

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH 三方协调指导原则

人用药品注册通用技术文档

有效性 - M4E(R1)

模块 2 临床综述和临床总结

模块 5：临床研究报告

ICH 进程第四阶段

2002 年 9 月 12 日

该指导原则由相应的 ICH 专家小组制定，按照 ICH 进程，已递交管理部门讨论。在 ICH 进程第 4 阶段，最终草案被推荐给欧洲联盟、日本和美国的管理机构采纳。

M4 E(R1)

文件历史记录

首次编码	历史记录	日期	新编码 2005 年 11 月
M4E	指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征询意见。	2000 年 7 月 20 日	M4E
M4E	指导委员会批准进入第四阶段，被推荐给 ICH 三方的管理机构采纳。	2000 年 11 月 8 日	M4E

ICH 进程第四阶段

M4E	指导委员会批准直接进入第四阶段进行编号和章节标题变更以保持一致性，未进一步公开征询意见。	2002 年 9 月 12 日	M4E (R1)
-----	--	-----------------	----------

为促进 M4E 指导原则的执行，ICH 专家制定了一系列问答（Q&As），可从 ICH 网站下载：

<http://www.ich.org>

M4E 问答

文件历史记录

M4E 问答	获指导委员会批准	2002 年 2 月 11 日	M4E 问答
M4E 问答	新增问题获指导委员会批准	2000 年 9 月 12 日	M4E 问答(R1)
M4E 问答	新增问题获指导委员会批准	2003 年 2 月 6 日	M4E 问答(R2)
M4E 问答	新增问题获指导委员会批准	2003 年 11 月 11 日	M4E 问答(R3)

当前网站发布的 M4E 问答

M4E 问答	新增问题获指导委员会批准	2004 年 6 月 10 日	M4E 问答(R4)
--------	--------------	-----------------	------------

人用药品注册通用技术文档

有效性

模块 2 临床综述和临床总结

模块 5：临床研究报告

ICH 三方协调指导原则

在 2000 年 11 月 9 日 ICH 指导委员会会议上进入 ICH 进程第四阶段，本指导原则已被推荐给 ICH 三方的管理机构采纳。

（已对编号和章节标题进行一致性编辑，2002 年 9 月 11-12 日华盛顿哥伦比亚特区会议同意在 e-CTD 中使用）

目录

模块 2：通用技术文档总结	1
2.5：临床综述	1
序言	1
目录	2
临床综述章节内容详细讨论	2
2.5.1 产品开发依据	2
2.5.2 生物药剂学综述	2
2.5.3 临床药理学综述	2
2.5.4 有效性综述	3
2.5.5 安全性综述	4
2.5.6 获益和风险结论	5
2.5.7 参考文献	6
2.7 临床总结	6
序言	6
目录	7
临床总结章节详细指导原则	7
2.7.1 生物药剂学研究和相关分析方法总结	7
2.7.1.1 背景和综述	8
2.7.1.2 各项研究结果总结	8

2.7.1.3 不同研究之间结果的比较和分析	8
2.7.1.4 附录	8
2.7.2 临床药理学研究总结	9
2.7.2.1 背景和综述	9
2.7.2.2 各项研究结果总结	9
2.7.2.3 不同研究之间结果的比较和分析	10
2.7.2.4 特殊研究	10
2.7.2.5 附录	11
2.7.3 临床有效性总结	12
2.7.3.1 临床有效性背景和综述	12
2.7.3.2 各项研究结果总结	12
2.7.3.3 不同研究之间结果的比较和分析	12
2.7.3.3.1 研究人群	13
2.7.3.3.2 所有研究有效性结果的比较	13
2.7.3.3.3 亚组人群结果比较	14
2.7.3.4 与给药建议相关的临床信息分析	14
2.7.3.5 有效性持久性和耐受性作用	15
2.7.3.6 附录	15
2.7.4 临床安全性总结	16
2.7.4.1 药物暴露量	16
2.7.4.1.1 总体安全性评价计划和安全性研究叙述	16
2.7.4.1.2 总体暴露程度	16
2.7.4.1.3 研究人群人口统计学和其他特征	17
2.7.4.2 不良事件	18
2.7.4.2.1 不良事件分析	18
2.7.4.2.2 叙述	21
2.7.4.3 临床实验室评价	22
2.7.4.4 生命体征、体格检查结果以及其它与安全性相关的观察结果	22
2.7.4.5 特殊群体和情况的安全性	23
2.7.4.5.1 内在因素	23

2.7.4.5.2 外在因素.....	23
2.7.4.5.3 药物相互作用.....	23
2.7.4.5.4 妊娠与哺乳期的使用.....	23
2.7.4.5.5 药物过量.....	23
2.7.4.5.6 药物滥用.....	23
2.7.4.5.7 停药和反弹.....	24
2.7.4.5.8 对驾驶和操作机械能力的影响或者心智能力的损害.....	24
2.7.4.6 上市后数据.....	24
2.7.4.7 附录.....	24
2.7.5 参考文献.....	25
2.7.6 各项研究概要.....	25
模块 5: 临床研究报告.....	37
序言.....	37
在模块 5 中临床研究报告详细的组织形式和相关的信息.....	37
5.1 模块 5 目录.....	37
5.2 所有临床研究表格列表.....	38
5.3 临床研究报告.....	38
5.3.1 生物药剂学 (BA) 研究报告.....	38
5.3.1.1 生物利用度 (BA) 研究报告.....	38
5.3.1.2 相对 BA 和生物等效性 (BE) 研究报告.....	39
5.3.1.3 体外-体内相关性研究报告.....	39
5.3.1.4 人体研究生物分析和分析方法报告.....	39
5.3.2 采用人体生物材料与药代动力学相关的研究报告.....	39
5.3.2.1 血浆蛋白结合研究报告.....	39
5.3.2.2 肝脏代谢和药物相互作用研究报告.....	40
5.3.2.3 采用其他人体生物材料的研究报告.....	40
5.3.3 人体药代动力学 (PK) 研究报告.....	40
5.3.3.1 健康受试者 PK 和初始耐受性研究报告.....	40
5.3.3.2 患者 PK 和初始耐受性研究报告。.....	41
5.3.3.3 内在因素 PK 研究报告.....	41

5.3.3.4 外在因素PK 研究报告	41
5.3.3.5 人群PK 研究报告	41
5.3.4 人体药效学 (PD) 研究报告	41
5.3.4.1 健康受试者PD 和PK/PD 研究报告	41
5.3.4.2 患者PD 和PK/PD 研究报告	42
5.3.5 有效性和安全性研究报告	42
5.3.5.1 与适应症相关的对照临床研究报告	42
5.3.5.2 非对照临床研究报告	43
5.3.5.3 来自不止一项研究数据分析的报告	43
5.3.5.4 其他研究报告	43
5.3.6 上市后经验报告	43
5.3.7 病例报告表和个体患者列表	43
5.4 参考文献	44

模块 2：通用技术文档总结

2.5：临床综述

序言

临床综述旨在提供通用技术文档（CTD）中临床数据的客观分析。临床综述有必要参考在综合临床综述、各项临床研究报告（ICH E3）以及其他相关报告中提供的申请数据；但是主要应列举这些数据的结论和启示，而不应对其概括介绍。具体来讲，临床总结应提供 CTD 中临床信息的详细事实综述，临床综述应提供这些发现及任何其他相关信息的简洁讨论和解释（例如相关的动物实验数据或可能有临床意义的产品质量问题）。

临床综述主要用于管理机构对上市申请文件临床部分的审查。对于参与审查上市申请文件其他部分的管理机构工作人员，应该也是整体临床研究结果的有用参考。临床综述应呈现开发计划和研究结果的优势和局限性，分析药品在其预期用途中的获益和风险，描述研究结果如何支持处方信息的关键部分。

