调会

ICH 三方协调指导原则

ICH 关于优化获益-风险信息格式与结构的 M4E 指导原则修订版

有效性 - M4E(R2)

ICH 现行第四阶段版本

2016 年 6 月 15 日

按照 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并经各监管方征求了意见。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本、美国、加拿大和瑞士的监管机构采纳。

M4E(R2)

文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 **2005** 年 **11** 月
M4E	指导委员会批准进入第二阶段，并发布公开征求意见。	2000 年 7 月 20 日	M4E
M4E	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方监管机构采纳。	2000 年 11 月 8 日	M4E
M4E	为保持一致性，指导委员会批准在第四阶段直接对编号和章节标题进行更改，无需再公开征求意见。	2002 年 9 月 12 日	M4E(R1)
M4E(R2)	指导委员会批准进入第 2b 阶段，并发布公开征求意见。仅对指导原则的第 2.5.1 和 2.5.6 节进行了修订。	2015 年 8 月 5 日	/

M4E(R2)现行第四阶段版本

编码	历史	日期
M4E(R2)	大会批准进入第四阶段，并推荐给 ICH 各监管机构采纳。	2016 年 6 月 15 日

为了促进 M4/M4E/M4S/M4Q 指导原则的实施，ICH 专家拟定了一系列问答（Q&A），可从 ICH 网站 http://www.ich.org 下载。

M4E 问答历史

首次编码	历史	日期	新编码 **2005** 年 **11** 月
M4E 问答	指导委员会批准 。	2002 年 2 月 11 日	M4E 问答
M4E 问答	指导委员会批准新增问题。	2002 年 9 月 12 日	M4E 问答 (R1)

M4E 问答	指导委员会批准新增问题。	2003 年 2 月 6 日	M4E 问答 (R2)
M4E 问答	指导委员会批准新增问题。	2003 年 11 月 11 日	M4E 问答 (R3)

网站上发布的现行 M4E 问答

首次编码	历史	日期	新编码 **2005** 年 **11** 月
M4E Q&A	指导委员会批准新增问题。	2004 年 6 月 10 日	M4E Q&A (R4)

法律公告：本文件受版权保护，只有在 ICH 对本文件的版权始终获得承认的情况下方可在具有公开许可证书的情况下使用、复制、在其他著作中引用、改编、修改、翻译或传播。如果对本文件进行了任何改编、修改或翻译，则必须采取合理措施，明确标示出或确定对原文件或依据原文件所做的变更。必须避免由 ICH 签署或发起对原文件的改编、修改或翻译的想法。本文件按"原有的形式"提供，不做任何形式的保证。任何情况下，ICH 或原文件的作者都不会承担与使用本文件有关的任何指控、损失或其他任何责任。

上述的许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归属于第三方的文件，则必须通过该版权的持有者获得复制的许可。

ICH 三方协调指导原则

ICH 关于优化获益-风险信息格式与结构的 M4E 指导原则修订版
有效性-M4E(R2)

ICH 三方协调指导原则

在 2016 年 6 月 15 日召开的 ICH 大会上 ICH 进程进入第四阶段，本指导原则被推荐给 ICH 各监管机构采纳。

目录

模块 2：通用技术文档总结 1
2.5 **临床综述** 1
前言 1
目录 2
临床综述内容的详细讨论 2
2.5.1 **产品开发依据** 2
2.5.2 **生物药剂学综述** 3
2.5.3 **临床药理学综述** 3
2.5.4 **有效性综述** 4
2.5.5 **安全性综述** 5
2.5.6 **获益与风险结论** 6
2.5.7 **参考文献** 11

2.7 **临床总结** 11
前言 11
目录 12
临床总结指南 13
2.7.1 **生物药剂学研究及相关分析方法总结** 13
2.7.1.1 背景和综述 13

2.7.1.2 单项研究结果总结 13
2.7.1.3 研究间结果的比较与分析 13
2.7.1.4 附录 14
2.7.2 临床药理学研究总结 15
2.7.2.1 背景和综述 15
2.7.2.2 单项研究结果总结 15
2.7.2.3 研究间结果的比较与分析 16
2.7.2.4 特殊研究 16
2.7.2.5 附录 17
2.7.3 临床有效性总结 18
2.7.3.1 临床有效性的背景和综述 18
2.7.3.2 单项研究结果总结 19
2.7.3.3 研究间结果的比较与分析 19
2.7.3.3.1 研究人群 20
2.7.3.3.2 所有研究间的有效性结果的比较 20
2.7.3.3.3 亚群间结果的比较 21
2.7.3.4 与推荐剂量相关的临床信息分析 21
2.7.3.5 疗效的持续性和/或耐药性 22
2.7.3.6 附录 22
2.7.4 临床安全性总结 23
2.7.4.1 药物暴露 24
2.7.4.1.1 总体安全性评估计划和安全研究叙述 24
2.7.4.1.2 总体暴露程度 24
2.7.4.1.3 研究人群的人口统计学特征和其他特征 25
2.7.4.2 不良事件 26
2.7.4.2.1 不良事件分析 26
2.7.4.2.2 叙述性描述 31
2.7.4.3 临床实验室评价 31
2.7.4.4 生命体征，体检结果和其他安全性观察结果 32
2.7.4.5 特殊人群和特殊情况下的安全性 33
2.7.4.5.1 内在因素 33
2.7.4.5.2 外在因素 33

2.7.4.5.3 药物相互作用 33
2.7.4.5.4 妊娠期和哺乳期用药 34
2.7.4.5.5 药物过量 34
2.7.4.5.6 药物滥用 34
2.7.4.5.7 撤药和反跳 34
2.7.4.5.8 对驾驶或机械操控能力或心理方面的影响 34
2.7.4.6 上市后数据 34
2.7.4.7 附录 35
2.7.5 参考文献 36
2.7.6 单项研究摘要 36
模块 5：临床研究报告 49
前言 49

模块 5 临床研究报告和相关信息的组织指南 49
5.1 模块 5 目录 49
5.2 所有临床研究列表 50
5.3 临床研究报告 51
5.3.1 生物药剂学研究报告 51
5.3.1.1 生物利用度（BA）研究报告 51
5.3.1.2 相对 BA 和生物等效性（BE）研究报告 51
5.3.1.3 体外-体内相关性研究 51
5.3.1.4 人体研究的生物分析和分析方法的报告 52
5.3.2 使用人体生物材料进行的药代动力学研究报告 52
5.3.2.1 血浆蛋白结合研究报告 52
5.3.2.2 肝脏代谢和药物相互作用研究报告 52
5.3.2.3 使用其他人体生物材料的研究报告 52
5.3.3 人体药代动力学（PK）研究报告 52
5.3.3.1 健康受试者 PK 和初始耐受性研究报告 53
5.3.3.2 患者 PK 和初始耐受性研究报告 53
5.3.3.3 内在因素 PK 研究报告 53
5.3.3.4 外在因素 PK 研究报告 54
5.3.3.5 群体 PK 研究报告 54
5.3.4 人体药效动力学研究报告 54

5.3.4.1 健康受试者 PD 和 PK/PD 研究报告 55
5.3.4.2 患者 PD 和 PK/PD 研究报告 55
5.3.5 有效性和安全性研究报告 55
5.3.5.1 与申报适应症相关的对照临床研究报告 55
5.3.5.2 非对照临床研究报告 56
5.3.5.3 多项研究数据的分析报告 56
5.3.5.4 其他研究报告 56
5.3.6 上市后报告 57
5.3.7 病例报告表和个体患者列表 57
5.4 参考文献 57

模块 2：通用技术文档总结

2.5 临床综述

前言

临床综述，是通用技术文档（CTD）中对临床数据进行分析评价的文件。临床综述应参考临床总结、各项临床研究报告（ICH E3）和其他相关报告中的申报数据，但重点在于介绍这些数据的结论和意义，而非数据的简要重述。具体而言，临床总结是 CTD 文件中临床信息的详实总结，而临床综述是对这些临床发现和其他相关信息（例如可能有临床意义的相关动物数据或产品质量问题）的简要讨论和阐释。

临床综述主要供监管机构对上市申请的临床部分进行审评时使用。对于参与上市申请其他部分审评的监管机构人员，临床综述也将成为其全面了解临床发现的有益参考。临床综述应介绍研发项目和研究结果的证据支持程度和局限性，分析药物用于拟定用途的获益和风险，并就研究结果如何支持说明书的关键部分进行说明。

为达到这些目的，临床综述应：

- 描述和解释药物临床开发的总体思路，包括关键临床研究设计决策。
- 评价研究设计与实施的质量，包括执行药物临床试验质量管理规范（GCP）情况的声明。
- 简述临床发现，包括重要的局限性（例如缺少与特别相关的阳性对照药的比较，或者缺少某些患者人群、相关终点或联合治疗的信息）。
- 依据相关临床研究的结论提供获益与风险评估，包括解释有效性和安全性结果如何支持拟定剂量和目标适应症，以及评价如何利用说明书和其他方法优化获益和管理风险。
- 提出开发中遇到的特殊有效性或安全性问题，并说明这些问题是如何评价和解决的。
- 探讨未解决的问题，说明其不影响批准的理由，并提供解决这些问题的计划。
- 解释说明书中重要或不常见部分的依据。

通常，临床综述应该简明扼要（约 30 页），文件篇幅长短取决于申请事项的复杂程度。为了简洁和便于理解，鼓励在正文中使用图和表。在撰写临床综述时，鼓励与临床总结或临床研究报告（模块 5）中更为详尽的数据进行交叉引用，没有必要重复在其他文件中已经完整呈现过的数据。

目录

2.5.1 产品开发依据
2.5.2 生物药剂学综述
2.5.3 临床药理学综述
2.5.4 有效性综述
2.5.5 安全性综述
2.5.6 获益与风险结论
2.5.6.1 治疗背景
2.5.6.1.1 疾病或身体状况
2.5.6.1.2 现有治疗手段
2.5.6.2 获益
2.5.6.3 风险
2.5.6.4 获益-风险评估
2.5.6.5 附录
2.5.7 参考文献

临床综述内容的详细讨论

2.5.1 产品开发依据

产品开发依据应讨论下述问题：

- 确定药物的药理学分类；
- 描述药物拟治疗、预防或诊断的特定临床/病理生理状态（目标适应症）；
- 简述目标人群的现有治疗手段；
- 简要总结支持药物开发用于目标适应症的科学背景；

- 简述药物临床开发项目，包括进行中和计划进行的临床试验，以及此时提交申请的决策基础。简要说明使用国外临床试验数据的计划（ICH E5）；
- 应指出并解释研究设计、实施和分析与当前标准研究方法是否一致。应提供相关的参考文献。应确认监管指南和建议（至少来自提交临床综述的地区），并讨论如何实施。应引用正式的建议文件（如，官方会议纪要、官方指南以及监管机构的信函），并将复印件附在模块 5 参考文献部分。

2.5.2 生物药剂学综述

本节是对所有可能影响拟上市制剂有效性和/或安全性的生物利用度相关重要问题的分析评价（例如：剂型/规格的匹配性、拟上市制剂与临床试验用制剂的差别以及食物对暴露的影响）。

2.5.3 临床药理学综述

本节是CTD文件中的关于药代动力学（PK）、药效动力学（PD）和相关体外数据的分析评价。应基于所有相关数据进行分析，并就数据何以和如何支持所得结论作出阐释。应重点关注不常见的结果以及已知的或潜在的问题，或注明没有这些问题。本节应介绍：

- 药代动力学，例如，健康受试者、患者和特殊人群的比较药代动力学； 与内在因素（例如年龄、性别、种族、肾功能损害或肝功能损害）和外在因素（例如吸烟、合并用药、饮食）相关的药代动力学；吸收的速度和程度；分布，包括与血浆蛋白结合情况；具体的代谢途径，包括可能的遗传多态性以及活性和非活性代谢物形成的影响；排泄；时间依赖性药代动力学变化；立体异构体相关问题；与其他药物或其他物质的具有临床相关性的药代动力学相互作用。
- 药效动力学，例如，作用机制信息，如受体结合；药效起始和/或消除；有利的和不利的药效动力学作用与剂量或血浆浓度间的关系（即 PK / PD 关系）；药效动力学对拟定给药剂量和给药间隔的支持；与其他药物或其他物质的具有临床相关性的药效动力学相互作用；潜在的药物效应的遗传差异。
- 对临床总结 2.7.2.4 部分免疫原性研究、临床微生物学研究或其他药物类别特有的药效动力学研究结果和影响的解释。

