

新药全球同步研发中基于多区域临床试验数据  
进行获益风险评估的指导原则  
(征求意见稿)

2024年12月

# 目 录

一、概述.....	1
二、全球新药研发临床试验的研究设计考量.....	2
(一) 内在和外在水因素.....	2
(二) 早期临床研究的策略.....	5
(三) 区域间样本量分配.....	8
(四) 合并策略.....	9
(五) 区域间疗效一致性评价.....	9
三、基于全球新药研发临床试验数据进行获益-风险评估.....	10
(一) 治疗背景.....	10
(二) 获益评估.....	11
1.整体疗效获益的评估.....	11
2.区域间疗效一致性评价.....	11
3.区域疗效的估计.....	12
4.其他需要关注的预设亚组分析.....	12
(三) 风险评估和风险管理.....	13
(四) 获益-风险评估及结论.....	14
1.不确定性对获益-风险评估的影响.....	15
2.区域间发现获益/风险不一致后的结构化分析.....	17
3.获益-风险结论.....	19
四、监管考虑.....	19
五、参考文献.....	21

# 1 新药全球同步研发中基于多区域临床试验数据 2 进行获益风险评估的指导原则

## 3 4 一、概述

5 多区域临床试验（MRCT）指的是在多个区域基于同一  
6 研究方案同时开展，并通过统一方式实施的临床研究模式。  
7 一个有着科学合理的设计及良好实施的MRCT可以有效的提  
8 高试验质量并提升试验效率。近年来，基于MRCT进行全球  
9 同步研发并在中国同步申报递交和同步上市的案例逐渐增  
10 多。

11 鉴于MRCT在全球同步研发中扮演的重要角色，ICH发  
12 布了《多区域临床试验计划与设计的一般原则》(ICHE17)，  
13 该指南为MRCT设计及实施提供了基本原则和建议，目前是  
14 中国审评机构评价MRCT所遵循的主要依据。中国监管机构  
15 鼓励申办者基于ICHE17指导原则开展MRCT，加速全球药物  
16 在中国市场的同步研发进程，并促进全球药物在中国的同步  
17 申报、审评、上市。

18 MRCT是一种研发策略，而不仅是单个试验的设计和分  
19 析方法。因此，研发过程中应预先考虑可能的区域间差异，  
20 识别内在和外在因素，预估对研究结果可能的影响，再考虑  
21 是否适合采用MRCT。最终对于MRCT结果的评价是结合早  
22 期临床研究结果，基于MRCT的整体结果以及区域与整体结

23 果的一致性评价，进行结构化的分析以充分评估证据链的完  
24 整性。特别是当发现存在区域和整体结果的不一致时，科学  
25 全面的结构化分析显得尤为重要。为此，有必要建立一个全  
26 球新药同步研发中针对临床研究数据开展获益风险评估的  
27 框架。

28 本指导原则在2023年6月药品审评中心发布的《新药获  
29 益-风险评估技术指导原则》，以及ICH E17指导原则的基础  
30 上，主要阐述在基于全球新药研发临床试验数据进行上市申  
31 请时，对单区域进行获益-风险评估的一般要求。重点关注在  
32 获益-风险评估框架下对于全球同步研发临床试验数据的审  
33 评考虑。本指导原则主要适用于上市申请的获益-风险评估，  
34 也可供其他情况下的获益-风险评估参考。

## 35 二、全球新药研发临床试验的研究设计考量

36 为了给上市申请的获益-风险评估提供充分支持，在设计  
37 确证性MRCT时，应对有关区域间差异及其对有效性和安全  
38 性的潜在影响进行充分的预先考虑，并考虑必要的早期临床  
39 研究作为基础，同时将MRCT中区域间疗效一致性评价纳入  
40 设计考量，以满足对全球和区域的评价需求。此外，还应在  
41 设计时考虑尽可能减少导致区域差异的潜在因素来源，如各  
42 区域采用统一的受试者选择标准、给药方案、对照、以及有  
43 效性和安全性终点等。