为了实现这些目的，临床综述应该做到：

- 描述和解释药品临床开发的总体方法，包括关键研究设计决策。
- 评价设计质量和研究的性能，并包括关于 GCP 依从性的声明。
- 提供临床研究结果的简要综述，包括重要的局限性（例如缺乏与特别相关阳性药物的比较，或缺乏有些患者人群相关终点信息，或缺乏在联合治疗中使用的信息）。
- 根据相关临床研究的结论，提供获益和风险的评价，包括有效性和安全性结果如何支持推荐剂量和目标适应症的解释，以及评价处方信息和其他方法如何优化获益和管理风险。
- 指出在开发中遇到的特定的有效性或安全性问题，以及如何对其进行评价和解决。
- 探索尚未解决的问题，解释为何不应认为其是批准的障碍，以及描述解决问题的计划。
- 解释处方信息重要或异常方面的根据。

临床综述一般应是相对较短的文档（约 30 页）。然而长度取决于申请文件的复杂性。为简洁起见和促进理解，鼓励在正文中使用图形和简表。不建议在临床综述中重复列举别处完全给出的材料；鼓励交叉引用在临床总结或模块 5 中提供的更详细的介绍。

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 获益和风险结论
- 2.5.7 参考文献

临床综述章节内容详细讨论

2.5.1 产品开发依据

药品开发依据的讨论应包括：

- 确定药品的药理学类别。
- 描述药物拟治疗、预防或诊断（目标适应症）的特定临床/病理生理状态。
- 简要总结支持所研究药品适应症研究的科学背景。
- 简要描述药品临床开发计划，包括正在进行的和计划的临床研究，以及在计划中该时间点提交申请文件的决策基础。简要描述使用国外临床数据的计划（ICH E5）。
- 表明并解释与当前标准研究方法在研究设计、实施和分析方面是否一致。应引用相关的发表文献。应列出监管指导原则和建议（至少来自提交临床综述的地区），讨论如何实施该建议。应引用正式的建议文档（例如正式的会议纪要、官方指导、来自监管当局的信件），在模块 5 参考文献章节纳入复件。

2.5.2 生物药剂学综述

本章节的目的是提供与可能影响拟上市配方有效性和/或安全性的生物利用度相关的任何重要问题的客观分析（例如剂型/规格比例、拟上市配方与临床试验所用配方之间的差异以及食物对暴露量的影响）。

2.5.3 临床药理学综述

本章节的目的是提供药代动力学（PK）、药效学（PD）和 CTD 中相关体外数据的客观分析。分析应考虑所有相关数据，并解释数据为何及如何支持所得出的结论。应着重强调异常结果及已知或潜在问题，或注意其是否缺少。本章节应包括：

- 药代动力学，例如在健康受试者、患者和特殊人群中的 PK 比较；与内在因素相关的 PK（例

如年龄、性别、人种、肾脏和肝脏损伤)及外在因素(例如吸烟、伴随药物、饮食);吸收速率和程度;分布,包括与血浆蛋白的结合;特定代谢途径,包括可能的遗传多态性影响,以及活性和无活性代谢物的形成;排泄;药代动力学随时间的变化;立体化学问题;与其他药物或其他物质临床相关的 PK 相互作用。

- 药效学,例如作用机制信息(比如受体结合);起效和/或失效;与剂量或血浆浓度有利的和不利的药效学作用关系(即 PK/PD 关系);支持推荐剂量和给药间隔的 PD;与其他药物或物质临床相关的 PD 相互作用;以及可能的遗传应答差异。
- 章节 2.7.2.4 “临床总结”中总结的免疫原性研究、临床微生物学研究或其他药物类别特异的 PD 研究结果的解释和启示。

2.5.4 有效性综述

本章节的目的是提供对药物在预期人群中的有效性相关临床数据的客观分析。分析应考虑所有相关的数据(无论是正面的还是负面的),而且应解释数据为何及如何支持建议适应症和处方信息。应确定与有效性评价相关的研究,认为明显适当和控制良好研究与此不相关应给出理由。应注意提前终止的研究并考虑其影响。

通常应考虑下列问题:

- 患者人群相关的特征,包括人口统计学特征、疾病阶段、任何其他潜在重要的协变量,任何从关键研究中排除的重要的患者人群,以及儿童和老年人的参与(ICH E11 和 E7)。应讨论所研究人群与预期使用上市后药物人群之间的差异。
- 研究设计的启示,包括患者选择、研究持续时间以及终点和对照组的选择。应特别注意经验有限的终点。应证明替代性终点使用的合理性。应对所用任何量表的验证进行讨论。
- 对于用于证明有效性的非劣效性试验,支持试验具有测定灵敏度的证据,以及证明非劣效性界值选择的理由(ICH E10)。
- 可能影响研究结果解释的统计学方法和任何问题(例如,对于原始方案中指定研究设计的重要的修改,包括终点评估和计划分析。任何计划之外的分析的依据;处理缺失数据的程序;以及多个终点的修正)。
- 不同研究之间结果或者研究内不同患者亚组的相似性和差异,及其对有效性数据解释的影响。
- 在总人群和不同患者亚组中每种适应症的有效性、剂量、给药方案之间观察到的关系(ICH E4)。
- 另一个地区所产生数据对新地区适用性的支持(如适用)(ICH E5)。
- 对于拟定长期使用的产品,与长期有效性维持相关的有效性结果以及长期剂量的建立。应

考虑耐药性的出现。

- 说明通过血浆浓度监测可改善疗效的数据（如果有），以及最佳血浆浓度范围的记录。
- 所观察到影响大小的临床相关性。
- 如果取决于替代性终点，预期临床获益的性质和大小以及这些预期的基础。
- 在特殊人群中的有效性。如果依据不充分的临床数据宣称在该人群中有效，应提供从普通人群效果外推有效性的证据支持。

2.5.5 安全性综述

本章节的目的是提供安全性数据的简洁客观分析，以说明结果如何支持推荐处方和证明推荐处方的合理性。安全性的客观分析应包括以下方面：

- 药理类别的不良反应特征。应描述监测相似效应所采用的方法。
- 监测特定不良事件的特殊方法（例如眼科、QT 间期延长）。
- 相关动物毒理学和产品质量信息。应考虑在临床使用中影响或可能影响安全性评价的发现。
- 患者人群的性质以及研究药物和对照治疗的暴露程度。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；应明确讨论这种局限性对于产品在市场环境下预期安全性的启示。
- 常见和非严重不良事件，及临床总结中研究药物和对照品事件列表。讨论应简洁，重点关注频率相对较高的事件、发生率高于安慰剂的事件以及阳性对照或者治疗类别其他方面已知发生的事件。特别关注研究药物较阳性对照发生频率相差较大的或有问题的事件（鉴于观察到事件的持续时间和程度）。
- 严重不良事件（临床总结相关的表格应交叉引用）。本章节应讨论严重不良事件的绝对数量和频率，包括死亡及其他重要的不良事件（例如导致中止或剂量改变的事件），应讨论从研究药物相比对照治疗得到的结果。应提供任何与产品有（或无）因果关系的结论。应考虑反映实际或可能严重医疗效果的实验室发现。
- 不同研究之间结果的相似性和差异性，以及其对安全性数据解释的影响。
- 人群亚组不良事件频率的任何差异，例如人口统计学因素、体重、伴随疾病、伴随治疗或多态性代谢相关的差异。
- 不良事件与剂量、给药方案和治疗持续时间的关系。
- 长期安全性（E1a）。
- 预防、减轻或管理不良事件的方法。
- 由于药物过量导致的反应；依赖、反弹现象和滥用或者缺乏这些问题数据的可能。
- 全球市场营销经验。应简要讨论下列内容：

- 全球经验的范围；
 - 确定的任何新的或不同的安全性问题；
 - 与安全性相关的任何监管行动。
- 另一个地区所产生数据对新地区适用性的支持（如适用）（ICH E5）。

2.5.6 获益和风险结论

本章节的目的是整合先前章节关于药物生物药剂学、临床药理学、有效性和安全性得出的所有结论，并提供其在临床实践使用的获益和风险的总体评价。此外，应在此处讨论与管理机构建议或指导原则任何偏离和现有数据任何重要局限性的说明。此评估应讨论推荐处方信息的关键方面。与现有替代性治疗或没有医学上可接受治疗选择而无治疗相比时药物的风险和获益也应讨论；应说明药物在推荐适应症治疗设备中预期的作用。如果对将要服用药物的人群之外的个体存在风险，则应讨论这些风险（例如，由于广泛使用抗生素治疗非严重疾病造成耐药性细菌毒株出现的风险）。在先前章节中提供的分析不应在此重复。当没有出现特殊的问题且药物属于常见的药理类别时，本章节通常可以很简略。