2.5.4 有效性综述

本节是CTD文件中对药物用于目标人群有效性相关临床数据的分析评价。应基于所有的相关数据（无论是阳性或是阴性）进行分析，并就研究数据何以和如何支持拟定适应症和说明书进行阐释。应该对那些被认为与有效性评价相关的研究进行确认，并对与有效性评价没有相关性的一些充分的、有良好对照的研究提供解释说明。应列出提早终止的研究，并考虑其对有效性的影响。

一般应考虑下述因素：

- 受试人群特征。包括人口统计学特征、疾病分期、其他潜在的重要协变量、从关键研究中排除的重要的人群以及儿童和老年人的入选情况（ICH E11和E7）。讨论研究人群和上市后拟用人群间的区别。
- 试验设计的影响。包括患者选择、研究持续时间及对照组与终点的选择。如使用不常用的研究终点时应特别阐述。在使用替代终点时应进行论证。对任何量表的验证都应加以讨论。
- 采用非劣效性试验来证明有效性时，应提供确定该试验具有分析敏感性的支持性证据，并论证非劣效界值选择的合理性（ICH E10）。
- 统计分析方法和任何可能影响研究结果解读的问题（例如，原始方案中研究设计的重大修订，包括终点评价和分析计划；任何计划外分析的依据；缺失数据的处理程序；多个终点的校正）。
- 不同研究间、研究内不同患者亚组间结果的相似性和差异，及其对有效性数据解读的影响。
- 在总体受试者人群和不同亚组，针对每个适应症所观察到的有效性、剂量与用药方案之间的关系（ICH E4）。
- 来自其他地区的数据可用于新地区的支持依据（如适用）（ICH E5）；
- 对于拟长期使用的药物，应考虑维持长期有效性和确立长期用药相关的有效性结果。应考虑耐药产生的情况；
- 提示可通过监控血浆浓度改善治疗效果的数据，如果有可能需提供最佳血浆浓度范围的相关数据；
- 所观察效应大小的临床意义；

- 如果采用替代终点，预期临床获益的性质和程度及其依据；
- 在特殊人群中的有效性。如果特殊人群的有效性所依据的临床试验依据不充分，应提供根据总体人群有效性外推的依据。

2.5.5 安全性综述

本节的目的是提供简要的安全性数据的分析评价，并指出结果如何支持和证明拟定的说明书。安全性分析评价应考虑：

- 药理学分类相关的不良反应。描述监测类似反应的措施。
- 监测特殊不良事件（如眼科，QT 间期延长）的具体措施。
- 相关的动物毒理和产品质量信息。应考虑影响或可能影响临床应用过程中安全性评价的发现。
- 患者人群特性和暴露程度，包括试验药物和对照治疗。应考虑安全性数据库的局限性（例如，与入选 / 排除标准和研究受试者人口统计学相关的局限性），并讨论该局限性对于预测上市后安全性的影响。
- 常见和非严重不良事件，参考临床总结部分试验药物和对照药的事件列表。简要讨论，重点针对发生频率高、发生率高于安慰剂组，以及已知会发生在阳性对照组或同一治疗学分类中其他药物的事件。要特别关注试验药物所表现出来的较阳性对照药物更常见或更少见或更严重（考虑到事件的持续时间和程度）的事件。
- 严重不良事件（相关表格应与临床总结交叉引用）。本节应讨论严重不良事件的绝对数量和频率，包括死亡和其他重大不良事件（例如导致停药或剂量调整的事件），并讨论试验药物与对照治疗比较的结果。应提供所有关于药物因果关系（或没有因果关系）的结论。应考虑确实反映或可能反映严重医疗影响的实验室检查结果。
- 各项研究结果的相似性和差异，及其对安全性数据解读的影响。
- 受试者亚组中（例如按定义的人口统计学因素、体重、合并症、合并治疗、代谢多态性等划分）任何不良事件发生率的差异；
- 不良事件与剂量、给药方案、治疗持续时间之间的关系；
- 长期用药的安全性（E1a）；

- 预防、减轻或处理不良反应的方法；
- 药物过量导致的反应；药物依赖、反跳和滥用的可能性，或缺乏相关数据；
- 全球上市经验。简要讨论以下内容：全球上市范围；任何已经确定的新发现的或不同的安全性问题；采取的任何与安全性有关的监管措施；
- 来自其他地区的数据适用于本地区的支持依据（如适用）（ICH E5）；

2.5.6 获益与风险结论

前言

本节目的是提供简要、完整和清晰的药物用于拟定用途的获益-风险评估。基于对药物的主要获益和主要风险的衡量，进行获益和风险评估。关键获益，是通过对开发项目中各研究的主要终点和其他具有重要临床意义的终点进行总体评价，得出的有益作用；主要风险，是从临床和/或公共卫生角度来看，在频率和/或严重程度方面的重要的不利影响。确定主要获益和主要风险，需要对药物的有效性和安全性信息进行整体评估。并不是所有的获益和风险都将被视为主要获益和主要风险。已批准产品的后续的获益风险评估是 ICH E2C（R2）指南的主题（定期获益-风险评估报告：PBRER），同样使用了主要获益和主要风险的概念。

完成本节时应考虑以下几点：

- 在后续章节中与获益-风险评估最为相关的治疗背景、获益和风险等应在本节进行讨论。为了避免重复，可引用本次申请中其他文件里详细的信息。
- 如果药物申报多个适应症，申请人应考虑是否在相应章节分别或一起讨论。分开讨论时，每个适应症应有一个单独的章节并使用标题（例如 2.5.6.1 肺炎和 2.5.6.1 上呼吸道感染）。
- 在一些情况下，药物的某些作用，在获益部分或在风险部分进行描述都有一定的合理性，但不能在两个部分同时讨论。
- 获益和风险数据可能来自不同人群的多个来源。如果适用，可以提供汇总后结果。申请人应解释各种来源的数据的处理方式（例如排除特定研究，汇总策略）。

- 如果拟用人群与研究人群不同（例如，采用富集策略），应基于拟用人群进行获益和风险评估。
- 在描述治疗背景、获益、风险和获益-风险评估时，应当兼顾患者角度的信息[1]。
- 申请人可以酌情使用汇总表或图形来传递关键获益和关键风险的临床重要性，以及由此产生的获益-风险评估。

2.5.6.1 治疗背景

本节应简要讨论药物的治疗背景。 术语“治疗背景”，旨在描述拟治疗的疾病或身体状况，拟治疗的人群，以及当前治疗手段的获益和风险[2]。 应该讨论对疾病或身体状况了解的重要局限性，以及当前治疗方法获益和风险的不确定性。 如果已知相关亚群间存在差异，应该进行讨论。关于药物的获益和风险的信息不应包括在这里，应分别在2.5.6.2和2.5.6.3节中讨论。

2.5.6.1.1 疾病或身体状况

本节提供与目标人群最相关或最有影响的疾病或身体状况（例如发病率，持续时间，患病率，死亡率，与健康有关的生活质量）方面的描述。 重点讨论药物拟用适应症所涵盖的疾病方面。必要时，应对疾病的社会或公共卫生影响（如感染性疾病的预防和控制不良的影响）进行描述。

2.5.6.1.2 现有治疗手段

本节介绍目标适应症人群的主要治疗手段（即最常用和/或临床指南中推荐的治疗方法），以及在有效性、安全性、耐受性、依从性或偏好方面对新疗法的医疗需求（如果适用）。对于使用不同药理学类别药物治疗的疾病领域，可以根据药理学分类进行分组和评价来给予简要的分析。用于目标适应症人群的、有临床实践或临床指南支持的其他干预措施，也要一并讨论。这种干预措施可能包括医疗操作和外科手术、超说明书用药和其他非

[1]患者角度的信息描述患者对治疗背景、获益和风险的态度和偏好。 可以采用定性、定量或描述等方法直接从患者或间接从相关人员（例如父母和照顾者）处获得这些信息。该信息的详细报告（如果有）应在模块5中提交。
[2]为了2.5.6节的目的，术语“治疗”包括药理学和非药理学干预措施，以及预防措施和诊断。

药物干预措施（如饮食调整，物理治疗）。应说明不同地区现有治疗手段间的重大差异。如果目标适应症人群目前没有治疗手段，应当进行说明。

2.5.6.2 获益

本节提供用于获益-风险评估的、代表主要获益的数据总结。获益是指药物的有利作用。在一些情况下，可以通过研究终点的组合（例如，由急性加重和住院频率，以及哮喘相关死亡人数来描述哮喘控制改善的获益）来描述获益。如果替代终点作为获益评估的基础，则应该说明替代终点预测临床获益的能力以及该预期的依据。获益还可以包括药物的重要特征，例如可改善患者依从性的使用方便性（例如更方便的给药方案或给药途径），或影响患者以外的其他获益（例如，由于接种疫苗导致群体获益）。

当确定药物的主要获益时，应考虑以下特点：

- 获益的临床重要性（如延长生命、治愈、改善疾病、缓解症状、提高患者依从性、改善功能或生活质量、预防疾病进展、预防传染病以及诊断）。
- 研究人群与对照人群之间的治疗效应发生频率的绝对差异程度；在某些情况下也可采用与对照之间的相对差异来描述（例如，如果研究药物的应答率为 20%，对照组为 8%，则绝对差异为 12%（即 20%-8 %），相对效应为 2.5（即 20% / 8%））。

描述每个主要获益时，除上述要点之外，还可以讨论以下内容：

- 主要获益的时间进程（例如，起效时间、随时间的持续作用）。
- 主要获益的变异性，如按年龄、性别、种族、器官功能、疾病严重程度或遗传多态性定义的相关亚群。

本节还应包括对每个主要获益相关证据的强度、局限性和不确定性的分析，以及这些信息的影响。可以考虑以下几点：

- 研究设计考虑因素（例如，与阳性对照的优效性或非劣效性比较，与安慰剂的优效性比较，盲法，无对照）。
- 数据收集和随访的完整性。

- 临床研究的数量和各项研究结果间的一致性。
- 暴露（如血中的药物水平）和获益间的关系。
- 临床研究结果对临床实践的适用性问题（例如，研究人群与目标人群之间的重要临床差异）。
- 替代终点（如使用）预测目标人群受益的可靠性。

2.5.6.3 风险

本节提供用于获益-风险评估的、代表主要风险的数据总结。风险包括与药物相关的不良事件和其他不利影响。可能考虑的风险还包括药物相互作用、非临床数据中确定的风险、患者以外的其他风险（例如胎儿，药物制备和给药者），以及基于药理学分类或现有知识的风险。潜在误用、滥用或药物转运因素也要一并考虑。

本节描述的主要风险可能不包括其他地方描述的所有风险（例如，风险管理计划、说明书）。在确定药物的主要风险时，应考虑以下特征：

- 严重性
- 发生频率
- 可逆性
- 耐受性

在描述每个主要风险时，除上述要点之外，还可以讨论以下内容：

- 患者人群与对照人群（例如，安慰剂、阳性对照）之间的反应频率的绝对差异。在某些情况下，也可以采用与对照之间的相对差异来描述。 如果治疗组的频率为 8%，对照组为 5%，则绝对差异为 3%（即 8%-5%），相对差异为 1.6（即 8%/ 5%）。
- 监测风险、最小化风险或管理风险的能力。
- 主要风险的变异性，按年龄、性别、种族、体重、器官功能、疾病严重程度、伴随疾病，合并用药或遗传多态性等因素来定义相关亚群。
- 研究人群中不良事件的时间进程（即发生和缓解的时间、事件发生频率是否在用药之初时最高而随后降低或随时间进程相对恒定或随暴露累积而增加）。

本节还应包括对每项主要风险相关证据的强度、局限性和不确定性的分析，以及这些信息的影响。可以考虑以下几点：

- 研究设计的考虑因素（例如，与阳性对照比较、与安慰剂比较、盲法、无对照）。
- 风险评估的充分性（例如，患者人数、试验数量和设计、暴露持续时间、监测频率）。
- 调查解决开发过程中已确定的安全问题（例如，针对非临床发现进行的眼科检查）。
- 数据收集和随访的完整性。
- 以拟用剂量治疗的相关亚群患者人数。
- 不良事件的作用机制，如果已知，还应包括非临床信息或该类药物的效应。
- 可能影响风险的患者特征信息（如吸烟史、合并用药）的完整性。
- 不同研究间结果的一致性。
- 暴露（如血中的药物水平）和风险间的关系。
- 临床研究结果对临床实践的适用性（例如，研究人群与目标人群间重要的临床差异）。

应针对每项主要风险讨论风险管理方法，并就该方法可以合理控制风险的原因作出解释。不需要在此重复风险管理计划的细节。在某些情况下，在确定和描述所有主要风险之后，对风险管理的总体方法进行讨论即可。