### 44 (一) 内在和外在因素

45 MRCT包括来自不同区域的受试者，因此MRCT的设计  
46 除了临床试验的一般考量外，在全球新药研发中还需要重点  
47 考虑不同区域间可能影响处理效应的内在和/或外在因素是  
48 否存在差异，以及这些差异是否影响获益-风险评估。对该问  
49 题的考量应贯穿研发始终，不断加深认知。在探索阶段考察  
50 这些因素的潜在影响可为后续确证性试验奠定良好的基础。  
51 在确证性试验中应继续收集相关关键因素信息，以供后续评  
52 估其对处理效应的影响。

53 内在和外在因素是指与人群的基因和生理（内在）以及  
54 环境和文化（外在）特征相关的因素。一般而言，MRCT需  
55 考量的重要的内在和外在因素包括：

### 56 1.病因和病理生理机制

57 应充分了解疾病的生物学基础、发病机制，以及药物的  
58 作用机制等，并在此基础上充分考虑可能影响处理效应的内  
59 在和/或外在因素。对于不同疾病和/或药物，需要关注的内在  
60 和/或外在因素可能不同。

### 61 2.人口学情况

62 应考虑发病人口的情况（包括性别、年龄、体重、疾病  
63 严重程度、共病以及驱动因子突变等）是否一致。比如对于  
64 某些药物的治疗，发病年龄或性别是重要的影响因素，区域  
65 间可能存在差异。这些差异将影响区域性研究结果的一致性，  
66 为此在研究设计的要素中（如入排标准、分层和样本量分配

67 等) 应予以充分考虑。

### 68 3.药代动力学特征

69 应充分了解药物的吸收、分布、代谢、排泄，以及相关  
70 的药物-食物、药物-药物相互作用。鼓励了解药物代谢酶是否  
71 存在区域间差异，药物代谢基因多态性是其中重要考量点。

### 72 4.疾病的诊断

73 疾病的定义、诊断方法和诊断标准是否相同，对受试者  
74 入组以及之后终点的判断都会有很大的影响。在研究设计和  
75 执行中，可通过准确地定义入排标准以及研究步骤来减少这  
76 些差异。

### 77 5.医疗实践

78 区域间医疗实践及治疗方案的差异可能影响试验结果  
79 和/或对试验结果的解释。在研究之初，应充分了解各区域的  
80 治疗现状（如目标人群标准治疗、既往治疗、后续治疗、合  
81 并用药等）。需采用标准化的方案，同时对研究者和研究工  
82 作人员进行标准化培训，尽量减少这部分差异的影响。

### 83 6.流行病学和临床需求

84 疾病在不同区域的发病情况也是考虑重点。对于区域内  
85 发病率高的疾病，一般而言，对获益-风险的确定性的要求高，  
86 该区域样本量分配比例应尽量大。因此在研究之初，应予以  
87 充分考虑。同时，疾病是否危及生命以及是否严重影响生活  
88 质量；不同区域间的治疗现状，以及已有治疗是否经过严格

89 的循证医学论证；不同区域间患者对疾病治疗的期待（治愈、  
90 延缓还是改善症状）是否不同等都应是考虑重点。这些因素  
91 对于最终的获益-风险评估，以及对于不确定性的接受是重要  
92 考量点。比如对于已有治疗选择，改善症状的治疗药物，对  
93 于不确定性的容忍程度就会比较低。如果对于危及生命尚无  
94 有效治疗的药物，对于不确定性的容忍程度相对较高。

## 95 7.人文环境以及语言

96 应充分考虑各区域饮食、环境、文化、社会经济等因素  
97 的影响，并在研究中采取措施减少差异。试验设计和操作步  
98 骤应清晰明确。如果试验相关文件被翻译为当地语言，则应  
99 确保文件在不同语言间内容和理解的一致性。

100 对于 MRCT，区域间内在和外在因素的一致性应在试验  
101 设计时进行充分的论证。当存在已知或潜在的差异时，应在  
102 临床试验的设计和统计分析计划中予以考虑（如按亚组分层  
103 入组），并通过试验结果予以评估。