预计这种获益和风险的分析通常非常简短，但是应确定下面各个要点关注的最重要的结论和问题：

- 药物对每种推荐适应症的有效性。
- 显著的安全性发现以及可能增强安全性的任何措施。
- 剂量反应和剂量毒性关系；最佳剂量范围和给药方案。
- 在亚组人群中的有效性和安全性，例如，年龄、性别、种族、器官功能、疾病严重程度和遗传多态性相关人群。
- 在不同年龄组儿童中的数据（如适用），以及儿童开发项目的任何计划。
- 已知和潜在相互作用患者的任何风险，包括食物-药物和药物间相互作用，以及产品使用的建议。
- 可能影响驾驶或者操作重型机械能力的任何药品潜在作用。

可保证更详细讨论获益和风险的问题和关注点例如：

- 治疗非致命性疾病的药物，但是具有已知或潜在严重毒性，例如具有致癌性、致畸性、促心率不齐可能（对 QT 间期的影响）或者提示肝脏毒性的强烈信号。
- 推荐使用是基于替代性终点且具有证据充分的重要毒性。
- 药物的安全和/或有效使用可能难于选择或管理方法需要专科医师专业知识或患者培训。

2.5.7 参考文献

所使用参考文献的列表，应按照国家医学期刊编辑委员会（ICMJE¹）“生物医学期刊投稿的统一要求”当前版本或“化学文摘”中使用的系统给出。所有在临床综述提到的参考文献复印件应在模块 5 的第 5.4 节提供。

2.7 临床总结

序言

临床总结旨在提供通用技术文档中所有临床信息详细和实际的总结。这包括 ICH E3 临床研究报告中提供的信息；从任何荟萃分析或完整研究报告包括在模块 5 中其他交叉研究分析中得到的信息；以及已在其他地区上市的产品的上市后数据。此文档中提供的不同研究之间结果的比较和分析应重点关注实际的观察结果。相反，CTD 临床综述文件应提供对临床研究计划及其结果的关键分析，包括临床发现的讨论和解释以及研究药物在医疗设备中的作用。

根据所要传达的信息，临床总结的长度可能大为不同，但临床总结预计的篇幅范围通常在 50 到 400 页（不包括附表）。

¹生物医学期刊投稿的统一要求第 1 版由温哥华组织提出并于 1979 年出版。

目录

2.7.1 生物药剂学研究和相关分析方法总结

2.7.1.1 背景和综述

2.7.1.2 各项研究结果总结

2.7.1.3 不同研究之间结果的比较和分析

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 各项研究结果总结

2.7.2.3 不同研究之间结果的比较和分析

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 各项研究结果总结

2.7.3.3 不同研究之间结果的比较和分析

2.7.3.4 与给药建议相关临床信息分析

2.7.3.5 有效性持久性和/或耐药性影响

2.7.3.6 附录

2.7.4 临床安全性总结

2.7.4.1 药物暴露量

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、体格检查发现以及其他与安全性相关的观察结果

2.7.4.5 在特殊人群和情境下的安全性

2.7.4.6 上市后数据

2.7.4.7 附录

2.7.5 参考文献**2.7.6 各项研究概述**

临床总结章节详细指导原则

2.7.1 生物药剂学研究和相关分析方法总结

2.7.1.1 背景和综述

本章节应向审查者提供配方开发工艺、体外和体内剂型效能、生物利用度（BA）、相对 BA、生物等效性（BE）和体外溶出特征数据库开发所用一般方法和依据的总体概述。应参考计划和实施这些研究中所用的任何指导原则或文献。本章节还应向审查者提供所用分析方法的综述，重点是测定方法验证（例如线性范围、灵敏度、专属性）和质量控制（例如准确度和精密度）的性能特点。本章节不应包括单个研究的详细信息。

2.7.1.2 各项研究结果总结

通常应提供所有生物药剂学研究的表格列表（参见 2.7.1.4 附录），以及提供重要体外或体内数据以及与 BA 和 BE 相关信息各个研究相关特征和结果的叙述性描述。叙述性描述应简洁（例如与期刊论文的摘要相似），还应描述关键设计特性和关键结果。可对相似的研究一起进行描述，注意个别研究结果与不同研究之间任何重要的差异。这些叙述可以是来自 ICH E3 概述的摘要。叙述中应包括每项研究完整报告的参考文献或电子链接。

2.7.1.3 不同研究之间结果的比较和分析

本章节应提供原料药或制剂的所有体外溶出度、BA 和相对 BA 研究的事实总结，尤其关注不同研究之间结果的差异。此综述通常应在文本和表格中总结发现（参见 2.7.1.4 附录），且应考虑以下方面：

- 配方和生产变更对体外溶出度和 BA 影响的证据以及关于 BE 的结论。当包含复杂原料药（例如蛋白质）产品的生产或配方变更时，可以进行变更前后产品药代动力学（PK）比较研究以确保产品变更没有导致 PK 特征的变化。虽然这些研究有时也被称为 BE 研究，但通常不关注原料药从制剂中释放的评估。尽管如此，应在本章节中报告这些研究。还应注意单独 PK 研究可能不足以确保这些制剂之间的相似性。在许多情况下，药效学（PD）研究或临床试验可能是必要的。此外，在不同的情况下，可能还需要抗原性数据。当需要时，应在卷宗适当的位置报告这些其它研究类型的结果。
- 食物对 BA 影响程度的证据和涉及膳食类型或进餐时间 BE 的结论（如适用）。
- 体外溶出度和 BA 之间相关性的证据，包括 pH 对溶出度的影响，以及关于溶出度标准的结论。
- 不同剂型规格的相对生物利用度，包括 BE 结论。
- 临床研究配方（提供有效性实质证据的临床研究）和拟上市配方的相对 BA。
- 相对 BA 研究中每种配方观察到的受试者间和受试者内变异性的来源和大小。

2.7.1.4 附录

表格和图表如果可增强文档的易读性，则应嵌入适当章节的文本中。冗长的表格可列举在章节结尾处的附录中。

提供表 2.7.1.1 和 2.7.1.2，分别作为报告与生物利用度及体外溶出度研究相关信息和结果的表格格式的例子。这些举例提供了结果并给出研究类型和设计。为报告 BE 研究结果所准备的表格也可以包括 $C_{\max}$ 和 AUC 的平均比值（研究药物/参考品）及其 90% 置信区间，或者当前推荐的 BE 评估度量。

这些表格不是用作模板，而只是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。申请人还应判断表格、文本或者图形中这些研究的信息和结果是否充分呈现，从而有助于表达清楚。例如，如果结果可在文本和图形中充分呈现，则表格可只列举各项研究。

2.7.2 临床药理学研究总结

2.7.2.1 背景和综述

本章节应向审查者提供临床药理研究的总体情况介绍。这些研究包括为评价人体药代动力学（PK）和药效学（PD）而实施的临床研究，以及采用人体细胞、组织或相关材料（以下指人体生物材料）进行的与 PK 过程相关的体外研究。对于疫苗制剂，本章节应向审查者提供支持剂量、剂量方案和最终制剂配方选择的免疫应答数据。如适用，也可以引用在章节 2.7.1、2.7.3 和 2.7.4 中总结的相关数据用来综合药代动力学、药效学、PK/PD 以及人体生物材料数据库开发方法和依据。本章节不应包括各项研究的详细信息。

本章节应首先简要介绍实施的人体生物材料研究，其目的是帮助对 PK 或 PD 数据进行解释。渗透性研究（例如肠道吸收、血脑屏障通过）、蛋白结合、肝脏代谢和基于代谢的药物相互作用尤其相关。随后应是临床研究的简要介绍，其实施的目的是描述药品的 PK 和 PD 特点，包括在健康受试者和患者中 PK/PD 相互关系的研究，以及内在和外在因素对 PK 和 PK/PD 关系的相关影响²。应注意研究设计和数据分析的关键方面，例如，单次给药和多次给药的选择、研究人群、所研究内在或外在因素的选择、PD 终点的选择以及是否采用传统方法或人群方法收集和分析数据以评估 PK 或 PD。