2.5.6.4 获益-风险评估

本节应提供申请人关于药物用于目标适应症的获益-风险评估的结论。应首先简要说明用于评估和衡量主要获益和主要风险的推理和判断。此外，申请人还应就不确定性对证据解读的影响，以及对获益-风险评估的影响进行解释。

在描述获益-风险评估时，还应考虑以下方面：

- 治疗背景对评估的影响，其中可能包括患者角度的信息（如适用）。讨论应该包括以下内容：

- 疾病的严重程度和预期获益如何影响治疗风险的可接受性。
- 药物如何满足医疗需求。

• 风险管理的关键方面对获得有利的获益-风险评估非常重要，如：

- 拟用说明书。
- 能否容易地识别出不应答者，并及时停药。
- 其他风险管理活动，如注册登记或限制分销系统。

有许多方法可用于进行获益-风险评估。本指南没有描述具体的方法。通常，采用描述性方法来明确传递数据解读和获益-风险评估是足够的。申请人在评估中可以选择方法定量表达基本判断和不确定性。申请人应提供利用申报证据进行获益-风险比较和/或权衡的分析。然而，在使用任何方法之前，申请人应考虑其实用性、复杂性、建立方法的程度，以及结果解释的便利性。在这种情况下，本节应提供对结论的文字总结和解释，但方法和结果的详细介绍应附在第 2.5.6.5 节。鼓励使用表格或图表，以便为关键点或结论提供更为清晰的支持。

2.5.6.5 附录

本部分可以详细介绍 2.5.6.4 节中综述的获益-风险评估中使用的方法和结果。

2.5.7 参考文献

根据“生物医学期刊投稿的统一要求”、国际医学期刊编辑委员会（ICMJE）3 或“化学文摘”中使用的系统，列出参考文献清单。 临床综述中引用的所有参考文献的复印件应在模块 5 的第 5.4 节中提供。

2.7 临床总结

前言

临床总结，是“通用技术文档”中对所有临床信息的详实总结。这包括 ICH E3 临床研究报告中提供的信息；从任何荟萃分析或其他交叉研究分析获得的信息，其完整的报告已经包含在模块 5 中；以及在其他国家或地区的上市后数据。本文件在进行研究结果间的

比较和分析时，应重点关注实际观察到的数据。相比之下，CTD 临床综述文件应提供临床研究项目及其结果的关键分析，包括对临床发现的讨论和解读，以及试验药物的临床定位。临床总结的长短根据需要传递信息而有所不同，但预计（不包括附表）临床总结通常应在 50 到 400 页的范围内。

目录

2.7.1 生物药剂学研究及相关分析方法总结

2.7.1.1 背景和综述

2.7.1.2 单项研究结果总结

2.7.1.3 研究间结果的比较与分析

2.7.1.4 附录

2.7.2 临床药理学研究总结

2.7 2.1 背景和综述

2.7.2.2 单项研究结果总结

2.7.2.3 研究间结果的比较与分析

2.7.2.4 特殊研究

2.7.2.5 附录

2.7.3 临床有效性总结

2.7.3.1 临床有效性背景和综述

2.7. 3.2 单项研究结果总结

2.7.3.3 研究间结果的比较与分析

2.7.3.4 与推荐剂量相关的临床信息分析

2.7.3.5 疗效的持续性和/或耐受性

2.7.3.6 附录

2.7.4 临床安全性总结

2.7.4.1 药物暴露

2.7.4.2 不良事件

2.7.4.3 临床实验室评价

2.7.4.4 生命体征，体检结果和其他安全性观察结果

2.7.4.5 特殊群体和特殊情况下的安全性

2.7.4.6 上市后数据

2.7.4.7 附录

2.7.5 文献参考

2.7.6 单项研究摘要

临床总结指南

2.7.1 生物药剂学研究及相关分析方法总结

2.7.1.1 背景和综述

本节应为审评人员提供制剂开发过程、剂型体内外处置过程以及开发生物利用度（BA）研究、相对 BA 研究、生物等效性（BE）研究和体外溶出度曲线数据库的一般方法及其合理性的总体概要。应提供研究计划制定和实施所参考的相应指南或文献。本节还应为审评人员提供所使用的分析方法的综述，并重点提供用于分析方法验证的性能特征（例如线性范围、灵敏度、特异性）和质量控制（例如准确度和精密度）的信息。本节不应包括各研究的详细信息。

2.7.1.2 单项研究结果总结

通常应以列表方式提供所有生物药剂学研究（见 2.7.1.4 附录），并以叙述性描述提供与 BA 和 BE 相关的重要体外或体内数据和信息的各项研究的相关特征和结果。叙述性描述应简短，例如：类似于期刊文章的摘要，并应描述关键设计特征和关键结果。类似研究可一起描述，说明单项研究的结果及研究间发现的任何重要差异。相应的描述内容可以从 ICH E3 摘要中提取，并应包含各研究完整报告的引用或电子链接。

2.7.1.3 研究间结果的比较与分析

本节应提供对药物或原料药进行的所有体外溶出度、BA 和相对 BA 研究的事实总结，并应特别关注研究间结果的差异。通常应将相应结果以文本或表格形式总结（见 2.7.1.4 附录），并应考虑以下内容：

- 剂型和工艺变更对体外溶出度和 BA 的影响相关证据以及 BE 相关结论。当含有复杂物质（例如蛋白质）的产品进行工艺或剂型变更时，可进行比较药代动力学（PK）研究，以保证产品变更前后没有 PK 特性的变化。虽然这些研究有时被称为 BE 研究，但它们通常不侧重于评估药物从制剂中的释放。尽管如此，这些研究应在本节报告。还应注意，仅进行 PK 研究可能不足以确保这些制剂的相似性。在许多情况下，可能还需开展药效动力学（PD）研究或临床试验。此外，还可能需要根据情况提供抗原性数据。必要时，这些其他类型研究的结果应在申报资料的适当位置报告。
- 食物对 BA 影响程度的证据，以及膳食类型或进餐时间与 BE 相关性的结论（如适用）。
- 体外溶出度与 BA 之间相关性的证据，包括 pH 值对溶出度的影响以及关于溶出度指标的结论。
- 不同剂型规格的相对生物利用度，包括 BE 结论。
- 临床研究用剂型（用于提供关键有效性证据的临床研究）和拟上市剂型的相对 BA。
- 在相对 BA 研究中观察到的各剂型个体间和个体内变异的来源和强度。

2.7.1.4 附录

表格和图形应嵌入相应章节的文本中以增强文档的可读性。冗长的表格可放在本节末尾的附录中。

表 2.7.1.1 和 2.7.1.2 提供了表格格式示例，分别用于报告生物利用度和体外溶出度研究的相关信息和结果。这些示例在给出结果的同时，也说明了研究类型和研究设计。用于报告 BE 研究结果的表格还应包括 Cmax 和 AUC 的平均比值（试验/参比）及其 90%置信区间，或目前用于 BE 评估的推荐指标。

这些表格并不是模板，而只是为了说明申请人在设计生物药剂学研究表格时应考虑的信息类型。申请人应决定研究信息及结果是否以表格、文本或图形作为最佳呈现形式，以有助于清晰阐述。例如，结果如果最好以文本和图形呈现，而表格则可用于列出研究。

2.7.2 临床药理学研究总结

2.7.2.1 背景和综述

本节应为审评人员提供临床药理学研究的概要。研究包括用于评估人体药代动力学（PK）和药效动力学（PD）的临床研究以及使用人体细胞、组织或相关材料（以下称为人体生物材料）进行的 PK 相关体外研究。对于疫苗产品，本节应为审评人员提供支持剂量选择、给药方案和最终产品剂型的免疫应答数据。在适当的情况下，可以引用 2.7.1、2.7.3 和 2.7.4 节总结的相关数据，提供药代动力学、药效动力学、PK/PD 和人体生物材料数据库开发方法及其合理性的综合概要。本节不应包括各研究的详细信息。

本部分应首先简要介绍所进行的人体生物材料研究，旨在帮助解释 PK 或 PD 数据。尤其是相关的渗透性（例如肠吸收、通过血脑屏障）、蛋白结合、肝脏代谢和基于代谢的药物-药物相互作用的研究。之后应简要综述用于描述药物 PK 和 PD 的临床研究，包括健康受试者和患者中 PK / PD 关系的研究，以及内在和外在因素对 PK 和 PK /PD 关系的影响。应关注研究设计和数据分析的关键信息，例如，单剂量或多剂量的选择、研究人群、内在或外在因素的选择、PD 终点的选择以及采用传统方法还是群体方法收集和分析数据用于评估 PK 或 PD。

2.7.2.2 单项研究结果总结

通常应提供所有临床药理学研究的列表（见 2.7.2.5 附录），对于提供 PK、PD 和 PK/PD 关系相关的体内体外数据和信息的各项关键研究，应叙述性描述其相关特点和结果。叙述性描述应简短，例如类似于期刊文章的摘要，并应描述关键设计特征和关键结果。类似研究可一起描述，并应关注各项研究的结果及研究间的任何重要差异。叙述中应包含各研究完整报告的引用或电子链接。

本节一般应包括以药效动力学终点为指标的剂量-效应或浓度-效应（PK/PD）研究的总结。但某些情况下，当良好对照的剂量-效应 PD 或 PK/PD 研究能够提供重要的有效性或安全性证据时，应酌情将其放在 2.7.3 或 2.7.4 中作为引用，而不需在本节总结。

2.7.2.3 研究间结果的比较与分析

本节应使用所有体外人体生物材料研究和 PK、PD 和 PK /PD 研究结果，描述药物的 PK、PD 和 PK/PD 关系特征。应讨论这些数据中个体间和个体内变异的相关结果，以及影响药代动力学特征的内在和外在因素。

本节（通常使用文本和表格）应客观陈述与以下内容有关的所有数据：

- 药物体外代谢和体外药物-药物相互作用研究及其临床意义。
- 人体 PK 研究，包括标准参数的最佳估值和变异来源。重点应为目标患者人群和特殊人群（例如儿科/老年患者或肝肾损伤患者）剂量和剂量个体化的支持性证据。
- 单次给药和重复给药 PK 的比较
- 群体 PK 分析，例如基于不同研究中稀疏采样的结果，解释可能由内在或外在因素引起的药物活性成分 PK 或 PD 个体间变异的问题。
- 剂量-效应或浓度-效应关系。讨论应突出重要临床试验中剂量和剂量间隔选择的支持证据。另外，在 2.7.3.4 节中还应讨论用于支持拟定说明书中用法用量的相关信息。
- 人体生物材料、PK 或 PD 数据库的重大不一致。
- 为确定国外临床数据是否可以外推到新地区（见 ICH E5）而开展的 PK 研究。本节应总结研究结果并分析不同地区间或种族间 PK 数据的相似性。类似地，采用 PD 生物标志物（但不评估临床有效性）的研究也可总结在此。可单起一小节来总结此类数据。

2.7.2.4 特殊研究

本节应包括提供特殊类型药物相关的特殊类型数据的研究。对于免疫原性研究和其他可能与 PK、PD、安全性和/或有效性数据相关的研究，应在此总结对数据相关性的解释。任何已观察到的或潜在的对 PK、PD、安全性和/或有效性的影响，应在临床总结的其他适当章节予以考虑，并交叉参考本节。阐明特定安全问题的人体研究不应在此报告，而应在临床安全性总结中报告（第 2.7.4 节）。

实施例 1：免疫原性

对于已经测定特异性免疫反应的蛋白质产品和其他产品，本节应总结免疫原性相关数据。对于通过诱导特异性免疫反应起效的疫苗或其他产品，免疫原性数据应在 2.7.3 节有效性部分中进行描述。应简要介绍使用的分析方法，总结方法性能的相关信息（如灵敏度、特异性、可靠性、效能），交叉引用申报资料中详细信息的出处。

针对不同类型的抗体分析方法（例如，ELISA 法检测 IgG、中和试验），应总结抗体反应的发生率、滴度、反应开始和持续时间的数据。应探讨总结抗体形成与基础疾病、合并药物、剂量、疗程、给药方案和剂型的关系。对于拟用于慢性疾病需长期治疗的药物，应分析和总结治疗中断对抗原性影响的所有数据。

总结免疫原性潜在临床相关性的分析尤为重要，例如，确定与 PK 改变、PD 变化、疗效丧失，不良事件特点丧失或不良事件发生相关的特定类型或滴度的抗体出现的范围。应特别注意可能由免疫机制介导的事件（例如血清病）以及可能由于所用药物的抗体和内源性物质发生交叉反应而导致的事件。

实施例 2：临床微生物学

对于抗微生物或抗病毒药物，表征其活性谱的体外研究是与其临床有效性有关的研究项目的重要组成部分。包括检测临床分离株易感性特征的临床有效性研究，作为确定有效性的一部分，应放在第 2.7.3 节“临床有效性总结”中。然而，用于评估来自世界不同地区（不在临床有效性研究背景下）的细菌菌株的体外易感性的研究结果应在此总结。