104 尽管在不同区域，处理效应对内在和/或外在因素的敏感  
105 性有所不同，但不应因此而排除应用全球研发策略。可以采  
106 用适当的试验设计和良好的执行来尽量减少关键因素造成  
107 的差异和提高全球/区域获益-风险评估的效率。

## 108 （二）早期临床研究的策略

109 早期临床研究通常包括临床药理学研究和探索性临床  
110 试验等，是MRCT整体策略制订中的重要组成部分。早期临

111 床研究通过获得药物的药代动力学（PK）、药效学（PD）、  
112 剂量-暴露-效应关系等数据，评估区域间可能影响处理效应  
113 的内在和/或外在因素差异，为确证性MRCT试验的设计（包  
114 括人群、剂量、给药方案、合并策略等）和开展，以及结果  
115 的一致性评价提供重要依据。

116 理想情况下，在全球同步研发中，建议尽早在中国开展  
117 早期临床研究，在参与确证性 MRCT 之前尽可能了解中国人  
118 群的 PK、剂量-暴露-效应关系等必要信息，结合药物特征综  
119 合评估中国人群与其他区域人群间潜在的内在和/或外在因  
120 素差异（具体可参考 ICHE5(R1)指导原则），更好地设计科  
121 学合理的确证性 MRCT，并支持一致性评价和中国患者的获  
122 益-风险评估。相同作用机制的其他药物的相关信息亦有助于  
123 支持上述评估。

124 对于东亚人群，即使认为代谢酶多态性和基因谱的类型  
125 和发生率是相似的，其他内在因素和外在因素（如当地临床  
126 实践和社会经济状况等）的差异也可能会影响药物的有效性和  
127 安全性。对于早期临床研究中获得的东亚人群药代动力学  
128 等数据，需在充分评估区域差异对药物有效性和安全性影响  
129 的基础上，综合考虑东亚人群数据对中国人群加入确证性  
130 MRCT 的提示作用。

131 若在开展确证性 MRCT 前，缺少中国人群数据，应充分  
132 评估中国人群加入 MRCT 可能存在的安全性和有效性风险，

133 谨慎考虑后续确证性 MRCT 策略和设计。包括但不限于：

134 1. 中国人群的安全性风险是否可能高于其他区域人群，  
135 特别是对于在其他区域开展的临床试验中发现严重的安全  
136 问题且对其机制没有清楚了解的药物，以及无相似产品的新  
137 活性成分的药物。

138 2. 中国人群相对西方人群众体重较低，在中国人群中  
139 全球临床试验剂量时，暴露量可能不同于西方人群，是否可  
140 能带来安全性和有效性差异。

141 3. 对于代谢途径涉及基因多态性代谢酶（如 CYP2D6、  
142 2C9、2C19 等）的药物，中国人群与西方人群间可能存在的  
143 代谢型差异是否可能使中国人群暴露量升高或降低，是否可  
144 能带来安全性和有效性差异。

145 4. 对于药物效应可能存在人种差异（如  $\beta$  受体阻断作用、  
146 血管紧张素转换酶抑制作用等）的药物，中国人群与其他区  
147 域人群相比是否可能产生较强或较弱的药效学效应，是否可  
148 能带来安全性和有效性差异。

149 对于经评估认为无法保证中国人群安全性，或已获得的  
150 东亚人群数据显示存在区域差异的，建议在确证性 MRCT 前  
151 获得中国人群数据以支持后续研究。对于经评估认为中国人  
152 群的安全性有一定基础但还存在潜在不确定因素的，应考虑  
153 在确证性 MRCT 中针对中国人群采取必要的额外措施以保  
154 障中国人群的安全。

### 155 (三) 区域间样本量分配

156 进行临床试验设计时，除整体样本量必须符合统计学要  
157 求，还应考虑为在各区域内评价药物提供充足信息。区域样  
158 本量分配应该具有科学依据，以提供监管机构决策所需的信  
159 息来支持一致性评价。在MRCT计划中，一般假设各区域的  
160 处理效应与整体人群相同。