2.7.2.2 各项研究结果总结

通常应提供所有临床药理研究的表格列表（参见 2.7.2.5 附录），以及提供体外或体内数据以及与 PK、PD 和 PK/PD 关系相关信息的关键研究的相关特征和结果的叙述性描述。叙述性描述应简洁（例如与期刊论文的摘要相似），还应描述关键设计特性和关键结果。可对相似的研究一起进行描述，注意个别研究结果与不同研究之间任何重要的差异。这些叙述可以是来自

²在关于国外数据可接受性外来因素的 ICH E5 指南中，将可能导致药物在不同的人群中不同反应的因素分类为内在种族因素或外在种族因素。在本文档中，这些类别分别被称为内在因素和外在因素。

ICH E3 概述的摘要。叙述中应包括每项研究完整报告的参考文献或电子链接。

应在本章节包括具有药效学终点的剂量反应或浓度反应（PK/PD）研究的简要总结。然而，在有些情况下，当控制良好的剂量反应 PD 或 PK/PD 研究提供了有效性和安全性重要的证据时，则应将其酌情放置在章节 2.7.3 或 2.7.4 内，在此处引用，而不应该在此处进行总结。

2.7.2.3 不同研究之间结果的比较和分析

本章节应采用所有体外人类生物材料研究和 PK、PD 及 PK/PD 研究的结果来描述药物 PK、PD 及 PK/PD 关系的特征。应对这些数据中个体间和个体内变异相关的结果以及影响这些药代动力学关系的内在和外因素进行讨论。

本章节（通常使用文本和表格）应提供与下列因素相关的不同研究之间所有数据的如实陈述，包括：

- 体外药物代谢和体外药物相互作用研究及其临床意义。
- 人体 PK 研究，包括标准参数和变异来源的最佳估计。应重点关注在目标患者人群和特殊人群（例如儿科或老年患者，或者伴有肾或肝损伤的患者）中支持剂量和剂量个性化的证据。
- 单次和重复给药 PK 之间的比较。
- 人群 PK 分析，例如不同研究之间基于稀疏采样的结果，研究涉及可能由于外在或内在因素导致活性原料药 PK 或 PD 中个体之间的变异。
- 剂量反应或浓度反应关系。此讨论应强调支持在重要临床试验中所研究剂量和剂量间隔选择的证据。此外，应在章节 2.7.3.4 中讨论支持推荐药品说明书中剂量指导的信息。
- 人体生物材料、PK 或 PD 数据库中重大的不一致。
- 实施 PK 研究以确定国外临床数据是否能够外推到新的地区（参见 ICH E5）。应在本章节中总结研究结果和不同地区或人种之间 PK 数据相似性的分析。类似地，可在此简单总结这些使用 PD 生物标志物（但不评价临床有效性）的研究。可以创建一个独立的子章节对此类型数据进行总结。

2.7.2.4 特殊研究

本章节应包括提供与药物特定类型相关特殊类型数据的研究。对于免疫原性研究以及数据可能与 PK、PD、安全性和/或有效性数据相关的其他研究，应在此处总结对这些相关性的解释。应在临床总结其他适当的章节考虑对 PK、PD、安全性和/或有效性的任何观察到或潜在的影响，交叉引用本章节。不应在此处报告讨论特定安全性问题的人体研究，而应在临床安全性总结中进行报告（章节 2.7.4）。

例 1：免疫原性

对于蛋白制品及其他已测定其特定免疫学反应的制品，应在本章节中总结免疫原性数据。对于疫苗或其他预期诱导特定免疫反应的制品，应在有效性章节 2.7.3 中描述免疫原性数据。应简要描述所用的测定方法及总结关于其效能的信息（例如灵敏度、专属性、可靠性、有效性）；应交叉引用位于申请文件中的详细信息。

应总结所用的每种抗体测定类型抗体应答发生率、滴度、出现时间和持续时间的数据（例如通过 ELISA、中和试验测定 IgG）。应探索和总结抗体形成与基础疾病、合并用药、剂量、持续时间、给药方案和配方的关系。对于预期作为长期、连续治疗使用的药物，应分析和总结治疗中断对抗原性影响的任何数据。

潜在临床相关的免疫原性相关性的总结分析尤其重要，例如，确定似乎与 PK 改变、PD 变化、有效性缺失、不良事件缺失或出现不良事件相关的特定类型抗体或滴度形成的程度。应特别注意可能由免疫原性介导的事件（例如血清病）以及可能由于所用药物抗体与交叉反应内源性物质结合导致的事件。

例 2：临床微生物学

对于抗生素或抗病毒药品，描述活性谱特征的体外研究是与临床有效性相关的研究计划的一个重要组成部分。作为有效性测定的一部分，包括描述临床分离物易感性特征的临床有效性研究应包括在章节 2.7.3“临床有效性总结”中。然而，评价这些发现的研究，作为来自世界不同地区细菌毒株体外敏感性的模式，应包括在此处（而不是在临床有效性研究中）。

2.7.2.5 附录

应将可增强文档易读性的表格和图形嵌入适当的章节中。冗长的表格可列举在章节末尾的附件中。

表 2.7.2.1 作为报告与药代动力学药物相互作用研究相关信息和结果的表格格式的一个例子。对于 PK/PD 研究、剂量反应研究、对人体生物材料影响的研究以及人群 PK 研究，可以准备相似的表格。此表格不是作为模板，而只是为了阐明申办方在设计自己的表格时应考虑的信息类型。申请人还应决定表格、文本或图形中来自临床药理学研究的信息和结果是否充分呈现，从而有助于表达清楚。例如，如果结果在文本和图形中可充分呈现，则表格可只列举各项研究。

在设计表格时，对于其他临床药理学研究不同的类型（如下所列），申请人应考虑包括下列信息类型。这些例子只是为了说明的目的，申办方应决定需要提供哪些信息。

- 使用人体生物材料的代谢研究：所用的生物材料（例如微粒体、肝细胞），探针药物，酶途径，以及贡献百分比和相关的动力学参数（例如 V_{max} , K_m ）。
- 应包括使用人体生物材料药物相互作用的体外研究：对于抑制新药的其他药物研究，代谢

物抑制，酶途径影响，所用抑制剂浓度范围， IC_{50} 和 K_i 值以及预期的抑制机制。对于抑制其他药物的新药研究，应包括药物和代谢物抑制以及上述信息。

- 人群 PK 研究：所研究的协变量，所研究受试者或患者人数和类型，汇总统计参数和 PK 参数和最终估计平均值（ $\pm$ 标准差）。

2.7.3 临床有效性总结

应为每种适应症设置独立的章节 2.7.3，不过密切相关的适应症可以一起讨论。当 2.7.3 提交超过一个章节时，章节应标记为 2.7.3 肺炎、2.7.3 URI 等。

2.7.3.1 临床有效性背景和综述

本章节应描述对照研究以及申请文件中其他评价适应症特异有效性相关研究计划。应在章节 2.7.4“临床安全性总结”中讨论与安全性评价相关研究的任何结果。

本章节应首先简要介绍为评价有效性而进行的对照研究的设计。这些研究包括剂量反应、相对有效性、长期有效性以及在人群亚组中的有效性研究。应讨论研究设计的关键特征，例如随机化、设盲、对照治疗的选择、患者人群的选择、异常的设计特征（例如交叉和随机退出设计）、导入期的使用、其它的“富集”方法、研究终点、研究持续时间和预先设定的研究结果分析计划。虽然本章节旨在关注临床研究调查，但也可酌情引用非临床数据和临床药理学数据，从而提供与有效性相关人类经验的全面总结。本章节不应包括各项研究的详细信息。

2.7.3.2 各项研究结果总结

应简要提供列举（或旨在列举）产品有效性相关信息所有研究的表格列表（参见章节 2.7.3.6 附录），以及重要研究的叙述性描述。叙述性描述应简洁（例如与期刊论文的摘要相似），还应描述关键设计特性和关键结果。可对相似的研究一起进行描述，注意个别研究结果与不同研究之间任何重要的差异。对安全性分析也有重要作用的研究，研究叙述应包括研究受试者研究药物或对照品暴露程度以及安全性数据如何采集的信息。这些叙述可以从临床研究报告的概述中摘录（ICH E3）。每项研究完整报告的参考文献或电子链接应包括在叙述性文件中。