2.7.2.5 附录

表格和图形应嵌入相应章节的文本中以增强文档的可读性。冗长的表格可放在本节末尾的附录中。

表 2.7.2.1 用于示例报告与药代动力学药物-药物相互作用研究相关的信息和结果的表格格式。PK/PD 研究、剂量-效应研究、对人体生物材料的影响研究和群体 PK 研究可采用类似表格。该表不作为模板，而仅仅是为了说明申请人在设计自己的表格时应该考虑的信息类型。申请人应决定临床药理学研究信息及结果是否以表格、文本或图形作为最佳呈

现形式，以清晰阐述。例如，研究结果如果最好以文本和图形呈现，而表格则可用于列出研究。

在设计表格时（如有），对于下列不同类型的其他临床药理学研究，申请人应考虑包括如下信息。这些例子仅用于说明，申请人应决定需要呈现哪些信息。

- 使用人体生物材料的代谢研究：使用的生物材料（例如微粒体、肝细胞）、探针药物、酶通路和贡献百分比及相关动力学参数（例如 Vmax、Km）。
- 使用人体生物材料进行的药物-药物相互作用体外研究：对于其他药物抑制新药的研究，应包括被抑制的代谢产物、受影响的酶通路、使用的抑制剂浓度范围、IC_{50} 和 K_i 值以及可能的抑制机制。对于新药抑制其他药物的研究，除上述信息外，还应包括被抑制药物及其代谢物的信息。
- 群体 PK 研究：研究的协变量、受试者或患者的数量和类型、汇总的统计学参数和 PK 参数的最终平均估值（±标准差）。

2.7.3 临床有效性总结

应针对每个适应症单独提供章节 2.7.3，但相近的适应症可以考虑一并提供。在提交多个章节 2.7.3 时应分别标注，如 2.7.3 肺炎，2.7.3 URI 等。

2.7.3.1 临床有效性的背景和综述

本节应描述本申请中用于目标适应症有效性评价的对照研究和其他相关研究项目。所有与安全性评估相关的研究结果，应在第 2.7.4 节“临床安全性总结”部分讨论。

本节首先简要综述用于有效性评价的对照研究的设计。这些研究包括剂量效应关系研究、有效性比较研究、长期有效性研究和亚组人群有效性研究。对研究设计的关键特征进行讨论，例如随机化、盲法、对照选择、患者人群选择、交叉或随机撤药等不常见的设计、使用导入期、其他“富集”方法，研究终点、研究周期和预先制定的对研究结果的分析计划。尽管本节侧重于临床研究，但也可酌情参考非临床数据和临床药理学数据，以提供全面的与人用经验有关的有效性总结。本节不应包括单项研究的详细信息。

2.7.3.2 单项研究结果总结

一般应以表格方式列出所有与有效性评价相关的研究（参见2.7.3.6附录），并对重要研究进行叙述性描述。描述应尽量简短，类似于文章摘要，描述关键设计特征和关键结果。类似研究可以合并描述，注明单项研究的结果以及研究间的重要差异。对于对安全性分析也很重要的研究，叙述信息应包括受试者对试验药物或对照药的暴露程度信息，以及如何收集安全性数据。这些叙述信息可以摘自临床研究报告的摘要（ICH E3）。叙述中应包括每项研究的完整报告索引或电子链接。

本节应叙述使用临床终点进行的所有桥接研究，即某些用来评估特定类型的国外临床数据外推到新区域的能力（见 ICH E5）的研究。 如有必要，应该对这些研究的结果，以及能够阐述国外研究有效性和安全性结果可以外推的其他信息（如 PK 和 PD 数据）进行分析。该分析结论应放在第 2.7.3.3.2 节“所有研究的有效性结果的比较”的开始部分，完整的分析报告应在模块 5 中提供。

2.7.3.3 研究间结果的比较与分析

本节可酌情使用文本、图和表格（见2.7.3.6附录），对所有用于描述药物有效性特征的数据进行总结。 本总结应包括对所有数据进行的分析（不论其对总体结论的支持性如何），以及讨论相关研究结果是否互相支持及其程度。应阐述任何重要的与有效性相关的数据间不一致，并确定需要进一步探索的地方。

本节通常采用两种分析方式：各项研究间结果的比较和不同研究数据的合并分析。无法在总结文件中报告的太多分析细节，应在另一份单独报告中呈现，并将该部分放在模块 5 第 5.3.5.3 节中。

本节还应交叉引用第2.7.2节的重要证据，例如支持说明书用法用量的数据。这些数据包括推荐剂量和给药间隔，与剂量个体化和特定亚组（例如，儿童或老年受试者、肝或肾损伤受试者）剂量调整相关的证据，以及与剂量效应或浓度效应（PK / PD）关系相关的数据。

2.7.3.3.1 研究人群

应描述所有有效性研究中患者的人口统计学和其他基线特征。 包括以下内容：

- 研究受试者疾病特征（例如严重程度、持续时间）和既往治疗情况，以及研究的纳入/排除标准
- 不同研究间或研究组间的研究人群基线特征的差异。
- 应注意纳入关键有效性分析的研究人群与预计上市后接受该药物治疗的总体患者人群间的差别。
- 评价研究脱落的患者数量、退出时间（治疗或随访期间设定的研究日或访视）和停止原因。

可以采用表格方式来呈现不同研究间研究人群的合并和比较情况。

2.7.3.3.2 所有研究间的有效性结果的比较

本节应对采用临床终点进行桥接研究的结果进行总结，即某些用来评估某些类型的国外临床数据外推到新区域的能力的研究（见 ICH E5）。对区域间受试者有效性相似性的分析，以及其他所有支持有效性数据外推到新区域的信息，应在本节进行总结。可以另起一小节来总结这些类型的数据。

应对所有用于评估药物有效性的研究结果进行总结和比较，包括那些不能确定结论或阴性结果的研究。应该确定研究设计间的重要差异，如研究终点、对照组、研究周期、统计学方法、患者人群和剂量。

应基于预先设定的主要终点对研究间的结果进行比较。 然而，当不同有效性研究的主要终点涉及不同变量或时间点时，提供从所有研究中获得的重要数据元素的研究间交叉比较可能有用。如果随着时间推移的结果非常重要，可以用图显示每项研究中研究结果随时间变化的情况。

应给出治疗效应的置信区间来解释点估计。如果试验药物和安慰剂相对于基线的变化存在差异，应列出所有治疗组（包括安慰剂组、阳性对照组）的基线值和效应大小，一般采用表格或带图的文本。如果阳性对照试验的目的是显示等效性或非劣效性，应给出治

疗组间结果的差异或比值及其置信区间。使用预先定义的等效性或非劣效性的标准对结果进行评价，应提供标准设定的合理性，以及确定研究具有检测灵敏度的支持依据（见 ICH E10）。

对设计相似但研究结果有重要差异的情况，应进行描述和讨论。对于可能导致结果差异的因素，描述研究间的交叉比较。

如果进行临床研究的荟萃分析，应该明确该分析是按照预先设定的方案进行，或是事后分析。应描述临床试验设计或人群间的差异、有效性指标的差异，以便评价研究结果和结论间的相关性和确认性（见 ICH E9）。荟萃分析方法和结果的详细描述，一般应单独提交报告（模块 5 第 5.3.5.3 节）。

2.7.3.3.3 亚群间结果的比较

本节应总结特定人群的单项研究结果或有效性分析综述。比较的目的在于显示申报的治疗效应在所有的相关亚群间是否一致，尤其是那些存在特殊原因需要关注的人群。比较可能会发现明显的疗效差异，需要进一步的研究和讨论。然而，应该意识到这种分析的局限性（ICH E9）。需要注意的是，分析的目的既不是为申报事项提供依据，也不是在总体结果令人失望时试图改善有效性证据。

鉴于单项研究的样本量有限，应对多项研究进行综合分析，以评估主要人口统计学因素（年龄、性别和种族）以及其他预先定义的或相关的内在因素和外在因素（如疾病严重程度、既往治疗、伴随疾病、伴随药物、酒精、烟草和体重）对有效性的影响。一些特别关注的因素，可能来源于普遍性关注（例如老年人），也可能来源于药物药理学相关或者药物早期开发过程中的发现。对于拟用于儿童适应症的申请，应对儿童人群的有效性进行常规分析。如果数据集很大，详细的有效性分析可以放在模块 5 部分，本节只报告这些分析的结果。

2.7.3.4 与推荐剂量相关的临床信息分析

本节应提供有关有效性的剂量-效应或浓度-效应关系（包括剂量-血中药物水平关系）所有数据的完整总结和分析，以便确定推荐剂量和给药间隔。可引用非临床研究相关数据，总结药代动力学研究、其他临床药理学研究、对照和非对照临床研究的相关数据，

以阐明剂量-效应或浓度-效应关系。在第 2.7.2.2 节中已经对药代动力学和药效动力学研究进行过的总结，本节可交叉引用，而没有必要在此重复。

应在临床综述文件中就这些数据如何支持具体推荐剂量进行阐述，本节应总结用于支持推荐剂量（包括推荐的起始剂量和最大剂量、剂量滴定方法，以及任何关于剂量个体化的其他说明）的单项研究结果和研究间交叉分析。应描述任何确定的、由于非线性药代动力学、延迟效应、耐受性和酶诱导等造成的剂量-效应或浓度-效应关系的偏差。

应描述由患者年龄、性别、种族、疾病或其他因素引起的剂量-效应关系差异的证据。药代动力学或药效动力学效应不同的任何证据，应在此进行讨论，可以交叉引用第 2.7.2 节讨论内容。即使没有发现差异，也应该描述探索这种差异的方法（例如，特定的亚组研究，亚组的有效性结果的分析，或试验药血液水平的测定）。

2.7.3.5 疗效的持续性和/或耐药性

应总结有效性随时间持续的信息。应提供获得长期有效性数据的患者人数和暴露时间。应注意任何耐受性证据（治疗效应随时间消失）。如果剂量随时间变化情况与长期疗效之间有任何明显的关系，对这个关系的分析可能是有用的。

主要关注专门设计用于收集长期有效性数据的对照研究，这些研究应与其他不太严格的研究（如开放性扩展研究）区分开来。这种区分，同样适用于专门设计用于评估耐受性和退出效应的研究。与药物安全相关的退出或反弹效应的数据，应放在安全性章节（见 2.7.4）。

在长期有效性试验中，应考虑早期停止治疗或转换到其他疗法对结果评价产生的影响。这些问题对于短期试验可能也非常重要，在讨论这些试验的结果时应予以说明。

2.7.3.6 附录

表格和图形应嵌入相应章节的文本中以增强文档的可读性。冗长的表格可置于本节末尾的附录中。

表格应包含与评估有效性相关的所有研究（包括终止或尚未完成的研究、由于任何原因未能显示有效性的研究、仅有出版文献的研究、有全面技术报告（ICH E3）的研究以及简短报告的研究）；并应提供这些研究最为重要的研究结果。但是，请注意，一般不需要或不鼓励对正在进行的研究进行计划外的中期分析。当一个申请包含多个适应症时，应提供多个有效性总结（2.7.3），通常每个总结都应有各自的附录表格。

此处提供了抗高血压药物的说明性表格，但这些例子并非与每个申请都相关。一般来说，申请中需要针对特定药物类别和所进行的研究专门制定的表格和/或图形。

表 2.7.3.1 临床有效性和安全性研究描述

表 2.7.3.2 有效性研究结果

2.7.4 临床安全性总结

本节应总结用于目标适应症人群的、与安全性相关的数据，整合单项临床研究报告和其他相关报告的结果，例如在一些区域需要常规提交的安全性综合分析。

安全相关数据的呈现可以考虑以下三个层面（ICH E3）：

-应考察暴露程度（剂量、持续时间、患者数量、患者类型），以确定从数据库评估安全性的程度。

-较常见不良事件和实验室检查的变化，应当进行确定和分类，并总结其发生情况。

-应确定严重不良事件（ICH E2A 定义）和其他重要不良事件（ICH E3 中定义），并总结其发生情况。应当考察这些事件随时间变化的频率，特别是可能长期使用的药物。