161 在MRCT中，目前尚无公认的或最佳样本量分配方法。  
162 目前常见的样本量分配方法各自存在优点和局限性。一般建  
163 议在按比例分配（各区域根据区域规模和疾病患病率按比例  
164 分配受试者）和平均分配（各区域分配相同数量的受试者）  
165 间保持平衡，确保在实际操作中切实可行，同时为各区域评  
166 价药物提供支持。

167 在按比例分配和平均分配间保持平衡的基础上，样本量  
168 的分配通常还会把一致性评价纳入考量。相对于采用一个固  
169 定的一致性评价标准然后确定样本量，研究多个不同一致性  
170 评价的标准在候选样本量范围内的操作特征可以提供更加  
171 综合和灵活的整体样本量评估。样本量评估，无论采用哪种  
172 策略，一般需要注意确保不存在单个或部分区域样本量占主  
173 导地位，从而主导试验结果的情况。

174 应提前考虑样本量分配方案，其中应包括试验计划包含  
175 的区域，以及各区域样本量分配计划；区域样本量分配应综  
176 合考虑各区域的情况包括但不限于疾病的患病情况，各区域

177 规模及预期入组率，已知（或假设）影响处理效应的内在和  
178 外在因素。一个平衡好上述考察因素的整体区域样本量分配  
179 策略，将有助于确保及时完成入组，并达成MRCT的目的。

#### 180           **（四）合并策略**

181           在MRCT中适当使用合并策略来预先设定合并区域和/  
182 或亚群，可有助于评价处理效应在各区域间的一致性，并支  
183 持监管决策。利用合并策略对样本量分配提供更多的灵活性，  
184 更好的支持确证性分析和一致性评价。

185           如果计划使用合并策略，对合并策略进行论证应基于已  
186 知影响处理效应的内在和外在因素的分布，研究疾病的分布  
187 和各区域上述因素的相似性，并在研究方案、统计分析计划  
188 或者其他文件中提前定义并进行清晰和详细的说明。

189           在药物临床研发过程中，推荐提早规划合并策略，持续  
190 收集和分析相关影响因素，并按照需要评估和调整合并策略。  
191 潜在的影响处理效应的内在和/或外在因素，在统计学和流行  
192 病学中被广义地定义为效应修饰因子。应尽可能从流行病学  
193 和早期临床研究中获取数据，特别是种族敏感性数据，如药  
194 代动力学和药效学、基因数据、生物标志物等，确定真实的  
195 效应修饰因子和合适的合并策略。

#### 196           **（五）区域间疗效一致性评价**

197           处理效应的一致性定义为不同区域间的处理效应无临  
198 床相关差异。应提前考虑并预先指定评价区域间疗效一致性

199 的方法，以及当发现区域间疗效可能不一致时的结构化的探  
200 索框架，以考察疗效在各区域间的一致性。

201 不同的评价区域间疗效一致性的分析方法都有其优点  
202 和局限性（例如，交互作用检验往往具有极低的效能），在分  
203 析计划过程中应慎重考虑，建议采用多种方法进行一致性评  
204 价。

### 205 三、基于全球新药研发临床试验数据进行获益-风险评估

#### 206 （一）治疗背景

207 一般情况下，获益-风险评估中的治疗背景主要关注关键  
208 疾病信息（如发病率、患病率、疾病进展特征等）和已有治  
209 疗手段及效果，以对相应目标人群中未满足临床需求做出科  
210 学判断。

211 对于 MRCT 全球同步研发和申报，应考虑治疗背景可能  
212 的区域间差异，从内在因素和外在因素中识别影响研究结果  
213 及获益-风险评估的关键因素。对关键因素的识别应贯穿研究  
214 始终，最终将成为对区域获益-风险的重要评估点。对于内在  
215 和外在因素的考量和评估，尤其是对区域间内在和外在因素  
216 分布一致性的评价，可参考 2.1 章节。

