

# 化学药物申报资料撰写的格式和内容的 技术指导原则

——临床试验资料综述

# 目 录

一、概述 .....	3
二、资料格式与内容 .....	4
(一) 临床试验与文献总结 .....	4
1、临床试验总结 .....	5
1.1 生物药剂学研究总结 .....	5
1.2 临床药理学研究总结 .....	5
1.3 临床有效性总结 .....	6
1.3.1 受试人群 .....	7
1.3.2 有效性研究结果及比较 .....	7
1.3.3 不同受试人群间结果比较 .....	7
1.3.4 与推荐剂量和给药方法相关的临床信息 .....	8
1.3.5 长期疗效与耐受性问题 .....	8
1.4 临床安全性总结 .....	8
1.4.1 用药/暴露情况 .....	8
1.4.2 不良事件 .....	9
1.4.3 实验室检查指标评价 .....	11
1.4.4 与安全性相关的症状体征和其他发现 .....	12

1.4.5 特殊人群的安全性 .....	12
1.4.6 上市后数据 .....	13
2、 临床试验文献总结 .....	13
(二) 临床试验总体评价 .....	13
1、 立题分析 .....	14
2、 生物药剂学总体评价 .....	14
3、 临床药理学总体评价 .....	14
4、 有效性总体评价 .....	15
5. 安全性总体评价 .....	16
6、 获益与风险评估 .....	17
三、 名词解释 .....	17
四、 参考文献 .....	18
五、 著者 .....	18

# 化学药物申报资料撰写的格式和内容的技术指导原则

## ——临床试验资料综述

### 一、概述

按照《药品注册管理办法》附件二的要求，化学药品注册申报时应提供的第 28 项申报资料为“国内外相关的临床试验资料综述”。

目前国内尚无该综述撰写的指导性文件。现参考人用药品注册技术要求国际协调会议（简称 ICH）申报资料中通用技术文件（The Common Technical Document）临床部分的相关技术要求，在充分考虑国内药品注册现状的基础上，制定“临床试验资料综述”撰写的技术指导原则（以下简称本指导原则），其格式和内容与“化学药物申报资料撰写的格式和内容的技术指导原则”系列指导原则中“主要研究结果的总结及评价”和“临床试验报告撰写的格式与内容”技术指导原则相衔接。

临床试验资料综述，是药品注册所必需的临床信息的总结与评价，包括临床试验与文献总结和临床试验总体评价两部分。在不同注册类别和不同注册阶段，临床试验资料综述内容的侧重不同。

#### （一）临床试验与文献总结

是指与研究药物有关的临床试验与文献信息的详尽的事实性总结。根据国内注册实际，将临床试验与文献总结分为两部分：

- （1）研究药物的临床试验总结；
- （2）临床试验文献总结。

不同注册分类药物，其临床试验文献总结可有所不同：

(1) 国内外均未上市的药物，如果有相关的临床文献资料，应提供尽可能完善的临床试验文献总结；如果确系没有相关的临床试验文献资料，应进行说明，但应提供与临床试验密切相关的生物药剂学研究或文献总结。

(2) 国外上市、国内尚未上市药物，应提供尽可能详细的国内外临床试验文献总结，同时该总结应尽可能包括上市后临床应用信息。

(3) 已有国家标准品种，应提供简要的临床试验文献总结，同时，该总结应尽可能包括上市后临床应用信息。

## (二) 临床试验总体评价

系根据临床试验总结、临床试验文献总结、临床试验报告的信息，结合非临床试验的相关信息进行综合评价，在分析与评价的基础上权衡利弊，得出相应结论。

## (三) 在不同注册阶段，所提供的临床试验资料综述的内容有所不同

申报临床时，应提供临床试验文献总结和临床试验总体评价；

申报生产上市时，除提供临床试验文献总结和临床试验总体评价外，还应提供研究药物的临床试验总结。

围绕立题，申请人应提供完善的临床信息总结和评价，充分体现出药物研发系统性的特征，内容衔接应有逻辑性，思路应清晰。

## 二、临床试验资料综述撰写的格式与内容

### (一) 临床试验与文献总结

临床试验总结和临床试验文献总结，均采用下述框架和逻辑顺序撰写：

- 生物药剂学研究总结

- 临床药理学研究总结
- 临床有效性总结
- 临床安全性总结
- 研究报告列表与文献

另外，本资料的撰写应为临床试验方案及说明书内容提供相应的依据。

## 1、临床试验总结

### 1.1 生物药剂学研究总结

目的是为剂型设计提供依据。

首先列出试验结果或文献，包括：（1）体外溶出度研究；（2）生物利用度（BA）或生物等效性（BE）研究或文献。

然后依据上述试验及文献进行总结，重点为：

- 处方和工艺改变对体外溶出度、BA 和 BE 影响的证据；
- 食物对 BA 与 BE 影响的证据；
- 体外溶出与 BA 相关的证据；
- 不同剂型 BA、BE 比较。