应以所有临床安全性数据的分析为基础，以详细、清晰和客观的方式，使用表格和图形来描述药物的安全性特点。

2.7.4.1 药物暴露

2.7.4.1.1 总体安全性评估计划和安全研究叙述

应简要介绍总体安全性评估计划，包括关于非临床数据、任何相关药理学分类作用以及安全数据来源（对照试验、开放研究等）的特殊考虑和观察。通常应提供所有提供安全数据的临床研究的列表（分组显示）（见 2.7.4.7 附录）。除了用于评估有效性和安全性的研究，以及收集安全性信息的无对照研究外，本节还包括考虑特殊安全性问题的研究。例如，研究包括：比较两项疗法的特定不良事件发生率的研究，评估特定亚组人群安全性的研究，评估停药或反跳现象的，或评估特定不良事件（例如镇静、性功能、对驾驶的影响、某同类药物特有不良事件缺乏）的研究。如果对安全性分析有贡献，用于其他适应症的、或正在进行当中的研究也要一并纳入。

此处应该提供这些研究的叙述性描述，对有效性和安全性均有贡献的临床研究的叙述性描述应放在第 2.7.3.2 节，此处可以交叉引用。叙述应详尽，以便审评人员了解受试者对试验药物或对照药的暴露情况，以及如何收集安全性数据（包括各项研究受试者安全性监测的方法和范围）。如果一些研究没有单独进行分析、而是进行合并分析，应注明，并提供单独的叙述性描述。

2.7.4.1.2 总体暴露程度

利用表格（见2.7.4.7附录中提供的示例）和适当的文本总结临床研究开发项目各阶段药物的总体暴露情况。该表应该显示，在不同类型研究中的各种剂量、途径和持续时间中暴露的受试者数量。如果使用了大量的不同剂量和/或持续暴露时间的研究数据，可以按适合药物暴露的方式进行分组。因此，对于任何剂量或剂量范围，暴露持续时间可以按暴露于特定时间段的受试者的数量来总结，例如1天或以下、2天至1周、1周至1个月、1 个月至 6 个月、6 个月至 1 年，超过 1 年（ICH E3）。在某些申请中，在某些申请中，确认与拟定用途的安全性评价非常相关的诊断亚组和/或接受特定合并治疗的分组可能非常重要。

每个受试者接受的剂量水平，可以是该受试者接受的最大剂量、暴露时间最长的剂量和/或平均日剂量，视情况而定。在某些情况下，可能累积剂量也有相关性。根据情

况，可以按照实际日剂量，也可以按公斤体重或体表面积给药。如果可行，个体受试者的药物浓度数据（例如发生不良事件时的浓度、血浆峰浓度、曲线下面积）可能有助于判断与不良事件发生或实验室指标变化间的相关性。

假定所有入选并接受过至少一次治疗的受试者都纳入安全性分析中；如果不纳入，应该提供解释。

2.7.4.1.3 研究人群的人口统计学特征和其他特征

应提供汇总表，综述在治疗药物开发期间接受暴露的人群的人口学特征（表2.7.4.2）。所选择的年龄范围应考虑到 ICH E7 [支持特殊人群的研究：老年人]和 ICH E11 [儿童药物的临床研究]讨论的内容。如果对照试验中某些人口统计学亚组的暴露与总体暴露不同，建议提供单独的表格。

另外，应使用一个或多个表格来呈现研究人群的相关特征，以及具有特定特征的受试者人数。这些特征可能包括：

-疾病严重程度

-住院

-肾功能受损

-伴随疾病

-合并使用特定药物

-地理位置

如果这些特征在对照试验与总体数据库中的分布不同，通常应分成两组分别呈现。

研究药物与安慰剂（和/或对照药）之间在上述人口统计学特征方面的任何不平衡，都应在表格备注中加以说明，尤其是这些因素能导致安全性结果的差异时。

如果某些受试者被排除在研究之外（伴随疾病、疾病严重程度、合并用药），应予以说明。

每项适应症都应提供单独的人口统计学表格，从受试者特征考虑认为风险相同的情况下，相近适应症可以考虑合并。

2.7.4.2 不良事件

2.7.4.2.1 不良事件分析

不良事件发生频率的数据，应采用文本和表格的形式进行描述。文本信息应在本节项（2.7.4.2.1）下的合适位置进行描述。未插入文本中的表格应放在临床安全性总结附录（第 2.7.4.7）中。

所有在治疗开始后新发生或加重的不良事件（“治疗中出现的症状和体征”、基线时未发现的不良事件以及基线时存在但之后加重的不良事件）应以表格形式列出，内容包括每项事件、发生事件的受试者人数以及在研究药物、阳对照药物和安慰剂治疗的受试者中出现事件的频率。此类表格也可列出各剂量的不良事件结果，或者按需调整，例如按严重程度、治疗开始后时间或按因果关系评估结果显示不良事件发生率。

当大多数相关安全性数据来源于少数研究（例如一项或两项研究）时，或不同研究纳入的受试者人群特征差别很大，按研究来描述数据常常比较合适。

然而，当相关暴露数据不是集中在少数研究时，通常应考虑对研究进行分组和结果汇总，以提高估值的精确度和检测差异的灵敏度。

虽然，对多个研究的安全性数据进行汇总有其价值，但在一些情况下，汇总后数据的解释可能较为困难，而且可能会掩盖真实差异，所以在使用时要非常慎重。在结果明显存在差异时，更适合按研究来描述数据。下面是需要考虑的一些问题：

•设计相似（例如剂量、持续时间、不良事件的确定方法、人群等相似）的研究最适合数据合并。

•如果某项特定不良事件发生率在参与汇总的各项研究中相差很大，则汇总后的估计值较难说明问题。

•对于任何一个出现特殊的不良事件模式的研究，应单独描述。

•分析的合理程度，取决于不良事件的严重性和药物因果关系证据的强度。与药物相关的严重不良事件、或导致停药或剂量调整的事件发生率的差异，需要进一步研究，而其他不良事件的发生率不必详细分析。

•受试者的实验室检查结果出现极端异常值（“离群值”），可能有助于确定那些对某些特定不良事件具有特殊风险的亚组。

可用于汇总性安全分析的研究包括：

•所有对照研究或对照研究的亚组，如所有的安慰剂-对照研究、任何活性对照研究、特殊的阳性对照研究或特定适应症研究（即在不同人群中开展研究）。将这些研究组合分析，是确定较常见不良事件的最佳信息来源，并且可以将药物相关事件与自发事件区分开来。同时，应该比较对照组和治疗组的发生率。

•除健康受试者短期研究外的所有研究。这种组合分析对评估较罕见事件非常有用。

•使用特定给药途径、给药方案或特殊合并用药的所有研究。

•通过检查表询问或直接提问的方式获得不良事件报告的研究，或自愿报告事件的研究。

•按区域汇总的研究。

前两类组合类型几乎总是有助于安全性评价；但是，选择其他几种组合类型用于安全性评价时，根据药物的差别有所不同，并可能受到每个临床试验结果的影响。无论采用何种方法，都应该清楚，对于单个研究结果，任何数值通常只是对真实情况的粗略估计。

当确定从多个研究中汇总数据时，应描述汇总方法的选择依据。通常是合并所选研究的分子和分母事件。也可以采用其他方法合并各研究的结果，例如根据研究规模对研究数据加权，或反过来求方差。

如果各临床试验的不良事件发生率有明显差异，应说明这些差异，并讨论可能的原因（例如：研究人群、给药方法或收集不良事件数据方法方面的差异）。

不良事件的描述应当和各项研究报告一致（ICH E3）。在合并多项研究数据时，应使用标准化术语来描述事件，并在单个优选术语下收集同义术语。这可以利用标准词典，如采用 MedDRA 术语（ICH M1 指南）来完成。在能够充分使用 MedDRA 之前，可以使用其他词典，但要详细说明。应陈述首选术语和相应分组的事件频率。不良事件发生率应按优选术语和适当定义的分组进行描述。检查哪些不良事件导致改变治疗（停药、剂量调整或需要增加其他治疗），将有助于评估不良事件的临床意义。这些不良事件发生率可以加到不良事件列表中，或者用单独表格显示。按研究总结的总体停药率可能有用，但在单独表格中说明导致停药的特殊不良事件也很重要。此外，优选术语应按身体系统分组，并按频率递减排列。

2.7.4.2.1.1 常见不良事件

应使用表格来比较治疗组和对照组的不良事件发生率（见 2.7.4.7 附录）。结合事件严重程度分类和因果关系分类，可能有助于该分析。如果采用该方法，则只需对治疗组进行较为简单的并列比较。需要注意的是，因果关系评价本身具有主观性，可能造成排除实际上与治疗相关的非预期不良事件，因此，即使可能按因果关系分类报告，但所陈述的数据应包括全体不良事件（不管是否与治疗相关）。同时，本节要总结各试验中治疗组和对照组的不良事件率对比结果。此外，将所选试验的事件率制表显示常常有用。（参见 2.7.4.7 节附录中的示例表 2.7.4.4）。

对于可能与药物相关（例如：显示出剂量效应和/或药物与安慰剂的事件率有明显差异）的较常见不良事件，更严密地检查其与相关因素的关系通常有用，相关因素包括：

-剂量；

- mg/kg 或 mg/m^2 剂量；

-给药方案；

-治疗持续时间；

-总剂量；

-人口统计学特征，如年龄、性别、人种；

-合并用药；

-其他基线特征，如肾脏功能等；

-有效性结果；

-药物浓度（如果有）。

对药物相关不良事件的发病时间和持续时间的分析结果进行总结，也可能有用。

对每个不良事件与上述某项因素间的可能关系，通常不需要进行严格的统计学评价。如果根据对数据的初步描述和审核，显示不良事件与人口统计学或其他基线特征明显不存在相关性，这种情况下就不需要进一步分析。此外，没有必要将所有此类分析都列于本报告中。当安全性报告内容太多而无法在本报告中详细陈述时，可以在模块 5 的 5.3.5.3 节中单独报告，这里只进行总结。

在某些特定情况下，与粗略的报告不良事件发生率相比，生命表或类似分析可能提供更多的信息。

2.7.4.2.1.2 死亡

在临床安全性总结的附录（2.7.4.7)部分，需用表格列出研究时发生的所有死亡病例（包括在治疗终止后不久发生的死亡，例如，发生在 30 天内的或研究方案中规定时间内的死亡，以及尽管死亡发生在治疗结束后、但可能引起死亡的过程在研究中就已经开始）。只有按方案定义与疾病明确相关、并且与研究产品无关的死亡，在晚期癌症等高死亡率疾病中开展的研究，以及以疾病引起的死亡为主要研究终点的研究，可以从此列表中排除（但前提是，设定这些死亡仍将在 ICH E3 的具体研究报告中列出）。

如果观察到无法解释的组间差异，应该调查这些死亡病例是否在各研究组间存在非预期的模式，并进一步分析。死亡病例应进行逐个调查，并根据单个试验以及各试验相应合并后的发生率进行分析，同时需考虑分析总死亡率和特定原因导致的死亡病例。此外，还应考虑与第 2.7.4.2.1.1 节所列因素的潜在关系。虽然特定原因导致的死亡可能难以确定，但一些死亡病例相对容易解释。因此，患者人群中因预期原因（心绞痛人群中的心脏病发作和猝死）导致的死亡，一般对其进行个别分析的说服力不大。但是，QT 间期延长相关性心律失常、再生障碍性贫血或肝脏损伤导致的死亡，即使只有一例也很有说服力。此外，将不寻常的死亡病例归因于合并疾病时，应特别谨慎。

2.7.4.2.1.3 其他严重不良事件

应在此对所有严重不良事件（死亡除外，但包括与死亡存在时间关系或死亡之前发生的严重不良事件）进行总结。 停药后发生的严重不良事件也应纳入本节。总结内容应包括 ICH E2A 定义的严重不良事件，如重要的实验室检查结果异常、生命体征异常和体格检查结果异常。 此外，应提供对所有试验的严重不良事件进行分析或评估的结果。应调查严重不良事件发生频率随时间的变化，特别是可能长期使用的药物。还应考虑与第 2.7.4.2.1.1 节所列因素的潜在关系。

2.7.4.2.1.4 其他重要不良事件

除了作为严重不良事件报告的内容之外，明显的血液学和其他实验室检查结果异常（除了符合严重不良事件定义的），以及任何导致采用干预措施的事件（提前停止研究药物，减少剂量或另外增加大量合并治疗），应该在此总结。

导致研究药物提前终止事件，代表着重要的安全性问题，在药物安全性分析中应特别关注。原因如下，第一，即使是预期事件（基于药理学作用），需要终止（或者改变）治疗也反映出事件的严重性和所发生事件对病人和医生的重要性。第二，停药可能代表存在尚未被发现的药物相关事件。即使最初没有认识到或认为是并发症，导致治疗终止的不良事件应被视为可能与药物相关。此外，应探讨提前终止治疗的原因，并在研究之间比较停药率，同时，应与安慰剂组和/或阳性对照组进行比较。还应进一步考察研究数据，查找与第 2.7.4.2.1.1 节所列因素的任何潜在关系。