217 确证性 MRCT 通常会进一步获得 PK、PD 和剂量-暴露-  
218 效应关系数据。在完成确证性 MRCT 后，建议结合早期临床  
219 研究和确证性 MRCT 中获得的中国人群数据，进一步分析中  
220 国人群和其他区域人群间内在和/或外在因素差异，支持中

221 国患者的获益-风险评估。

## 222 (二) 获益评估

223 新药的获益评估主要基于疗效，但不局限于疗效。申办  
224 者应全面分析所开展 MRCT 的优势和缺陷、所用终点指标与  
225 临床结局的相关性、不同区域在获益上的一致性、不同临床  
226 试验和不同终点指标结果的一致性、疗效外推的可能性、用  
227 药便捷性等，从多个维度，使用充分可靠的证据分析新药的  
228 临床获益。

229 在 MRCT 中，完整的疗效评价一般包括整体疗效获益的  
230 评估，区域间疗效一致性的评价，区域疗效的估计，以及其  
231 他需要关注的预设亚组分析等四个方面。

### 232 1. 整体疗效获益的评估

233 整体疗效获益的评估结果是 MRCT 的主要分析结果，应  
234 根据临床问题构建恰当的估计目标以精确描述处理效应。此  
235 外，应充分考虑区域间的相关内在和外在因素以及它们可能  
236 对估计目标定义、数据收集、统计分析以及整体疗效可解释  
237 性带来的影响。

### 238 2. 区域间疗效一致性评价

239 MRCT 中对新药的获益评估应包括各区域处理效应一致  
240 性的评价。建议采用多种方法，按照整体证据来进行一致性  
241 评价，如果多种分析结果展现出一致性，那么区域间疗效一  
242 致性的证据较为充分。反之，如果多种分析结果不一致，则

243 区域间疗效一致性的证据强度还比较有限。一致性评价应充  
244 分考虑内在和/或外在因素的区域不平衡问题，从而更客观地  
245 解释试验结果。申办者应结合疾病背景、临床前研究、同类  
246 药物的 MRCT 数据等资料，谨慎考虑对一致性评价结果的解  
247 读。

### 248 3.区域疗效的估计

249 区域疗效的估计对支持相应区域的监管决策十分重要。  
250 充分的区域样本量可以支持报告中区域内处理效应的稳健  
251 估计。如果一个区域的样本量太小，导致其处理效应的估计  
252 值不稳定时，可考虑采用其它方法作为支持性证据，如合并  
253 其它共性区域，或采用相应统计模型（如贝叶斯方法）从其  
254 它区域借取信息等。方法的选择应反映对内在和/或外在因素  
255 如何影响区域估计值的理解，并且应基于适当的统计方法。  
256 同时，可根据不同的模型假设，开展相应的敏感性分析。

### 257 4.其他需要关注的预设亚组分析

258 除了对区域间的疗效差异进行分析外，一些情况下还需  
259 考虑不同亚组的疗效差异以及不同亚组在各区域间的疗效  
260 是否一致。相较于单区域临床试验，MRCT 中人群的预期变  
261 异更大，可能会为亚组的识别和定义带来新的挑战，例如在  
262 不同区域中对亚组的定义可能不同。应慎重对待亚组分析中  
263 发现的亚组差异，并仔细考察不同亚组在各区域的分布及其  
264 对区域间疗效一致性的影响。

265 如果出现非预期的亚组间差异，应进行进一步研究。应  
266 考虑生物学上的合理性、内部一致性和/或外部一致性、证据  
267 强度、临床相关性、以及统计学不确定性。

### 268 (三) 风险评估和风险管理

269 在临床试验过程中，对风险的识别和管理是至关重要的  
270 环节，尤其是在全球同步研究的背景下。全球化研发为研究  
271 带来了更多的机会，同时也带来了更为复杂的风险结构，需  
272 要通过综合和系统的方法进行管理。基于全球同步研发临床  
273 试验数据进行风险评估时，采用的方法旨在在全球人群中有效  
274 识别、评估和管理各种潜在风险，以保障患者安全、确保  
275 数据质量并遵守相关法规要求。