最后，根据对药物体外溶出度研究与文献、BA 或 BE 研究或文献的分析，提供剂型确定的思路和依据。

### 1.2 临床药理学研究总结

临床药理学研究（或文献）的目的是为临床试验提供指导。根据以下撰写内容，首先列出试验结果及文献结果，然后进行总结。

（1）人体生物材料研究（或文献），重点为通透性研究（如肠道吸收、血脑屏障通过情况）、蛋白结合情况、肝脏代谢情况、与代谢有关的药物相互

作用情况等。

(2) 人体药代动力学 (PK) 研究、药效学 (PD) 研究。总结不同受试人群、内在因素 (Intrinsic Factors) 和外在因素 (Extrinsic Factors) 对PK和PD的影响, 为不同目标适应症人群 (如儿童、老年患者、肝肾功能不全患者) 用药剂量及剂量调整提供依据。

(3) 桥接研究。总结和分析地区或种族间有效性信息, 提供国外桥接研究的证据。

### 1.3 临床有效性总结

分别叙述研究药物对每个申报适应症的有效性。列出与有效性评价有关的临床试验, 包括量效关系研究、有效性比较研究、远期有效性研究、不同人群的有效性研究等结果。

对试验设计的重点与特殊点进行分析, 如随机化、双盲、对照药选择及依据、受试者选择、试验设计的特殊点、主要及次要研究终点、用药及观察周期以及既定研究结果的分析方法等。

必要时可引用非临床试验数据和临床药理学数据, 如支持用法用量的依据等。

具体撰写过程中, 宜采用文字、图、表等适宜的方式。有多个临床试验的药物, 应总结所有有效性的数据, 包括支持结论和不支持结论的数据。通常采用两种分析方法: 一为临床试验结果汇总分析, 一为临床试验结果间的比较。只有单个临床试验的药物, 仅就单个临床试验的有效性数据进行总结。

总结的具体内容包括:

### 1.3.1 受试人群

简要描述基线水平人口学和其他特征，包括疾病特征（严重程度、持续时间）、治疗情况、入选与排除标准；不同受试人群基线水平的差异；受试人群与上市后拟用人群的不同；对脱落病人数、时间、原因进行评估。

### 1.3.2 有效性研究结果及比较

撰写重点如下：

(1) 对所有的用于有效性评价的临床试验结果（包括不支持该研究结论的结果和阴性结果）进行分析和比较。分析的重点为：研究终点、对照组、用药及观察周期、统计方法、受试人群、剂量等。

(2) 临床试验之间比较的重点为主要研究终点。如主要研究终点涉及不同的变量或时间点时，应对从所有临床试验中获取的重要信息进行综合比较。

(3) 提供疗效的置信区间。

(4) 设计相同的临床试验结果间有重要的不同时，应该描述和讨论。

(5) 如果进行临床试验荟萃分析，应该说明其设计和分析方案。

(6) 桥接研究。总结和分析地区或种族间有效性信息，提供桥接研究的证据。

### 1.3.3 不同受试人群间结果比较

目的是了解不同人群间治疗结果是否一致。

进行多个临床试验间的横向比较分析，评价人口学因素（年龄、性别和种族）和其他既定的或相关的内在因素或外在因素对疗效的影响。受试者为儿童的临床试验，应常规分析儿童人群的有效性。

### 1.3.4 与推荐剂量和给药方法相关的临床信息

参考非临床试验结果，总结药代动力学、药理毒理学研究、对照临床试验与非对照临床试验数据，提供支持推荐剂量（首剂剂量、最大剂量、个体化用药指导等）和给药方法的依据。

### 1.3.5 长期疗效与耐受性问题

目的是为了解研究药物长期疗效情况，是否存在耐受性问题。

提供有长期疗效数据的病人数量以及药物暴露时间的临床资料，分析随着用药时间的延长其疗效持续或减弱的的数据。此类分析应主要针对有对照的临床试验，尤其是那些收集长期疗效的数据的研究。在长期疗效观察的临床试验中，应考虑早期治疗中断或改用其他治疗方法对有效性结果的影响。