任何使用临床终点的桥接研究（也就是旨在评价特定类型国外临床数据外推到新地区特性的特定研究）的叙述应包括在本章节中。如果需要，应该进行这些研究结果以及解决外推国外研究有效性和安全性结果特性的其他信息（例如 PK 和 PD 数据）的分析。应在章节 2.7.3.3.2“所有研究有效性结果的比较”的起始处记录此分析的结论，应在模块 5 中提供分析的完整报告。

2.7.3.3 不同研究之间结果的比较和分析

酌情采用文本、图形和表格（参见章节 2.7.3.6 附录），子章节 2.7.3.3 应总结描述药物有效

性特征的所有可用的数据。这种总结应该包括所有数据的分析，不论其是否支持总体结论，因此应讨论相关研究结果相互支持/矛盾的程度。应讨论有效性数据中任何主要的不一致，应确定任何需要进一步探索的领域。

本章节通常将使用两种类型的分析：各项研究结果的比较以及从不同研究合并数据的分析。如果分析的细节太广泛而无法在总结文档中报告，则应在单独的报告中列举，放置在模块 5 章节 5.3.5.3 中。

本章节还应从章节 2.7.2 中交叉引用重要的证据，例如支持药品说明书的剂量和给药章节的数据。这些数据包括剂量和推荐的给药间隔，与剂量个性化相关的证据以及特定亚组人群剂量调整需求（例如儿科或老年受试者或伴有肝或肾损伤的受试者），以及剂量反应或浓度反应（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之间患者人口统计学和其他基线特征。应包括以下内容：

- 疾病特征（例如严重程度、持续时间）和研究受试者既往治疗以及研究的入选/排除标准。
- 不同研究或研究组别中研究人群基线特征的差异。
- 应注意关键有效性分析中包括的人群与在药物上市后预期将使用这些药物的总体患者人群之间的任何差异。
- 评价退出研究患者人数、退出的时间（治疗期间或随访期某个特定的研究日期或者访视）以及中止原因。

合并和比较不同研究之间研究人群的表格列举可能是有用的。

2.7.3.3.2 所有研究有效性结果的比较

应在本章节中总结任何使用临床终点桥接研究的结果，即用于评价某些类型国外临床数据外推到新地区特性的某些研究（参见 ICH E5）。应在此处总结不同地区之间受试者中有效性相似性的分析，以及可能支持有效性数据外推到新地区的任何其他信息。可以创建独立的子章节总结这些类型的数据。

应总结和比较来自旨在评价药物有效性所有研究的结果，包括伴有不确定和负面结果的研究。应确定研究设计的重要差异，例如终点、对照组、研究持续时间、统计学方法、患者人群及剂量。

不同研究之间结果的比较应重点关注预先设定的主要终点。然而，当主要终点涉及不同有效性研究中不同的变量或时间点时，可能需要提供从所有研究中得到的重要数据要素的交叉研究比较。如果随时间变化的结果较为重要，则可以在图形中显示研究的结果，阐明每项研究中

随时间的变化。

应提供治疗结果的置信区间，以辅助点估计的解释。如果显示安慰剂和研究药物在基线变化方面有差异，通常应在表格或伴有图形的文本中列举所有治疗组基线值和作用的大小，包括安慰剂和阳性对照（如使用）。如果阳性对照试验的目的是显示等效性和非劣效性，则应提供治疗之间的差异或结果的比值及其置信区间。应采用定义等效性和非劣效性预先设定的标准评价结果，应提供标准的依据和确定研究具有测定灵敏度的支持证据（参见 ICH E10）。

应描述和讨论具有相似设计的不同研究之间结果的重要差异。应描述对结果差异有促进作用的因素的交叉研究对比。

如果进行临床研究的荟萃分析，应明确此分析是否是按照预先设定的方案实施还是事后分析。应描述临床试验设计或人群之间或试验之间有效性测定的任何差异，从而评价结果和结论的相关性和有效性（参见 ICH E9）。通常应在单独的报告中提交荟萃分析方法学和结果的详细描述（模块 5 章节 5.3.5.3）。

2.7.3.3.3 亚组人群结果比较

应在本章节中总结在特定人群中各项研究结果或有效性分析综述。比较的目的应是说明所有相关亚组人群中所声明的治疗作用观察结果是否一致，尤其是由于有特殊原因关注的人群。比较可能会强调需要进一步调查和讨论的有效性的明显差异。然而，应认识到这些分析方法的局限性（ICH E9），重要的是要注意，其目的不是提供特定陈述的基础，也不是试图改善总体结果令人失望状况下有效性的证据。

考虑到个别研究的样本量有限，应进行多项研究之间的分析，以评价主要的人口统计学因素（年龄、性别和人种）及其他预先定义的或相关的内在和外在因素（例如疾病严重程度、既往治疗、伴随疾病、合并用药、酒精、烟草及体重）对有效性的影响。特别关注的因素可能由一般问题（例如老年人）或者与药物的药理学相关或者在药物开发早期出现的特殊问题所致。应在申请文件中常规分析在儿童中发生预期适用症的儿科人群有效性。根据数据集，如果进行广泛、详细的有效性分析，可将其放置在模块 5 中，这些分析的结果在此处进行报告。

2.7.3.4 与给药建议相关的临床信息分析

本章节应该提供与剂量反应或者有效性血液水平反应关系（包括剂量血液水平关系）相关的所有数据的完整总结和分析，因此，有助于剂量选择和给药间隔的选择。可以参考来自非临床研究的相关数据，应对来自药代动力学研究、其他临床药理学研究以及对照和非对照临床研究的相关数据进行总结，以阐明这些剂量反应和血液水平反应关系。对于数据已经在章节 2.7.2.2 中总结的药代动力学和药效学研究，在总结中利用这些数据是适合的，交叉引用章节 2.7.2.2 的总结，不需重复。

应在临床综述文档中提供这些数据如何支持特定给药建议的解释，应在此总结用于支持给药建议的个别研究结果和任何交叉研究分析（包括推荐的起始和最大剂量、剂量调整方法以及任何其他关于剂量个性化的指导）。应描述由于非线性药代动力学、延迟效应、耐受性、酶诱导等来自相对简单剂量反应或血液水平反应关系任何确定的偏差。

应描述任何由于患者年龄、性别、人种、疾病或其他因素导致的剂量反应关系差异的证据。还应讨论任何不同药代动力学或药效学反应的证据，或者可交叉引用章节 2.7.2 中的讨论。应描述观察到的这些差异的方式，即使没有发现差异（例如在亚组人群中的特定研究、按照亚组人群进行的有效性结果分析或者研究药物血液水平的测定）。

2.7.3.5 有效性持久性和耐受性作用

应总结有效性随时间变化持久性的可用信息。应提供具有可用长期有效性数据患者的人数及暴露长度。应记录任何耐受性证据（治疗效果随时间逐渐消失）。可能需要检查剂量随时间变更与长期有效性之间任何明显关系。

应优先考虑旨在特定设计以收集长期有效性数据的对照研究，这些研究应与其他研究明显区分、严格性较低、或者是开放的扩展研究。这种区分还适用于旨在评价耐受性和停药效应的特定研究。应在安全性章节中提供与产品安全性相关的停药或反弹效应的数据（参见章节 2.7.4）。

在长期有效性试验中，应考虑提前中止治疗或切换为其他治疗对结果评价的影响。这些问题对于短期试验也很重要，并应在讨论这些试验的结果时讨论（如适用）。

2.7.3.6 附录

如果表格和图表可增强文档的易读性，则应嵌入适当章节的文本中。冗长的表格可列举在章节结尾处的附录中。

表格应列出所有与有效性评价相关的研究（包括已经结束或者尚未完成的研究，由于任何原因无法显示有效性的研究，只是作为出版物的研究以及完整技术报告中报告的研究【ICH E3】，以及简报中描述的研究）；且应提供这些研究最重要的结果。然而，还应注意通常不需要或不鼓励对正在进行中的研究进行计划之外的中期分析。当不止一个适应症的申请文件提供超过一个章节 2.7.3 时，通常每个章节应有自己的表格附录。