276 药物风险评估是一个综合过程，旨在归纳关键风险信息，  
277 包括标准安全性评估及其他潜在风险的识别、评价与管理。  
278 在常规安全性评估中，需特别关注安全问题的严重程度、发  
279 生频率、是否可逆以及耐受性等因素。此外，评估还应涵盖  
280 对特定区域影响显著的不良反应、药物间相互作用、与现行  
281 疗法相比的独特风险。在进行药物风险评估时，如果能够基  
282 于现有信息预测药物风险，那么风险管理计划中就应明确指  
283 出如何管理这些风险。

284 基于全球同步研发临床试验数据进行风险评估时，通常  
285 先对整体证据进行综合风险评估，基于此得出整体人群的风  
286 险结论，随后评价区域与整体风险一致性。应考虑全球风险

287 管理计划，其中应关注风险管理方法的一致性。

288 区域风险评估的逻辑框架与整体及区域疗效一致性评  
289 价相似。一致性评估策略包括评估试验组和对照组在区域人  
290 群和整体人群中的暴露和安全性是否一致，区域人群中试验  
291 组和对照组的组间差异是否和整体人群的组间差异相一致。  
292 评估区域人群与整体人群的安全性是否一致，需要考虑统计  
293 学的不确定性和是否存在有临床意义的差异。

294 区域风险评估除了需要关注全球风险评估结果之外，还  
295 需考虑特定区域的情况，通过深入进行区域风险评估，评价  
296 全球风险管理方法在不同区域的适用性，为药物在特定区域  
297 的安全和有效使用提供决策支持。通过精确地识别特定区域  
298 可能存在的独特风险，如遗传差异、疾病谱的区域特性、药  
299 物可及性、医疗实践的差异及药物使用习惯等产生的潜在风  
300 险，分析这些风险对受试者安全的潜在影响，包括风险的严  
301 重性和发生概率。基于评估结果，制定相应的风险管理措施，  
302 如调整剂量、修改用药指南或实施监测计划，以及执行受试  
303 者教育，旨在减轻或避免这些风险。

#### 304 (四) 获益-风险评估及结论

305 如同任何新药的评价一样，基于MRCT的获益-风险评估  
306 中也需要对不确定性的影响进行合理的分析和探讨，并在最  
307 终结果分析时进行描述。这里的不确定性可能来自于一些试  
308 验设计阶段未知的影响因素，也可能来自于试验执行中的不

309 可控原因对已知影响因素的影响，通常表现在MRCT中区域  
310 间的不一致性，包括但不限于：1) 全球受试者和区域受试者  
311 间相应的疾病特征以及内在和外在因素的分布不同；2) 不同  
312 区域间由于临床实践的不同导致背景用药以及不良事件的  
313 处理方式不同；3) 由于区域入组时间不同导致试验结束时治  
314 疗暴露或者随访时间不同；4) 由于区域样本量有限或试验执  
315 行不一致导致的区域人群代表性不足、数据变异度高、缺失  
316 或偏倚。

317 对于MRCT，不确定性既可能影响整体的试验结果，也  
318 可能影响区域和整体试验的结果一致性。

#### 319 1.不确定性对获益-风险评估的影响

320 对MRCT的评价主要基于试验的整体结论以及区域与全  
321 球整体结果的一致性评价。因此，区域的获益-风险评估应该  
322 基于全球数据的整体结果，而不是作为独立人群单独分析。  
323 同时，对于不确定性的分析和讨论应该在获益-风险评估的框  
324 架下围绕影响治疗背景、以及有效性和安全性结果一致性的  
325 因素而开展，并且探讨潜在影响的范围和程度。