## 1.4 临床安全性总结

总结所有与安全性相关的临床试验数据与文献数据。只要使用过至少一次受试药物的受试者均应列入安全性分析。

从以下四个方面，整理与安全性有关的数据：

- 用药/暴露情况（用药剂量、用药时间、用药病例数）。
- 一般不良事件和实验室检查异常。
- 严重不良事件和重要不良事件。
- 不良反应。

### 1.4.1 用药/暴露情况

首先列出分析数据，包括非临床试验与文献、与临床安全性相关的临床结果、特殊安全性问题。

#### 1.4.1.1 用药/暴露程度

对各期临床试验中的药物暴露程度进行总结。在撰写过程中应对下述几点进行考虑：

(1) 如果存在多种用药剂量或用药周期，应按特定的剂量和周期对受试者数量进行归纳。

(2) 不良事件与药物剂量相关时，列出所有受试者中单次最大用药剂量、最长持续用药时间的剂量、累计最大用药剂量。必要时列出受试者平均每日用药量。

(3) 按公斤体重或体表面积计算剂量的药物，应列出单位公斤体重或单位体表面积的剂量，因为可以更好提示药物与不良事件和实验室异常的相关性。

#### 1.4.1.2 受试人群例数及特征

简单描述总用药例数及受试人群的有关特征，包括疾病的严重程度，是否住院治疗，是否有肝、肾功能损害，是否有合并症，合并用药情况，受试者所在地区。提供不同适应症的人口学特征。

#### 1.4.2 不良事件

##### 1.4.2.1 一般不良事件

总结与比较试验药与对照药不良事件情况：(1) 不良事件种类；(2) 严重程度；(3) 持续的时间；(4) 处理情况；(5) 转归。不良事件应包括与治疗相关和不相关者。

常见的与用药相关的不良事件相关因素包括剂量，按公斤体重或体表面积剂量，用药方法，治疗周期，总剂量，年龄、性别、种族等人口学特征，合并用药，肝肾功能等基线特征，有效性结果，药物浓度。

#### 1.4.2.2 死亡

所有死亡病例均应列出，包括治疗结束后短期内死亡病例，或之后发生的与临床试验可能相关的死亡。根据各个临床试验和汇总临床试验中的死亡率情况，对死亡病例应该逐个审查和分析，考虑总体死亡率和特殊原因致死情况，分析死亡与用药相关的不良事件相关因素的关系。如将死亡原因归于合并症应非常慎重。

#### 1.4.2.3 严重不良事件

列出所有严重不良事件及发生率并分析与相关因素的关系，尤其是长期用药情况。

#### 1.4.2.4 重要不良事件

导致停药的不良事件首先假定与药物治疗有关，然后对停药原因进行分析，应该进行不同研究组间停药率的比较。分析重要不良事件与相关因素的关系。

#### 1.4.2.5 不良事件分析按器官系统分类

严重不良事件、重要不良事件的因果关系和危险因素评价，通常非常复杂。按有关的事件进行分组，对于理解安全性全貌有较为重要的价值；按器官系统总结和分析不良事件便于理解药物与事件的相关性，不良事件按器官系统总结并冠以器官系统名称，按不良事件发生率的降序排列。

如果不良事件以综合征的形式出现，应另栏总结。

#### 1.4.2.6 不良事件分析

分析不良事件与药物的相关性。受试药和对照药的所有不良事件均应进行分析，比较受试组和对照组不良事件的发生率，最好结合事件的严重程度及因

果判断分类进行。必要时，还应分析其与给药剂量、给药时间、基线特征及人口学特征的相关性。

描述不良事件应采用标准化术语。

合并安全性分析（Pooled Safety Analyses）是常用的一种分析方法，在人群、试验设计、剂量、用药周期、不良事件检查方法相同情况下采用。

可以采用合并安全性分析的临床试验包括：

- 对照研究。合并是大多数常见不良事件信息的最佳来源，并且能区别药物相关的不良事件与自发事件。

- 所有研究。合并有利于罕见不良事件的评价。

- 特定的用药途径、或用药方案、或特定的伴随用药的所有研究。

- 通过自愿问卷调查或直接提问得出不良事件的临床试验。

- 地区相同的临床试验。

上述情况中前两种情况最为常用。

在一些情况下，使用合并安全性分析并不能提供有价值的信息，如不良事件发生率在不同临床试验间差别很大，或一些情况非常难以解释，合并有可能掩盖真实的差异。不适宜采用合并安全性分析者，可以采用个别研究分析方法 (individual study report)。