2.7.4.2.1.5 按系统器官或综合征进行不良事件分析

评估死亡、其他严重不良事件、其他重要不良事件的因果关系和危险因素时，往往因事件不常见而使情况变得复杂。因此，将相关事件，包括潜在的与病理生理学相关的、不是非常重要的事件，作为一个整体考虑，可能对理解安全性特征至关重要。例如，当在晕厥、心悸和无症状性心律失常的背景下，考虑孤立性猝死事件时，其与治疗的关系可能变得更加清楚。

因此，按系统器官来总结不良事件，通常有助于在潜在的相关事件（包括实验室异常值）背景下考虑这些事件。按系统器官陈述的不良事件,应放在第 2.7.4.2.1.5 节项下,标题为 2.7.4.2.1.5.1，2.7.4.2.1.5.2 等，并以所采用的系统器官分类作为标题。为了以最佳方式陈述药物的不良事件数据，应恰当选择拟说明的系统器官列表和特定事件的分组方法。如果一些不良事件常常以综合征的方式发生（如流感样综合征，细胞因子释放综合征），则申请人可以选择以综合征而不是系统器官创建 2.7.4.2.1.5 节的子章节。

一般而言，相同的数据和总结不应在 2.7.4.2.1 节的多个子节中重复。相反，可在一个子节中进行总结，其它子节如有需要可交叉引用。

2.7.4.2.2 叙述性描述

为方便审评，应在此引用下列个体不良事件描述部分在申请资料中的位置，包括患者死亡事件、其他严重不良事件和因具有临床意义（参见 ICH E3 单个研究报告所述）而需特殊关注的其他重要不良事件。如果有单个研究报告，描述本身应为单个研究报告的一部分。在没有单个研究报告的情况下（例如，许多开放式研究并没有给予单独描述，而是合并为安全性分析的一部分），可在模块 5 的第 5.3.5.3 节中进行描述。除非特定事件的简短描述对药物的总结评价至关重要，一般不应该包含在本节中。

2.7.4.3 临床实验室评价

本节应介绍用药后相关实验室检测结果的变化。显著的实验室检查结果异常和需要持续干预措施的异常，应在 2.7.4.2.1.3 或 2.7.4.2.1.4 节中报告。如果这些数据也在本节中介绍，应该向审评人员解释清楚这是重复报告。对实验室检查值的恰当评估，部分基于所见结果，但一般情况下，应提供以下分析。对于每项分析，都应对治疗组和对照组进行

适当比较，并与研究规模相符。此外，每项分析都应给出实验室检查的正常值范围（ICH E3）。实验室检查值应尽可能采用标准国际单位进行描述。

应简要综述各临床研究中实验室检查值的主要变化。实验室数据应包括血液学、生化、尿液分析和其它方面的数据。在研究过程中每个时间点（例如在每次访视时）的每个参数应按以下三个水平进行描述：

•集中趋势，即组平均值和中位数

•检测值范围，以及存在异常值或特定大小异常值（例如正常值上限的 2 倍，上限的 5 倍，应解释选择理由）的受试者的数量。如果把实验室正常值范围不同的多个中心的数据进行汇总，应对汇总方法进行描述。对于按治疗组分析的单个受试者的变化情况，可以用多种方法来显示（例如移行表，参见 ICH E3 的举例）。

•单个具有临床意义的异常值，包括那些导致停药的异常值。应该评估实验室值变化的意义和与治疗的可能关系（例如，分析与药物剂量的关系，与药物浓度的相关性，连续治疗过程中异常值消失、阳性去激发、阳性再激发，以及合并用药的药物属性）。还应考虑与 2.7.4.2.1.1 节中列出的其他因素的潜在关系。

2.7.4.4 生命体征，体检结果和其他安全性观察结果

在描述各试验中的生命体征（例如：心率、血压、体温、呼吸频率）、体重和其他安全性相关数据（例如：心电图、X 线）的观察结果和比较分析结果时，采取的方式应与描述实验室检查类似。如果有证据提示存在药物效应，则应确定药物剂量-效应或药物浓度-效应关系，以及与单个变量（例如疾病、人口统计学、合并治疗）间的关系，并描述观察结果的临床意义。此外，应特别注意那些未作为有效性变量进行评价的变化以及被认为是不良事件的变化。还应特别注意用于评估特定安全性问题的研究，例如 QT 间期延长研究。

2.7.4.5 特殊人群和特殊情况下的安全性

2.7.4.5.1 内在因素

本部分应根据 ICH E5 定义为“内在种族因素”的人口统计学和其他因素，总结与个体化治疗或患者管理相关的安全性数据。这些因素包括年龄、性别、身高、体重、去脂体重、遗传多态性、身体构成、其他疾病和器官功能紊乱情况。

在申报儿童适应症的申请中，应常规对儿科人群的安全性进行分析。这些因素对安全性结果的影响分析应已在其他部分描述过，但应在此处进行总结，也应包括与之有关的 PK 或其他信息（例如患肾脏或肝脏疾病的患者信息）。

如果招募了足够多有合并疾病，如高血压、心脏病或糖尿病的受试者，则应分析和评估这些合并症是否影响研究药物的安全性。在进行亚组分析时，应对不良事件的表格或描述进行交叉引用。

2.7.4.5.2 外在因素

本部分应根据 ICH E5 定义为“外在种族因素”的相应因素，总结与个体化治疗或患者管理相关的安全性数据。与患者所处环境相关的因素如：医疗环境、其他药物使用情况（见 2.7.4.5.3，药物相互作用）、吸烟、饮酒和饮食习惯等。

例如，根据研究药物的代谢特征、研究结果、上市后经验，或类似药物信息，提示药物与酒精有潜在的相互作用，则相关信息应在此提供。

2.7.4.5.3 药物相互作用

潜在的药物与药物、药物与食物相互作用的研究总结，应在 CTD 文件的临床药理学研究总结部分（2.7.2 节）进行描述。此处，应根据 PK、PD 或临床观察结果，总结这些相互作用对安全性的潜在影响。同时，这里应该描述任何观察到的不良事件特点的变化、被认为与风险相关的血药浓度的变化，或与其他治疗相关的药物效应变化。

2.7.4.5.4 妊娠期和哺乳期用药

本节应总结临床开发期间获得的或其他来源的妊娠期或哺乳期用药安全性相关信息。

2.7.4.5.5 药物过量

本节应总结和讨论与过量相关的所有临床信息，包括体征/症状，实验室检查结果，以及治疗措施/治疗方法和解毒剂（如果有的话）。如果有具体解毒剂和透析的有效性信息，应该在此陈述。

2.7.4.5.6 药物滥用

本节应对新治疗方法在动物和人体中药物依赖性的所有相关研究和信息进行总结，并与非临床总结交叉引用。同时，应确定易感人群。

2.7.4.5.7 撤药和反跳

本节应总结与反跳有关的任何信息或研究结果。双盲或阳性对照药物停止后新发生的或严重程度增加的事件，也要进行考察，明确是否是研究药物撤药的结果。此外，要特别关注旨在为评估撤药和/或反跳作用而设计的研究。

关于耐受性的数据在临床有效性总结的 2.7.3.5 节下陈述。

2.7.4.5.8 对驾驶或机械操控能力或心理方面的影响

与任何感觉和协调能力受损相关的安全性数据，以及可造成驾驶和操控机器能力下降或心理损害的其他因素相关的安全性数据都要在此总结。这些数据包括安全监测报告中的相关不良事件（例如嗜睡），或具体关于影响驾驶或操控能力的或损害心理卫生的研究报告中的相关不良事件。

2.7.4.6 上市后数据

如果该药物已经上市，申请人应将所有可获得的相关上市后数据（已公开发表的和未发表的，若能提供，还应包括定期安全更新报告）进行总结。定期安全更新报告可以包

括在模块 5 中。应提供估计受试者暴露人数的详细信息，并相应地按适应症、剂量、给药途径、治疗持续时间、地理位置进行分类。此外，应描述估计受试者暴露人数的方法。如果有任何来源的人口统计学细节的估值，一并提供。还应提供药物上市后报告的严重不良事件的列表，并包括任何潜在的严重药物相互作用。

应对任何亚组的上市后发现进行描述。

2.7.4.7 附录

应采用列表形式对所有与安全评估有关研究的重要结果进行总结，特别是用于支持说明书的研究。为增加文档可读性，图表应嵌入相应章节文本中。冗长表格可在本节末尾的附录中提供。

下面提供了几个说明性表格。但一般来说，临床总结需常规使用已为某些特定药物、某些类别药物和某些临床适应症开发的图表。

有关 2.7.4 表的内容的更多讨论，请参阅本指南的 2.7.4.2.1，2.7.4.2.2.3 和 2.7.4.3 节。

表 2.7.4.1 按平均每日剂量和暴露持续时间汇总的受试者药物暴露量；

表 2.7.4.2 对照试验中患者的人口统计学特征；

表 2.7.4.3 汇总的安慰剂和阳性对照试验不良事件发生率；

表 2.7.4.4 样本量最大的临床试验中不良事件发生率表；

表 2.7.4.5 按研究总结的患者退出情况：对照试验，

表 2.7.4.6 死亡列表

2.7.5 参考文献

应提供临床总结中引用的参考文献列表。所有重要参考文献的复印件应在模块 5 第 5.4 节中提供。参考文献列表应指明哪些参考文献可在模块 5 第 5.4 节中找到。所有未提供的参考文献应在要求时可提供。

2.7.6 单项研究摘要

ICH E3 指南（临床研究报告的结构和内容）建议每个临床研究报告都应有一个研究摘要，并提供了摘要范本。

本部分应包括标题为“临床研究列表”的表格（参见模块 5 指南的描述），并按照模块 5 中研究报告的顺序列出所有具体研究的摘要。

最好每项研究都准备一份摘要以供所有地区使用，相同的摘要应包含在本节中，并作为模块 5 临床研究报告的一部分。摘要长度通常最多 3 页，但是对于较复杂或重要的研究，摘要可能会较长（例如 10 页）。在每项摘要中，为使描述清晰，应适当使用表格和图形。

表 2.7.1.1

生物利用度研究总结

研究编号	研究目的	研究设计	治疗药物（剂量、剂型、途径）[制剂 ID]	受试者数（男性/女性）类型 年龄：平均值（范围）	参数平均值（±SD）						研究报告位置
					Cmax (mg/L)	Tmax (hr)	AUC* (mg/L x hr)	Cmin** (mg/L)	T1/2 (hr)	其他	
192（日本）	相对 BA 研究预实验，用于比较 200mg 片剂批次与 200mg 参比批次的吸收度	开放、随机、交叉、200mg 单次给药	200mg 片剂，口服，[17762] 200mg 片剂，口服，[19426]	20 (10/10) 健康志愿者 27 岁 (20-35 岁)	83 ±21 80 ±32	1 0.5	217 ±20 223 ±19		3.1 2.9		
195（日本）	空腹和餐后条件下 XX 的相对 BA 研究	开放、随机、交叉、单次给药	200mg 片剂，口服，[19426]	30 (15/15) 健康志愿者 32 岁 (26-50 岁)	120 ±21 120 ±30	1 2	217 ±20 350 ±40				

AUC*：AUC_{TAU} 或 AUC_{inf}

Cmin**：用于多次给药研究

表 2.7.1.2

体外溶出度研究总结

研究编号	制剂 ID/批号	剂型	条件	剂量单位编号	采集时间 溶出度%平均值（范围）	研究报告位置
1821	979-03	25mg 胶囊	溶出度：装置 2（USP） 转速：50 rpm 介质/温度：水/37℃	12	10 20 30 (min) 42(32-49) 71(58-85) 99(96-100) (%)	

表 2.7.2.1

药物相互作用 PK 研究总结

研究/方案号（国家）	制剂 ID/批号（NME）	研究目的	研究设计	受试者入组人数/完成人数（男性/女性）	HV/P1（年龄：平均值，范围）	治疗		平均药代动力学参数（%CV）基质药物					平均比值 2 置信区间		位置
						基质	相互作用的药物	Cmax	Tmax	AUC	T1/2	CL/kg	Cmax	AUC	
001（美国）	19B 批号 0034	华法林对药物 X 的作用	随机，交叉	(8/4)/(7/4)	HV (34 岁，20-41 岁)	药物 X 100 mg bid x 7d	安慰剂	45 (18) Φg/mL	2.0 (30) hr	456 (24) Φg*hr/mL	4.25 (30) hr	0.05 (20) mL/min/kg	1.16 1.01-1.30	1.16 1.03-1.34	
						药物 X 100 mg bid x 7d	华法林 10 mg qd x 7d	52 (20) Φg/mL	2.1 (35) hr	530 (27) Φg*hr/mL	4.75 (35) hr	0.04 (22) mL/min/kg			
001（美国）	19B 批号 0034	药物 X 对华法林的作用	随机，交叉	(8/4)/(7/4)	HV (34 岁，20-41 岁)	华法林 10 mg qd x 7d	安慰剂	12 (25) Φg/mL	1.5 (30) hr	60 (37) Φg*hr/mL	40 (35) hr	0.04 (30) mL/min/kg	1.08 0.92-1.24	1.07 0.92-1.18	