#### 326 1) 治疗背景的不确定性

327 现实情况中，有关治疗背景一致性的不确定性往往来自  
328 对于不同区域受试者的关键疾病信息或者治疗手段（如背景  
329 用药）的不充分了解。这些未知因素可能与产品的整体获益  
330 -风险特征具有相关性，并影响试验最终的有效性和安全性结

331 果。如果治疗背景中有存在差异、同时又是对获益-风险评估  
332 的关键因素，且该区域对不确定性的容忍程度较小，解读区  
333 域结果的证据链应更充分。

## 334 2) 获益评估的不确定性

335 对于获益的关注主要体现在区域间有效性结果的一致  
336 性。影响有效性结果一致性的因素很多，而相应的不确定性  
337 通常来自不同受试者人群特征（尤其是影响处理效应的内在  
338 和/或外在因素）的潜在差异，以及试验执行期间出现的不可  
339 控影响。与治疗背景类似，受试者人群特征不确定性的影响  
340 应该在试验设计和统计分析计划中充分预判并尽量规避。对  
341 于试验执行中的非预期因素（如试验开展过程中局部突发事  
342 件对受试者入组、试验结局收集等方面的影响），有可能会  
343 导致区域数据产生偏倚，或者因样本量过少而使得一致性评  
344 价结论的稳健性降低。对于此类因素应及时且充分记录，并  
345 在试验统计分析阶段合理讨论相应的影响。必要情况下，需  
346 要通过科学合理的方式调整试验实施以降低潜在不确定性  
347 （如特定区域受试者入组的延长）。

348 如果 MRCT 的部分区域启动较晚，可能会导致统计分析  
349 时受试者的平均随访时间较短、可用数据不足（例如，以总  
350 生存期为主要终点的研究中观察到的死亡事件数有限），进  
351 而影响对区域疗效估计的可靠性。申办者应仔细评估分析时  
352 间对结果的影响，并预先在统计分析计划中加以说明。

### 353 3) 风险评估的不确定性和风险管理

354 在风险评估和管理中，虽然影响安全性结果的不确定性  
355 因素与获益评估相似，但这些不确定性因素对最终药物风险  
356 评估的影响需特别注意。例如，较小的区域样本量或较短的  
357 观察期可能不足以全面观察区域人群的安全性问题，特别是  
358 对该人群特有的安全性问题。对于已知安全性问题的风险管  
359 理计划，这些不确定性可能导致难以充分评估该计划在区域  
360 人群中的安全性和实施难度。因此，增加基于其他相关信息  
361 源的潜在风险的合理评估和管理成为必要。

#### 362 2.区域间发现获益/风险不一致后的结构化分析

363 **MRCT**的前提假设是不同区域人群之间影响药物获益-  
364 风险特征的关键因素，尤其是已知和未知的内在和/或外在因  
365 素的分布整体相似。同时，在试验开始前，需对区域间人群  
366 的内在和/或外在因素差异开展必要的研究和分析，以建立同  
367 步研发的科学基础。因此，基于全球数据的结论应作为不同  
368 区域人群获益-风险评估的主要依据，同时参考区域人群数据  
369 与试验整体数据的比较，以支持区域人群评价的结论。

370 由于目标人群可能存在潜在异质性特征，或者在试验执  
371 行中的一些不可控因素导致了影响药物获益-风险特征的关键  
372 因素的不均衡分布，亦或因为数据本身的随机性特征，都  
373 可能使得区域数据表现得和全球数据不同。此时，不应该单  
374 纯依据区域的结果数值来进行简单的判断，而应该对整体及

375 区域数据进行结构化的分析，得到稳健的区域结论。

376 MRCT结构化的分析应该分为两步走：首先分析区域与  
377 整体结果不一致性程度，例如基于多个研究终点的整体一致  
378 性。若区域-整体结果的不一致性仅出现在少数临床终点，则  
379 需分析不同终点间的相关性，以及出现不一致的临床终点在  
380 药物获益-风险特征评价中的重要性。若基于全面信息的分析  
381 区域数据的确展现出与全球数据不可忽视的差异，则应围绕  
382 前述潜在影响区域-整体结果一致性的不确定性因素开展分  
383 析。