#### 1.4.3 实验室检查指标评价

简述临床试验中实验室检查参数的主要变化，包括血细胞检查、血液生化、尿液分析和其他适宜的数据，重点从下述三个层面进行描述：

- 出现实验室指标异常数值的受试者人数；
- 重要的（包括导致停药）实验室指标异常；

- 实验室指标数值的集中趋势（如组均值或中位值）。

上述情况中对前两者的评价可能更有临床意义。

评价实验室指标时，应注意各实验室检查值的一致性，并对合并情况进行说明。

分析实验室指标变化的意义和可能与研究药物的关系，如分析与用药剂量、药物浓度的关系，继续用药是否转为正常以及是否需要合并用药；分析实验室指标异常与上述不良事件相关因素的关系。

#### 1.4.4 与安全性相关的症状体征和其他发现

提供与安全性相关的症状、体征、心电图、影像检查结果等的总结，其分析方法同实验室指标分析方法。

#### 1.4.5 特殊人群的安全性

##### 1.4.5.1 内在因素

总结内在因素与个体化治疗或病人管理有关的安全性数据。用儿童作为受试人群时，应分析儿童用药的安全性。

##### 1.4.5.2 外在因素

总结外在因素与个体化治疗或病人管理有关的安全性数据。

##### 1.4.5.3 药物相互作用

药物与药物，或药物与食物的相互作用在临床药理学部分总结。但是与安全性相关部分应在此总结。

##### 1.4.5.4 孕妇及哺乳期妇女

总结所有的孕妇和哺乳期妇女用药的安全性信息。

##### 1.4.5.5 药物过量

总结并讨论与药物过量相关的信息，包括症状/体征、实验室发现、治疗措施、解毒剂等。如有可能，应提供解毒剂和透析的疗效信息。

#### 1.4.5.6 药物滥用

总结动物和人体发生依赖可能性的信息。提供易感人群相关信息。

#### 1.4.5.7 停药与反跳

总结与停药和反跳作用相关的临床试验结果，如病情加重等，应分析是否与停药有关。提供用于评价疗效减退或反跳作用的试验数据与分析结果。

#### 1.4.5.8 对操作控制能力的影响或对认知能力的损害

### 1.4.6 上市后数据

如果药物已经上市，申请人应提供上市后临床数据的总结。

## 2、临床试验文献总结

本部分为依据文献资料（国外、国内）撰写，其格式与内容要求同“临床试验总结”部分。

### (二) 临床试验总体评价

撰写时应注重以下几方面的内容：

- 描述和解释研究药物的全部临床试验进展情况；
- 评价临床设计与实施的质量，包括临床试验管理规范的执行情况；
- 简述临床阳性发现；
- 依据相关的临床试验结论，提供获益与风险评估；
- 提供与有效性或安全性有关的问题，并说明这些问题是如何评价和解决的；
- 探索尚未解决的问题，说明其不影响审评的理由，并提供解决这些问

题的计划；

- 解释一些重要的或不常见的处方信息。

### 1、立题分析

目的是提供支持立题假设的依据。

重点分析与讨论下述问题，并提供对研究药物立题的结论性评价。

(1) 研究药物药学分类确证；

(2) 研究药物拟治疗、预防或诊断的目标适应症；

(3) 研究药物的科学背景；

(4) 简述临床试验项目（包括进行中或将要进行的临床试验，以及提交申请的基础）及计划使用的国外临床试验数据；

(5) 对研究设计和实施过程进行分析时，注意与现行理论及试验研究进展是否一致。如不一致，应做出相应分析。说明是否考虑到法规的要求和注册部门的建议。

### 2、生物药剂学总体评价

目的是为剂型确定提供依据。由于剂型设计与有效性和安全性直接相关，因此，应分析拟上市剂型与生物利用度相关的重要问题，如剂型、剂量、拟上市剂型与临床试验用剂型的异同、食物对用药的影响等，并提供相应的结论。

### 3、临床药理学总体评价

通过对研究药物的药代动力学、药效学和体外试验相关数据的分析与评价，为临床试验提供依据。在分析过程中应考虑所有相关的数据，说明其对结论的支持程度。

#### 4、有效性总体评价

提供研究药物目标适应症人群的临床有效性数据分析,说明这些数据对目标适应症和处方信息的支持程度。

有效性评价应该综合考虑下述因素:

(1) 受试人群特征。包括人口学特征、疾病分级、其他潜在的重要变异、从研究中排除的重要的人群,以及儿童人群或老年人的入选情况。讨论受试人群和上市后拟用人群的区别。