						华法林 10 mg qd x 7d	药物 X 100 mg bid x 7d	13 (20) Φg/mL	1.45 (27) hr	64 (39) Φg*hr/mL	42 (37) hr	0.39 (34) mL/min/kg			
002（英国）	19B2 批号 0035	西米替丁对药物 X 的作用	交叉，单序列	(4/8) (4/8)	HV (30 岁，19-45 岁)	药物 X 50 mg bid x 5d	安慰剂	49 (18) Φ/mL	2.1 (30) hr	470 (24) Φg*hr/mL	4.4 (30) hr 0.05	0.05 (20) mL/min/kg	1.22 1.03-1.40	1.36 1.11-1.53	
						药物 X 50 mg bid x 5d	西米替丁 200 mg bid x 5d	60 (10) Φg/mL	2.2 (30) hr	640 (24) Φg*hr/mL	5.2 (30) hr	0.03 (20) mL/min/kg			

[1] HV=健康志愿者；P=患者

[2] 基质与药物相互作用数值/安慰剂数值

表 2.7.3.1

临床有效性和安全性研究描述

研究 ID	研究中心数量 地点	研究开始日期 入组状态，日期 总入组数/目标入组数	设计 对照类型	研究&对照药 剂量，途径&方案	研究目的	各组受试者人数 入组/完成人数	持续时间	性别（男/女）年龄中位数（范围）	诊断 入选标准	主要终点
PG-2476	1 U. Ant-arctica	1994 年 8 月 1998 年 4 月完成 50/50	随机、双盲、平行安慰剂	TP：30mg 口服 bid 安慰剂	有效性和安全性	27/24 23/21	4 周	27/23 38 岁 (20-64 岁)	轻度高血压 舒张压 90-100 mmHg 收缩压 150-170 mmHg	第 4 周收缩压和舒张压较基线的变化
PG-2666	4 弗罗里达附属医院 Smith & Jones CRO	1998 年 5 月 截至 2001 年 5 月仍在进行中 126/400	随机、开放性、平行安慰剂和剂量效应	TP: 100 mg 口服 bid TP: 50 mg 口服 bid TP: 25 mg 口服 bid 安慰剂	有效性和安全性 长期有效性和安全性	34/30 30/28 34/32 28/26	4 周，随后 12 周开放性	66/60 55 岁 (24-68 岁)	轻度高血压 收缩压 150-170 mmHg 舒张压 90-100 mmHg	第 4 周和第 12 周收缩压和舒张压较基线的变化

表 2.7.3.2：有效性研究结果

研究	治疗组	入组/完成数	收缩压和舒张压平均值（mmHg）			主要终点 40 周 DBP 减去安慰剂的变化	统计学检验/P 值	次要终点复常率%**（ITT 分析）	其它注释
			基线	20 周	40 周				
PG-2678	TP: 100 mg 口服 bid	34/30	162/96	140/85	138/84	6		88	
	TP: 50 mg 口服 bid	30/28	165/97	146/87	146/87	4		78	
	TP: 25 mg 口服 bid	34/32	167/96	148/88	148/88	2		50	
	TP: 10 mg 口服 bid	26/20	162/95	153/93	153/93	-4		20	
	安慰剂	28/26	166/97	160/92	159/91			30	

**提供定义

表 2.7.4.1：按平均每日剂量和暴露持续时间汇总的受试者药物暴露量 **静脉注射剂型　N=　截止日期：**								
持续时间（周）	**平均每日剂量（mg）**							
0 < 持续时间 ≤1	0 < 剂量 ≤5mg	5 < 剂量 ≤10mg	10< 剂量 ≤20mg	20 < 剂量 ≤30mg	30 < 剂量 ≤50mg	剂量<50mg	总计（任何剂量）	百分比
1 < 持续时间 ≤2								
2 < 持续时间 ≤4								
4 < 持续时间 ≤12								
12< 持续时间 ≤24								
24 < 持续时间 ≤48								
48 < 持续时间 ≤96								
持续时间 ＞96								
总计（任何持续时间）								
百分比								

可对中位数、众数、最大剂量或最长暴露剂量编制相似的表格。对于任何研究的合并和任何关注的亚组可以编制相似的表格，例如根据年龄分组、性别、种族因素、伴随疾病、合并用药或这些因素的任何组合。

剂量还可以表示为 mg/kg、mg/m^2，或者以血浆浓度表示（如果有可用的数据）。

表 2.7.4.2：对照试验中患者的人口统计学特征　　截止日期：			
	治疗组		
	试验药 N=	安慰剂 N=	活性对照 N=
年龄（岁） 平均值±SD 范围 **分组** <18 18 - 40 40 - 64 65 - 75 >75	 50 ±15 20-85 N (%) N (%) N (%) N (%) N (%)	 N (%) N (%) N (%) N (%) N (%)	 N (%) N (%) N (%) N (%) N (%)
性别 女性 男性 人种 亚洲人 黑人 白种人 其他	 N (%) N (%) N (%) N (%) N (%) N (%)	 N (%) N (%) N (%) N (%) N (%) N (%)	 N (%) N (%) N (%) N (%) N (%) N (%)
其他因素			

表 2.7.4.3：汇总的安慰剂和活性对照试验不良事件发生率							
身体系统/不良事件	**试验药物**			**安慰剂**	**活性对照 1**	**活性对照 2**	
	所有剂量 N=1685	**10 mg n = 968**	**20 mg n = 717**	**n = 425**	**20 mg n = 653**	**50 mg n = 334**	**100 mg n = 546**
全身							
眩晕	19 (1%)	7 (1%)	12 (2%)	6 (1%)	23 (4%)	1 (<1%)	3 (1%)
其它							
心血管							
体位性低血压	15 (1%)	10 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)	7 (1%)	6 (2%)	12 (2%)
其它							
胃肠道							
便秘							

表 2.7.4.4：单个研究不良事件发生率								
	按治疗组报告的发生率							
身体系统/不良事件	**95-0403 研究**			**96-0011 研究**		**97-0007 研究**		**98-0102s 研究**
	药物 X 60 mg bid N =104	**药物 X 30 mg bid N =102**	**安慰剂 N=100**	**药物 X 60 mg bid N =500**	**安慰剂 N=495**	**药物 X 60 mg bid N =200**	**药物 Y 100 mg bid N =200**	**药物 X 60 mg bid N =800**
全身								
眩晕	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
其它	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
心血管								
体位性低血压								
其它								
胃肠道								
便秘								

表 2.7.4.5：按研究总结的患者退出情况[3]：对照试验

截止日期：

研究		**总退出情况**				**退出原因**			**无退出后有效性数据的人数**
		总计	**男性/女性**	**年龄＞65 岁**	**人种（确定分组）///**	不良事件 N （%）	缺乏疗效 N （%）	其他 N （%）	N （%）
研究	药物 X	N (%)	N (%) /N (%)	N (%)	N (%) / N (%) / N (%)				
XXX	安慰剂								
研究	药物 X								
AAA	对照药 A								
研究	药物 X								
BBB	对照药 B								
研究	药物 X								
CCC	对照药 C								
所有试验									

注：如果认为有用，可以按照剂量水平总结退出数据。

[3]包括入组但未完成计划疗程的所有受试者（包括终止治疗或提前变更为不同的治疗和/或失访的受试者）

表 2.7.4.6：死亡列表 治疗：试验药 截止日期：											
试验/来源[1]	中心	患者 ID	年龄（岁）	性别	剂量（mg）	暴露持续时间（天）	诊断	死亡原因	其它药物	其它医疗状况	病例描述的位置

[1]PM=来自上市后经验的死亡。

此列表应包括符合入选规则的所有死亡，无论是来自临床试验或是任何次级来源，例如上市后经验。在电子版申请文件中应提供病例描述或者其他事件相关文档的链接。

脚注应描述表格中所包括死亡的纳入规则，例如在药物暴露期间或者在停用药物之后 30 天内发生的所有死亡，以及后来发生但是由在暴露期间或者 30 天随访期间发生的不良事件所导致的死亡。其他的规则可能同样适用。

应为暴露于安慰剂和活性对照药的患者提供相似的列表。

模块 5：临床研究报告

前言

通过相关流程，ICH 发布了临床研究报告的结构和内容指导原则（E3）。本文件为在人用药物注册的通用技术文档（CTD）中如何组织研究报告、其他临床资料以及参考文献提供了指导。这些要素可有助于药物上市申请的准备和审评。

本指南并非用于说明成功注册需要什么研究，而是旨在阐明如何在申请中合适地组织临床研究报告。

模块 5 临床研究报告和相关信息的组织指南

本指南推荐了一个特定构架用于组织临床研究报告和相关信息，可以简化申报资料的准备和审评，并保证资料的完整性。报告的布局应由研究主要目的决定。每项研究报告应仅在一个章节中描述。如果某项研究有多个研究目的，应在多个章节中交叉参考这项研究。当没有适于某个章节或分章节的研究报告或信息时，应提供“不适用”或“未进行研究”等解释。

5.1 模块 5 目录

应提供研究报告目录

5.1 模块 5 目录

5.2 所有临床研究列表

5.3 临床研究报告

5.3.1 生物药剂学研究报告

5.3.1.1 生物利用度（BA）研究报告

5.3.1.2 相对 BA 和生物等效性（BE）研究报告

5.3.1.3 体外-体内相关性研究报告

5.3.1.4 人体研究的生物分析和分析方法的报告

5.3.2 使用人体生物材料进行的药代动力学研究报告

5.3.2.1 血浆蛋白结合研究报告

5.3.2.2 肝脏代谢和药物相互作用研究报告

5.3.2.3 使用其他人体生物材料的研究报告

5.3.3 人体药代动力学（PK）研究报告

5.3.3.1 健康受试者 PK 和初始耐受性研究报告

5.3.3.2 患者 PK 和初始耐受性研究报告

5.3.3.3 内在因素 PK 研究报告

5.3.3.4 外在因素 PK 研究报告

5.3.3.5 群体 PK 研究报告

5.3.4 人体药效动力学研究报告

5.3.4.1 健康受试者 PD 和 PK / PD 研究报告

5.3.4.2 患者 PD 和 PK / PD 研究报告

5.3.5 有效性和安全性研究报告

5.3.5.1 与申报适应症相关的对照临床研究报告

5.3.5.2 非对照临床研究的研究报告

5.3.5.3 多项研究数据的分析报告

5.3.5.4 其它研究报告

5.3.6 上市后报告

5.3.7 病例报告表和个体患者列表

5.4 参考文献

5.2 所有临床研究列表

应提供所有临床研究和相关信息的列表。对于每项研究，此列表一般应包括本指南表 5.1 中确定的信息类型。如果申请人认为有用，其他信息也可以包括在此表中。研究列出的顺序应遵循下面 5.3 节所述的顺序。如果拟使用不同的顺序，应在列表的引言中予以注明和解释。

5.3 临床研究报告

5.3.1 生物药剂学研究报告

BA 研究用于评价药物释放活性成分的速度和程度。相对 BA 或 BE 研究可以采用 PK、PD、临床或体外溶出度终点，可以是单次给药或者多次给药。当研究的主要目的是评估药物的 PK，但还包括 BA 信息时，研究报告应在 5.3.1 节中提交，并在 5.3.1.1 节和/或 5.3.1.2 节中引用。

5.3.1.1 生物利用度（BA）研究报告

本节的 BA 研究应包括：

- 比较固体口服剂型药物成分释放和全身利用度与静脉给药或口服液体剂型药物成分全身利用度的研究；
- 剂型比例研究；
- 食物-效应研究。

5.3.1.2 相对 BA 和生物等效性（BE）研究报告

本节的研究比较了药物成分从类似药物（例如片剂和片剂，片剂和胶囊剂）释放的速度和程度。相对 BA 或 BE 研究可能包括以下药物之间的比较：

- 用于支持有效性的临床研究用药和待上市药物的比较；
- 用于支持有效性的临床研究用药和批次稳定性研究中使用药物的比较；
- 来自不同生产厂的类似药物的比较。

5.3.1.3 体外-体内相关性研究

提供 BA 信息的体外溶出度研究报告，包括用于探寻体外数据与体内数据相关性的研究，应放在第 5.3.1.3 节中。 用于批次质量控制和/或批次释放的体外溶出度试验报告应放在 CTD 的质量部分。