384 1) 结果的不一致性是否受统计分析方法的影响。此时，  
385 不需要尝试过多的敏感性分析来探索分析方法的影响，而是  
386 主要关注现有方法所需假设以及对于已知内在和外在因素  
387 的协变量调整是否充分；

388 2) 临床试验执行中是否存在可能影响试验结果一致性的  
389 的因素，尤其是和疾病或者试验药物特征相关的因素。例如，  
390 受试者随访时间一致性，药物暴露时间一致性，伴发事件特  
391 征的一致性等；

392 3) 对于已知的影响药物获益-风险特征的内在和外在因  
393 素（如试验药物暴露量、背景用药、年龄、基线疾病严重程  
394 度等），是否存在区域与全球数据的分布不一致；

395 a. 如果存在不一致，能否参考在全球样本中与区域内在  
396 和外在因素分布相似的其他“区域”，并且探讨相应的一

397 致性情况；  
398 b. 如果没有证据显示已知内在和外因素分布不同，则  
399 通过数据分析和挖掘探索未知的、可被生物学理论解释  
400 的内在和外因素并探讨及其在区域和全球相应的分  
401 布情况；

402 4) 在探索内在和外因素分布的同时，尤其是对于区域  
403 样本量有限的情形，应探讨数据本身随机特征对于一致性结  
404 果的影响。例如，在一致性假设下得到所观察到的不一致结  
405 果的几率；同时，可以考虑采取更加宽泛的合并策略来探讨  
406 一致性结论的稳健性。

407 如果通过结构性的探索，依然没有发现充分的理由来解  
408 释试验区域结果所表现出的不一致性，则应依据整体证据进  
409 行获益-风险评估。如需要，可以考虑通过上市后研究继续收  
410 集证据，对区域人群的获益-风险特征做出更加稳健的评价。

### 411 3. 获益-风险结论

412 获益/风险评估的目标是得出评估结论，重点是对以上数  
413 据进行解读，并考虑不确定性因素对证据和结论的影响。在  
414 此基础上得到最终结论，包括整体获益-风险评估结论，以及  
415 对区域和整体一致性的评价（治疗背景的一致性、获益的一  
416 致性、风险的一致性）。

## 417 四、监管考虑

418 基于MRCT的同步研发应具备充分的科学基础和实施条

419 件。临床试验的设计应考虑不同区域的实际情况和监管要求。  
420 鼓励申办者按照ICH E17指导原则的思路考虑、设计和实施  
421 MRCT，同时也鼓励申办者在获益-风险评估的框架下对试验  
422 数据进行充分的分析和探索。

423 若申办者计划通过全球新药研发临床试验数据在中国  
424 申报，在制定临床试验方案的过程中，鼓励申办者就整体研  
425 究策略和试验设计的关键问题与审评机构沟通。特别地，相  
426 应临床试验所回答的科学问题以及所产生数据的充分性（如  
427 试验终点、成功标准、区域样本量等）需要与审评机构达成  
428 一致。

429           **五、参考文献**

430           [1] ICH. E9: Statistical Principles for Clinical Trials. 1998.

431           [2] ICH E5(R1): Ethnic Factors In The Acceptability Of Foreign  
432           Clinical Data. 1998.

433           [3] ICH E17: General Principles For Planning And Design Of Multi-  
434           Regional Clinical Trials. 2017.

435           [4] ICH E9(R1): Addendum On Estimands And Sensitivity Analysis  
436           In Clinical Trials To The Guideline On Statistical Principles For Clinical  
437           Trials. 2019.

438           [5] 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.  
439           2016.

440           [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验亚组分析  
441           指导原则（试行）. 2020.

442           [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 新药获益-风险评估技  
443           术指导原则. 2023.

444           [8] PMDA: Basic principles for conducting phase 1 studies in  
445           Japanese prior to initiating multi-regional clinical trials including Japan for  
446           drugs in which early clinical development is preceding outside Japan. 2023.