(2) 试验设计。包括病人入选情况,给药时间及观察周期,对照组与终点的选择,在使用不常用的临床试验终点时,应慎重。在使用替代研究终点时,应有证据表明所应用的替代终点是适当的。

(3) 采用等效性或非劣效性检验来证明有效性的试验,应提供检验界值设置合理的证据。

(4) 统计分析方法和任何对结果产生影响而需要解释的问题。

(5) 试验结果与文献有明显的差异时,应分析和说明产生差异的原因。

(6) 在所有受试者人群和不同亚群,每个适应症的疗效与剂量、用药方法的关系。

(7) 来自其他地区临床数据的支持程度;

(8) 长期用药的药物,应考虑长期疗效和耐药产生的情况;

(9) 疗效与血药浓度相关的证据;

(10) 试验结果的临床意义;

(11) 如果采用替代终点,说明临床获益程度;

(12) 如果特殊人群的有效性所依据的临床试验依据不充分,其有效性应

该根据总人群的效果外推来判断。

## 5. 安全性总体评价

重要的安全性分析应考虑：

- (1) 与研究药物的药理学分类相关的不良反应；
- (2) 特殊的不良反应（如 QT 间期延长）；
- (3) 与动物毒理和产品质量相关的不良反应信息；
- (4) 试验组与对照组的受试人群特征和药物的暴露程度。由于安全性数据的局限性，以其预测产品上市后的安全性，应做出适当的评价；
- (5) 常见的不良反应，仅对高发不良反应进行简要讨论。严重不良反应、重要不良反应和具有重要临床意义的实验室指标异常，应对其发生的绝对人数和发生率进行分析与评价；
- (6) 试验结果与文献有明显的差异时，应做出相应的解释；
- (7) 分析受试者亚群中（人口学因素、体重、合并症、合并用药、遗传基因多态性等）任何不良事件发生率的差异；
- (8) 不良反应与用药剂量、用药间隔、用药周期及给药方法的关系；
- (9) 长期用药的安全性；
- (10) 预防、减轻或处理不良反应的方法；
- (11) 过量反应、反跳现象、药物依赖性、滥用情况；
- (12) 上市后世界范围内临床应用的情况；任何已经证实的新的，或不同的安全性问题；管理部门对安全性问题的反应；
- (13) 其他地区的试验数据对本试验的支持程度。

## 6、获益与风险评估

将前述的生物药剂学、临床药理学、有效性和安全性结论综合，进行研究药物总体的获益与风险评估。在分析时关注如下问题：

- (1) 每个目标适应症的有效性。
- (2) 明显的安全性问题以及所能采取的防范措施。
- (3) 量效关系，剂量与毒性的关系，适宜的剂量范围，以及用药方法。
- (4) 不同人群（年龄、性别、种族、器官功能状态、疾病的严重程度，遗传多态性）的安全有效性。
- (5) 不同年龄组儿童的安全性数据。
- (6) 任何已知和潜在的食物-药物、药物-药物相互作用的危险因素，并提供研究药物的推荐用法。
- (7) 对操作控制能力的影响。

## 三、名词解释

1、种族因素（Ethnic Factors）：是指与种族或按相同的特征和生活习惯群聚的大量人群相关的因素。

2、内在因素（Intrinsic Factors）：是有助于限定和确证某一亚群的因素，它可能对临床数据能否从一个地区外推到另一地区产生影响。内在因素包括：遗传多态性、年龄、性别、身高、体重、瘦体重（又名去脂体重）、器官功能不全。

3、外在因素（Extrinsic Factors）：是指与居住的环境、文化和行为特征有关的因素。包括地区的社会和文化特点（如医疗现状）、饮食、吸烟、嗜酒、污染情况、光照情况、社会经济状况、用药的依从性，更为重要的是不同地区

进行临床试验的可信度以及临床试验设计和实施的实际情况。

4、严重不良事件（**Serious Adverse Event**）：指在任何剂量时发生的非预期的以下临床事件：死亡；危及生命；需要住院治疗或延长目前的住院治疗时间；导致持续的或显著的功能丧失，或导致先天性畸形或出生缺陷。

5、重要不良事件（**Significant Adverse Event**）：指的是除严重不良事件外，任何导致采用针对性医疗措施（如停药、降低剂量和加用其他重要治疗）的不良事件和血液学或其他实验室检查明显异常。

#### 四、参考文献

1、 The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use Efficacy – M4e : Clinical Overview And Clinical Summary Of Module 2 .

#### 五、著者

《化学药物申报资料的撰写格式和内容的技术指导原则》课题调研组