提供了降压药的说明表，但是这些举例并不是与每个申请文件相关。一般来说，申请文件将需要专门为特定药物类别和所进行研究制作的表格和/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

本章节应是预期患者人群中安全性相关数据的总结，整合各项临床研究报告以及其他相关报告的结果，例如，在有些地区需常规提交的完整安全性分析。

可以在三个水平考虑安全性相关数据的展示（ICH E3）：

- 应检查暴露的程度（包括剂量、持续时间、患者人数和患者类型），从而确定从数据库中可评价安全性的程度。
- 应确定和分类更常见的不良事件和实验室检测中的变化，并应总结其发生情况。
- 应确定严重不良事件（ICH E2A 中的定义）和其他重要的不良事件（ICH E3 中的定义），并应总结其发生情况。应检查这些事件随时间发生的频率，尤其是对于可能长期使用的药物。

应在所有临床安全性数据的分析的基础上以详细、清晰和客观的方式，使用表格和图形概述药物安全性特征。

2.7.4.1 药物暴露量

2.7.4.1.1 总体安全性评价计划和安全性研究叙述

应简要描述总体安全性评价计划，包括关于非临床数据特别的考虑和观察，任何相关的药理学类别效应，以及安全性数据的来源（对照试验、开放研究等等）。应简要提供列举安全性数据及适当分组的所有临床研究表格列表（参见章节 2.7.4.7 附录）。除了评价有效性和安全性的研究以及产生安全性信息的非对照研究之外，本章节还应包括考虑特别安全性问题的研究。例如比较两种治疗方法特定不良事件频率，评价在特定人口统计学亚组中的安全性，评价停药或者反弹现象，或者评价特定不良事件（例如镇静、性功能、对驾驶的影响、类别不良反应缺失）的研究。如果有助于安全性分析，应在此处包括当前申请文件中未批准的适应症的研究以及正在进行的研究。

应在此处列举这些研究的叙述性描述，而具有有效性和安全性数据研究的叙述性描述应包括在章节 2.7.3.2 中并在此处交叉引用。叙述应提供足够的细节，从而使审查者能够理解研究受试者研究药物或对照品暴露量，以及如何收集安全性数据（包括各项研究所用的方法和入组受试者安全性监测的程度）。一些没有进行单独分析、但是按安全性分析进行了分组的研究应记录，并可提供单独的叙述性描述。

2.7.4.1.2 总体暴露程度

使用表格（参见章节 2.7.4.7 附录中提供的例子）和适当的文本总结来自临床研究开发计划所有周期药物暴露量的总体程度。表格应显示不同类型研究和不同剂量、途径和持续时间中暴

露的受试者人数。如果使用多个不同的剂量和/或暴露持续时间，则可使用药物适合的方式对其进行分组。因此，对于任何剂量和剂量范围，可通过暴露特定时间段受试者人数总结暴露持续时间，例如 1 天或更少、2 天到 1 周、1 周到 1 个月、1 个月到 6 个月、6 个月到 1 年、1 年以上（ICH E3）。在有些申请文件中，确定诊断性的亚组和/或者接受认为与预期使用安全性评价尤其相关的特定伴随治疗的组别非常重要。

在此部分，每名受试者的剂量水平可以是该名受试者接受的最大剂量、最长暴露量剂量和/或平均每日剂量。在有些情况下，累积剂量可能是相关的。可以根据实际每日剂量或基于 mg/kg 或 mg/m² 酌情给药。如可用，个体受试者的药物浓度数据（例如发生不良事件时的浓度、最大血浆浓度及曲线下面积）对于个体受试者与不良事件或实验室变量变化的相关性可能是有用的。

假定入组并接受至少一个剂量治疗的所有受试者均包括在安全性分析中；否则应提供解释。

2.7.4.1.3 研究人群人口统计学和其他特征

总结表应向读者提供在开发期间治疗制剂暴露人群的人口统计学特征综述（表 2.7.4.2）。所用的年龄范围的选择应考虑 ICH E7[支持特殊人群：老年患者的研究]和 ICH E11[药品在儿科人群中的临床研究]中讨论的考虑。如果在对照试验中的人口学相对暴露量与总体暴露量不同，提供单独的表格可能会有所帮助。

此外，一个或更多个表格应显示研究人群的相关特征，以及具有特殊特征的受试者人数。这些特征可包括：

- 疾病严重程度；
- 住院；
- 肾功能受损；
- 伴随疾病；
- 伴随使用特定的药物；
- 地理位置。

如果对照实验与总体数据库相比这些特征分布不同，通常提供两个组别的表格是有用的。

附有表格的文本应提及药物与安慰剂和/或对照药之间关于任何上述人口统计学特征的任何不平衡，尤其是如果可能导致出现安全性结果差异。

如果一些受试者从研究中排除（包括伴随疾病、疾病严重程度及合并用药），则应注意这一事实。

每种适应症应提供单独的人口统计学表格，不过如果认为研究受试者的特征为风险相似，密切相关的适应症可一起考虑。

2.7.4.2 不良事件

2.7.4.2.1 不良事件分析

应在文本和表格中描述不良事件频率的数据。文本应出现在章节 2.7.4.2.1 适当的子章节中，没有嵌入文本中的表格应放置在章节 2.7.4.7 附录中。

应在表格中总结所有在治疗开始后出现和恶化的不良事件（“治疗紧急症状和体征”，在基线未看到的不良事件以及即使基线出现但恶化的不良事件），列举每种事件、发生事件受试者人数以及研究药物、参比药物及安慰剂治疗受试者发生事件的频率。这些表格还可以列举每个剂量的结果以及修改后显示：例如按照严重程度不良事件频率，按照治疗开始的时间，或者按照因果关系评估。

当大多数相关的安全性数据来自于少数研究时（例如一项或两项研究），或者当所实施的研究入组研究受试者人群差异很大时，按研究列举数据通常是适当的。然而，当少数研究中相关的暴露数据没有集中时，通常应考虑将研究分组，并将结果进行合并，从而改善估计的精密度和差异的灵敏度。

尽管经常有用，但是不同研究之间安全性数据的合并应谨慎处理，因为在有些情况下，难以进行解释，而且可能会掩盖真实的差异。在差异明显的情况下，按照研究列举数据更为合适。应考虑以下问题：

- 合并来自相似设计的不同研究的数据是最合适的，例如剂量、持续时间、确定不良事件的方法和人群方面相似。
- 如果在合并的各项研究之间特定不良事件发生率差异明显，则合并估计的信息量较少。
- 应单独列举任何具有异常不良事件模式的研究。
- 分析程度的适当性取决于不良事件的严重程度以及药物因果关系证据的强度。应对药物相关、严重事件或导致中止或剂量变更事件频率的差异进行更多的调查，而不必详细分析其他不良事件的频率。
- 在确定特定不良事件特别风险的个体亚组中，对出现极端实验室异常值（“异常值”）的受试者进行审查可能是有用的。

可用于合并安全性分析的研究组别包括：

- 所有对照研究或对照研究的子集，例如所有安慰剂对照研究，带有任何阳性对照的研究，带有特定阳性对照的研究，或者特定适应症的研究（在不同的人群中实施）。认为这些分组是更为常见不良事件最佳的信息来源，可以区分药物相关的事件与自发事件。应比较对照和治疗组的频率。
- 所有在健康受试者中的研究，排除短期研究。这种分组对于评价更为罕见的事件最为有用。
- 使用特别的给药途径或者方案或者特定伴随治疗的所有研究。

- 通过检查表或者直接提问引发不良事件报告的研究，或者为自愿事件的研究。
- 按地区进行研究的合并。

使用前两种分组几乎总是有用的；其他的选择可能随着药物的不同而不同，应该会受到个别研究结果检查的影响。无论使用哪种方法，应该承认，对于单一研究的结果，任何数值性频率通常只是真实值的粗略近似值。

当决定将不同研究的数据进行合并时，应描述用于合并数据所选择的方法的依据。将分子事件与所选择研究的分母合并是常见的。合并不同研究结果的其他方法是可用的，例如根据研究的规模或方差对研究数据进行加权。