5.3.1.4 人体研究的生物分析和分析方法的报告

生物药剂学或体外溶出度研究的生物分析和/或分析方法通常应在单个研究报告中提供。如果在多个研究中使用一种方法，则该方法及其验证试验应纳入第 5.3.1.4 节中，并在适当的单个研究报告中引用。

5.3.2 使用人体生物材料进行的药代动力学研究报告

人体生物材料是一个术语，用于表示衍生自人源的蛋白质、细胞、组织和相关材料，这些人体生物材料用于体外或离体评估药物成分的 PK 性质。例如，用于评估生物膜通透性和转运过程的培养人结肠细胞和用于评估血浆蛋白结合情况的人白蛋白。在研究代谢通路以及通过这些通路评估药物相互作用时，使用人体生物材料，例如肝细胞和/或肝微粒体，有特殊的重要意义。使用生物材料来研究其他药物特性（例如：不育或药效动力学）的研究不应放在临床研究报告部分，而应放在非临床研究部分（模块 4）中。

5.3.2.1 血浆蛋白结合研究报告

此处应提供离体蛋白结合研究报告。来自血液和/或血浆PK研究的蛋白结合数据应在5.3.3 节中提供。

5.3.2.2 肝脏代谢和药物相互作用研究报告

肝脏代谢和肝组织代谢药物的相互作用研究的报告应放在此处。

5.3.2.3 使用其他人体生物材料的研究报告

应在本节中列出使用其他生物材料的研究报告。

5.3.3 人体药代动力学（PK）研究报告

在健康受试者和/或患者中评估药物的 PK，对于设计给药策略和剂量调整步骤、预测合并用药的作用、以及解释观察到的药效动力学差异至关重要。这些评估应描述人体随着时间变化对药物的处理情况，重点是血浆峰浓度（暴露量峰值）、曲线下面积（总暴露量）、清除率、母体药物和其代谢物的蓄积，尤其是有药理学活性的代谢物。

PK 研究报告应放在 5.3.3.1 节和 5.3.3.2 节中，该研究通常被设计为（1）测量随时间变化的血浆药物和代谢物的浓度，（2）当有用或必要时，测量尿液或粪便中药物和代谢物的浓度，和/或（3）测量与蛋白质或红细胞结合的药物和代谢物。

有时，PK 研究可能包括药物分布至其他身体组织、身体器官或体液（例如滑液或脑脊液）中的测量结果，这些组织分布研究的结果应相应被纳入在第 5.3.3.1 至 5.3.3.2 节中。同时，这些研究应该能够描述药物的 PK 特征，并提供药物和任何活性代谢物在健康受试者和/或患者体内的吸收、分布、代谢和排泄的信息。物料平衡和与剂量（例如，确定剂量比例）或时间（例如由于酶诱导或抗体形成）相关的 PK 变化的研究尤为有意义，应纳入 5.3.3.1 节和/或 5.3.3.2 节。除了在健康志愿者和患者中描述 PK 平均值之外，PK 研究还应描述个体变异性的范围。在 ICH E5 关于接受外国数据的种族因素的指导原则中，可能导致不同人群对药物有不同反应的因素被归为内在的种族因素或外在的种族因素。在本文中，这些类别分别被称为内在因素和外在因素。额外的研究还可以评估由于内在因素（例如，年龄、性别、种族、体重、身高、疾病、遗传多态性和器官功能障碍）和外在因素（例如药物-药物相互作用、饮食、吸烟和饮酒）导致的 PK 变化所引起的全身暴露水平的差异。研究内在和外在因素对暴露水平影响的 PK 研究报告，应分别放在 5.3.3.3 和 5.3.3.4 节中。

除了标准的多样本 PK 研究之外，基于临床研究期间稀疏采样的群体 PK 分析也能评估内在和外在因素对剂量-PK-效应关联变异度的影响。由于群体 PK 研究采用的方法与标准 PK 研究所用方法有很大差异，所以这些研究应当放在 5.3.3.5 节。

5.3.3.1 健康受试者 PK 和初始耐受性研究报告

健康受试者的 PK 和初始耐受性研究报告应放在本节中。

5.3.3.2 患者 PK 和初始耐受性研究报告

患者的 PK 和初始耐受性研究报告应放在本节中。

5.3.3.3 内在因素 PK 研究报告

评估内在因素影响的 PK 研究报告，应放在本节中。

5.3.3.4 外在因素 PK 研究报告

评估外在因素影响的 PK 研究报告，应放在本节中。

5.3.3.5 群体 PK 研究报告

基于临床试验（包括有效性和安全性试验）稀疏采样获得的群体 PK 研究报告，应放在本节中。

5.3.4 人体药效动力学研究报告

本节应列出以确定药物在人体中 PD 效应为主要目的的研究报告。然而，以确定有效性或积累安全性数据为主要目的的研究报告应放在第 5.3.5 节中。

本节应包括以下报告：1）已知或认为与预期临床效果（生物标志物）相关的药理学特征研究；2）主要临床效果的短期研究；3）与预期临床效果不相关的其他特性的 PD 研究。由于通常都会关注这些药理学效应与剂量和/或血浆药物以及代谢物浓度之间的定量关系，常常在剂量效应研究中采集 PD 信息，或在 PK 研究中与药物浓度信息一起采集 PD 信息（浓度-效应或 PK/PD 研究）。当严格对照研究未获得 PK 和 PD 效应的关系时，常采用适当模型进行评价，并且作为设计下一步剂量-效应研究的基础，或在某些情况下用于解释不同人群亚组浓度差异的原因。

剂量探索、PD 和/或 PK-PD 研究可以在健康受试者和/或患者中进行，也可以合并到针对临床适应症的评价安全性和有效性的研究中开展。在健康受试者中进行的剂量探索、PD 和/或 PK / PD 研究的报告应放在第 5.3.4.1 节中，在患者中进行的那些研究的报告应放在第 5.3.4.2 节中。

某些情况下，在患者的药效动力学研究中发现的短期 PD、剂量探索和/或 PK-PD 信息将提供有助于有效性评估的数据，因为这些研究结果提示药物在可接受的替代终点（例如，血压）或临床获益终点（例如，疼痛缓解）上有效。类似地，PD 研究可能包含重要的临床安全性信息。当这些研究作为有效性或安全性论证的一部分时，其研究报告应被作为临床疗效和安全性研究报告放在第 5.3.5 节中，而不是第 5.3.4 节。

5.3.4.1 健康受试者 PD 和 PK/PD 研究报告

在健康受试者中进行的非治疗性目的的 PD 和/或 PK/PD 研究应放在本节中。

5.3.4.2 患者 PD 和 PK/PD 研究报告

患者的 PD 和/或 PK/PD 研究应在本节提交。

5.3.5 有效性和安全性研究报告

本节应包括由申请人开展的或其他已有的关于申报药物的所有有效性和/或安全性临床研究报告，这些研究包括针对拟定和非拟定适应症的所有已完成和所有正在进行的研究。这些研究报告应提供相应的研究细节内容，以及其在申请中的作用。ICH E3 描述了一项证实安全性和有效性研究的完整报告应包含的内容。此外，一些研究可以提供简短的研究报告（见 ICH E3 和各地区的单个指导原则）。

在第 5.3.5 节中，研究应按设计类型（对照、非对照）进行组织，在对照研究内，则应按对照类型进行组织。在每个小节中，应对研究进一步分类，按照研究报告是完整还是简短（ICH E3）进行排序，完整报告的研究应列在前面。此外，对于申请人来说，数据有限或没有进一步数据可供利用的已发表报告应放在本节最后。

如果申请包含多个治疗适应症，报告应在每个适应症单独的 5.3.5 节中进行组织。在这种情况下，如果临床有效性研究仅与申请的一个适应症相关，则应纳入相应的 5.3.5 节中；如果临床有效性研究与多个适应症有关，研究报告应纳入最合适的 5.3.5 节中，必要时可在其他 5.3.5 节，例如 5.3.5A 节、5.3.5B 节，引用该研究报告。

5.3.5.1 与申报适应症相关的对照临床研究报告

对照临床研究报告应按照对照的类型进行排序：

- 安慰剂对照（可包括其他对照组，如阳性对照药物组或其他剂量组）
- 无治疗对照
- 剂量-效应（无安慰剂对照）

•阳性对照（无安慰剂对照）

•外部（历史）对照，无论是否为对照治疗

在各个对照类型内，与评价药物有效性相关的研究应按治疗持续时间来组织。对于申请中拟定适应症以外的其他适应症研究，如果相关数据可为所申请适应症提供有效性支持，应纳入第 5.3.5.1 节。

如果药效动力学研究有助于证实有效性，应列入 5.3.5.1 节。研究实施顺序与其陈述报告顺序无关。因此，无论是在早期还是晚期开展，安慰剂对照试验均应放在第 5.3.5.1 节。安全性对照研究，包括在非拟定适应症人群中开展的研究，也应在 5.3.5.1 节中报告。

5.3.5.2 非对照临床研究报告

非对照临床研究报告（如开放性安全性研究报告）应纳入第 5.3.5.2 节。 这里也包括那些非上市申请目的的研究。

5.3.5.3 多项研究数据的分析报告

通过分析来自多个研究的数据可以解决申请中的许多临床问题。这类分析的结果通常应在临床总结文件中进行总结，但是对这些分析结果的详细描述和陈述，对于其解读来说至关重要。如果分析的细节内容太多，以至于不能在总结文件中报告，则应在另一份单独的报告中陈述，并将这些报告放在本节。例如，正式的荟萃分析报告或全面探索性有效性分析报告，以确定在所有患者和/或特定亚群患者中效应大小的总体估计值；或者安全性综合分析报告以评估安全性数据库的充足性，事件发生率的估计值，以及与剂量、人口统计学和合并用药等变量相关的安全性信息。如果详细的桥接分析报告（内容包括正式的桥接研究，其他相关临床研究，以及其它相应信息[如 PK 和 PD 信息]）由于太长而不能纳入临床总结，则应纳入此节。

5.3.5.4 其他研究报告

本节可以包括：

- 与所申报适应症相关研究的中期分析报告
- 在其他地方没有报告的安全性对照研究报告
- 与所申报的适应症无关的对照或非对照研究报告
- 在第 5.3.5.1 节未纳入的已发表的药物临床经验报告。然而，如果文献对于论证或证实有效性很重要，应将其纳入第 5.3.5.1 节中
- 正在进行研究的报告

5.3.6 上市后报告

对于目前已上市产品，上市后经验（包括所有重要的安全性观察事件）总结报告应纳入 5.3.6 节中。

5.3.7 病例报告表和个体患者列表

ICH 临床研究报告指南附录 16.3 和 16.4 描述的病例报告表和个体患者列表应放在本节提交，顺序与临床研究报告中相同，并按研究进行索引。

5.4 参考文献

参考文件的复印件，包括重要的已发表文章、官方会议纪要或其他监管指导原则或建议，均应在此节提供。这包括临床综述中引用的所有参考文献的复印件，以及临床总结中或第 5 模块 5.3 节的各个技术报告中引用的重要参考文献的复印件。每份参考文献只需提供一份复印件。本节未纳入的参考文献应在要求时可立即提供。

表 5.1 临床研究列表									
研究类型	**研究编号**	**研究报告位置**	**研究目的**	**研究设计和对照类型**	**试验药物；剂量方案；给药途径**	**受试者数**	**健康受试者或患者诊断**	**治疗持续时间**	**研究状态；报告类型**
BA	001	Vol 3, Sec. 1.1, p. 183	绝对 BA，比较 IV 与片剂	交叉	片剂；50mg，单次给药，口服；10mg IV	20	健康受试者	单次给药	完成；简短
BE	002	Vol 4, Sec. 1.2, p. 254	比较临床研究与拟上市剂型	交叉	两种片剂；50mg，口服	32	健康受试者	单次给药	完成；简短
PK	1010	Vol 6, Sec. 3.3, p. 29	定义 PK	交叉	片剂；50mg，单次给药，口服	50	肾功能不全	单次给药	完成；完整
PD	020	Vol 6, Sec. 4.2, p. 147	不同地区间的桥接研究	随机安慰剂对照	片剂；50mg，多次给药，口服，每 8 小时 1 次	24（试验药物组 12，安慰机组 12）	原发性高血压患者	2 周	正在进行中；中期
有效性	035	Vol 10, Sec. 5.1, p. 1286	长期； 有效性 & 安全性； 群体 PK 分析	随机阳性药物对照	片剂；50mg，口服，每 8 小时 1 次	300（试验药物组 152，阳性对照药物组 148）	原发性高血压患者	48 周	完成；完整