如果观察到不良事件频率在不同临床试验之间有重大差异，应注意这些差异，应讨论可能的原因（例如研究人群、给药方式或收集不良事件数据方法相关的差异）。

应按照各项研究报告所显示的描述不良事件（ICH E3）。合并来自许多研究的数据时，使用标准化的术语描述事件和在单一首选术语下收集同义的术语是重要的。这可以通过使用标准词典实现，应使用 MedDRA 术语（ICH M1 指导原则）。在 MedDRA 全面贯彻实施之前，可以使用其他的词典，但是应加以明确。应指定特定术语及适当定义分组的频率。检查哪种不良事件导致治疗的变化（中止使用药物、剂量变更、需要增加治疗）有助于评价有临床意义的不良事件。可在不良事件频率表格中添加这些事件频率，或者在单独的表格中列举。按研究列举总体中止频率可能是有用的，但是在独立的表格中说明导致终止的特定的不良事件也是重要的。应按照身体系统对首选术语进行分组，并按照频率递减的顺序排列。

2.7.4.2.1.1 常见不良事件

应使用不良事件频率的表格展示（参见章节 2.7.4.7 附录）比较治疗组与对照组的频率。对于这种分析而言，合并事件严重程度类别及因果关系类别可能是有用的（如果使用）将会使治疗组之间的并排比较更为简单。应注意，虽然可能报告因果关系类别（如果使用）数据的列举应包括总的不良事件（认为与治疗相关或者不相关）；因果关系的评价具有固有的主观性，可能会排除实际上是预期之外的治疗相关的不良事件。此外，应在此处总结在各项试验中治疗组与对照组之间不良事件频率的比较。对选定试验的频率进行制表通常是有用的（参见章节 2.7.4.7 附录中表格 2.7.4.4 举例）。

对认为与药物相关较常见的不良事件（例如显示剂量反应和/或药物与安慰剂频率之间有明确差异）与相关因素的关系进行更精确的检查通常是有用的，包括：

- 剂量；
- mg/kg 或 mg/m² 剂量；
- 给药方案；

- 治疗持续时间;
- 总剂量;
- 人口统计学特征, 例如性别、年龄、人种;
- 合并用药;
- 其他基线特征, 例如肾脏状况;
- 有效性结果;
- 药物浓度, 如适用。

总结这些药物相关事件出现时间和持续时间的检查结果可能也是有用的。

通常不需要对特定的不良事件与上述每种因素之间可能相互关系进行严格的统计学评价。从数据最初的列举及研究可能看出, 显而易见没有证据表明与人口统计学或其他基线特征有重要关系的。在那种情况下, 不需要对这些特定的因素进行深入的分析。此外, 在本报告中不必列举所有这些分析。当安全性分析太广泛而无法在此报告中详细列举时, 可以在模块 5 章节 5.3.5.3 单独的报告中列举, 并在此进行总结。

在有些情况下, 生命表或者相似的分析, 可能比报告粗略的不良事件发生率更有信息量。

2.7.4.2.1.2 死亡

章节 2.7.4.7 附录中的表格应列举在研究期间发生的所有死亡(包括在治疗终止之后不久发生的死亡, 例如, 30 天内或研究方案指定的日期, 以及之后发生但是可能是在研究期间开始的进程导致的所有其他死亡)。只有按照方案定义明显与疾病相关而且与试验药物无关的死亡, 应从此列表中排除具有较高死亡率例如晚期癌症的研究或者疾病死亡率是研究主要终点的研究(然而, 假定仍将在各项 ICH E3 研究报告中报告这些死亡)。即使应通过任何非预期的模式对研究组之间这些死亡进行检查, 如果观察到无法解释的差异, 则需要进一步的分析。应单独检查死亡, 并基于单项试验及适当的试验合并频率进行分析, 考虑总体死亡率和各种原因的死亡。还应考虑与章节 2.7.4.2.1.1 列举因素的潜在关系。虽然可能难以确定各种原因的死亡率, 但是有一些死亡相对容易解释。因此, 认为单独由于患者人群预期死亡原因(心脏病发作和心绞痛人群猝死)导致的死亡不具有信息性, 但是由于 QT 间期延长相关心率不齐、再生障碍性贫血或肝损伤导致的即使 1 例死亡可能也是有信息性的。在将异常死亡归因于伴随疾病之前, 特别谨慎是适当的。

2.7.4.2.1.3 其它严重不良事件

应显示所有严重不良事件总结(死亡除外, 但包括与死亡暂时相关或死亡之前的严重不良事件)。应在本章节中包括中止使用药物之后发生的严重不良事件。应采用 ICH E2A 定义显示

认为属于严重不良事件的主要的实验室异常、异常生命体征和异常体格检查结果。应列举不同研究之间严重不良事件的分析或评估结果。应检查严重事件频率随时间的变化，尤其对于可能长期使用的药物。还应当考虑与章节 2.7.4.2.1.1 列举因素的潜在关系。

2.7.4.2.1.4 其他显著的不良事件

应显示明显的血液学或其他实验室异常（除了符合严重定义之外的异常）以及导致实质性干预的任何事件（提前中止研究药物、剂量减少或者大量额外的伴随治疗），作为严重不良事件报告的除外。

导致提前中止研究药物的事件代表了重要的安全性问题，在药物安全性分析中值得特别注意，有以下两种原因。首先，即使对预期的事件（基于药理学活动），需要中止（或改变）治疗反映了对患者和医生事件的严重程度和感知的重要性。其次，中止可能代表了尚不认为与药物相关的药物相关事件。应认为导致治疗中止的不良事件可能与药物相关（如果最初不认为），即使认为事件代表了并发的疾病。应讨论提前中止治疗的原因，应比较不同研究之间中止的频率，并与安慰剂和/或阳性对照治疗进行比较。此外，应检查研究数据与章节 2.7.4.2.1.1 列举因素任何潜在的关系。

2.7.4.2.1.5 按照系统器官或综合征对不良事件进行分析

由于较为罕见，死亡、其他严重事件以及其他重大事件因果关系和风险因素的评价通常变得复杂。因此，将相关事件作为一个组别考虑，包括次要的潜在相关的病理生理学事件，对于理解安全性特征可能具有重要价值。例如，在考虑晕厥、心悸以及无症状的心律失常的情况下，孤立的猝死与治疗的关系可能变得更为清晰。

因此通过系统器官总结不良事件通常是有用的，这样可以在包括实验室异常的潜在相关事件的情况下进行考虑。这种按照系统器官不良事件的列举应放置在章节 2.7.4.2.1.5 的子章节中，标记为 2.7.4.2.1.5.1、2.7.4.2.1.5.2 等，并考虑按照系统器官添加标题。应根据需要选择所解决的系统器官列表以及特定事件分组的方法，从而充分呈现药品的不良事件数据。如果有一些不良事件趋向以综合征（例如流感样症状、细胞因子释放综合症）形式出现，则申办方可以选择为综合征而不是系统器官创建几个 2.7.4.2.1.5 子章节。

相同的数据和总结通常不应在章节 2.7.4.2.1 的子章节中重复。相反，总结报告可以放置在一个子章节中，并且根据需要在另一个子章节中交叉引用。

2.7.4.2.2 叙述

为了方便审查者，应在此处引用患者死亡、其他严重不良事件以及其他由于临床意义认为值得特别关注的重要不良事件各项叙述在申请文件中的位置（如 ICH E3 各项研究报告所述）。

叙述本身应作为各项研究报告的一部分，如果有此类报告的话。在没有单个研究报告的情况下（例如，如果合并许多开放研究作为安全性分析的一部分，而不是单独进行描述），叙述可以放置在模块 5 章节 5.3.5.3.中。叙述性描述不应包括在此处，除非是认为对药物总结评价至关重要的特定事件的简短描述。

2.7.4.3 临床实验室评价

本章节应描述药物使用实验室检测模式的变化。应在章节 2.7.4.2.1.3 或 2.7.4.2.1.4 中报告明显的实验室异常以及导致实质性干预的异常。如果这些数据也在本章节列举，应向审查者明确表示此重复报告。实验室测量值的适当评价将部分通过观察到的结果来确定，但通常应提供下面描述的分析。对于每种分析而言，应酌情进行治疗组与对照组之间的比较，并与研究的规模相兼容。此外，应提供每种分析正常的实验室范围（ICH E3）。在可能的情况下，应采用标准国际单位提供实验室数值。

应提供不同临床研究之间实验室数值重大变化的简述。实验室数据应酌情包括血液学、临床生化、尿液分析和其他数据。应按照下列三个水平对研究期间每个时间点（例如每次访视）的每个参数进行描述：

- 集中趋势，即组别的平均值和中位值；
- 数值范围以及异常值或者一定范围的异常值（例如正常值上限 2 倍、正常值上限 5 倍；应解释选择的原因）受试者人数。当对正常实验值范围有差异的不同中心的数据进行合并时，应描述合并所用的方法学。可通过一系列的方法显示按照治疗组个体受试者变化的分析（例如转换表，参照 ICH E3 举例）。
- 各个有临床意义的异常，包括导致中止的异常。应评价实验室变化的意义以及与治疗可能的相关性（例如通过分析这些特征：与剂量的关系、与药物浓度的关系、继续治疗消失、去激发试验阳性、激发试验阳性以及伴随治疗的性质）。还应考虑在章节 2.7.4.2.1.1 中列举的与其他因素的潜在关系。

2.7.4.4 生命体征、体格检查结果以及其它与安全性相关的观察结果

应采用与列举实验室变量相似的方法，来呈现交叉研究观察结果及生命体征（例如心率、血压、体温、呼吸频率）、体重和与安全性相关的其他数据（例如心电图、X 射线）的比较情况。如果存在药物效应的证据，则应鉴定任何剂量反应或药物浓度反应关系或者与各个变量（例如疾病、人口统计学、伴随治疗）的关系，并描述观测结果的临床意义。应特别注意未作为有效性变量评价以及认为是不良事件的变化。应特别注意旨在评价特定安全性问题的研究，例如 QT 间期延长的研究。

2.7.4.5 特殊人群和情况的安全性

2.7.4.5.1 内在因素

本章节应总结与个性化治疗或者基于人口统计学和 ICH E5 中定义为“内在种族因素”的其他因素患者管理有关的安全性数据。这些因素包括年龄、性别、身高、体重、去脂体重、遗传多态性、身体组成、其他疾病和器官功能障碍。在预期儿童适应症申请文件中应对儿科人群的安全性进行常规分析。在其他的章节中已经列举了这些因素对安全性结果影响的分析，但是应连同相关的 PK 或其他信息在此进行总结，例如伴有肾脏或肝脏疾病的患者。如果招募了相当大数量具有特定并发症（例如高血压、心脏病或者糖尿病）的受试者，则应进行分析评价这些并发症是否会影响所研究药物的安全性。在实施这些亚组分析时，应交叉引用表格或者不良事件描述。

2.7.4.5.2 外在因素

本章节应总结与个性化治疗或者基于 ICH E5 定义为“外部种族因素”的患者管理相关的安全性数据。这些是与患者环境相关的因素。例如医疗环境、使用其他药物（参见章节 2.7.4.5.3，药物相互作用）、吸烟、饮酒和饮食习惯。

例如，如果代谢特征、研究结果、上市后经验或者相似药物的信息提示与酒精有潜在的相互作用，则应该在此处提供这些信息。

2.7.4.5.3 药物相互作用

应在 CTD 临床药理学研究总结章节（章节 2.7.2）总结潜在的药物-药物或者药物-食物相互作用研究。应在此处基于 PK、PD 或临床观察总结这些相互作用对安全性的潜在影响。应在此处列举观察到的任何不良事件特征变化、认为与风险相关的血液水平的变化或者与其他治疗相关的药物作用的变化。

2.7.4.5.4 妊娠与哺乳期的使用

应在此处总结在临床开发期间或者从其他渠道得到的妊娠或哺乳期间任何有关使用安全性的信息。

2.7.4.5.5 药物过量

应总结和讨论与药物过量相关的所有可用的临床信息，包括症状/体征、实验室检查结果以及治疗措施/治疗和解毒剂（如适用）。应列举特定解毒剂或透析有效性的信息（如适用）。

2.7.4.5.6 药物滥用

应总结并在非临床总结中交叉引用任何相关的研究/关于新的治疗制剂在动物或人体中潜在依赖性研究的信息。应确定特别易感的患者人群。

2.7.4.5.7 停药和反弹

应总结与反弹效应相关的任何信息或研究结果。应检查在中止双盲或活性研究药物后发生或严重程度增加的事件，观察是否为研究药物停药所导致。应特别关注旨在评价停药和/或反弹的研究。

应在临床有效性总结中章节 2.7.3.5 下总结与耐受性相关的数据。

2.7.4.5.8 对驾驶和操作机械能力的影响或者心智能力的损害

应总结任何与感觉、协调损害相关的安全性数据或者可能导致驾驶汽车或者操作机械能力降低的或损害心智能力的其它因素。这包括在安全性监测中（例如困倦）和关于对驾驶或操作机械能力影响或心智能力损害特定研究中报告的相关不良事件。

2.7.4.6 上市后数据

如果药物已上市，应总结申请人可用的所有相关的上市后数据（发表和未发表的，包括定期安全性更新报告（如适用））。定期安全性更新报告可包括在模块 5 中。应提供估计已暴露受试者人数的细节，并酌情按照适应症、剂量、途径、治疗持续时间以及地理位置对其进行分类。应描述估计暴露受试者人数所采用的方法学。应提供来自任何来源可用的人口统计学细节的估计。

应提供药物上市后报告的严重事件的表格，包括任何潜在的严重药物相互作用。

应描述亚组中任何上市后发现。

2.7.4.7 附录

应提供总结来自与安全性评价相关尤其是支持产品药品说明书的所有研究重要结果的表格。

如果表格和图表可增强文档的易读性，则应嵌入适当章节的文本中。冗长的表格可列举在章节结尾处的附录中。

提供了一些说明性表格，但临床总结经常需要针对特定药物、药物类别和临床适应症制作表格和图形。

关于章节 2.7.4 表格目录额外的讨论请参见本指导原则章节 2.7.4.2.1、2.7.4.2.2.3 和 2.7.4.3。

表 2.7.4.1: 按每日平均剂量和暴露持续时间列举的研究受试者药物暴露量

表 2.7.4.2: 对照试验中患者人口统计学特征

表 2.7.4.3: 合并安慰剂和阳性对照试验中不良事件发生率

表 2.7.4.4: 最大试验中不良事件的发生率

表 2.7.4.5: 研究的患者退出：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。所有重要的参考文献的复件应在模块 5, 第 5.4 节提供。参考文献列表应说明参考文献中哪些在模块 5, 第 5.4 节。所有尚未提供复件的参考文献应可根据要求提供。

2.7.6 各项研究概要

ICH E3 指导原则（临床研究报告结构和内容）建议每个临床研究报告中包括研究概要，并提供这种概要的格式样本。

按照模块 5 指导原则的描述，本章节应包括题为“临床研究列表”的表格，随后是采用与模块 5 研究报告相同顺序组织的各项研究概要。

预计在所有地区将为每项研究准备一个使用的概要，相同的概要将包括于本章节中，并作为模块 5 中临床研究报告的一部分。概要长度通常不多于 3 页，但是较复杂和重要的研究的概要可以更长，例如 10 页。在各项研究概要内，应酌情使用表格和图形，有助于表达清楚。

表 2.7.1.1 生物利用度研究总结

研究参考文献编号	研究目的	研究设计	治疗(剂量、剂型、途径) (制剂 ID)	受试者 (No.(M/F)) 类型 年龄: 平均值 (范围)	参数平均值 (±SD)						研究报告位置
					C _{max} (mg/L)	T _{max} (hr)	AUC* (mg/L x hr)	Cmin** (mg/L)	T _{1/2} (hr)	其他	
192 (日本)	进行相关 BA 研究, 比较 200mg 片剂批次与 200mg 参照批次的吸收度	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	83 ±21	1	217 ±20		3.1		
				27 y (20-35)	80 ±32	0.5	223 ±19		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	120 ±21	1	217 ±20				
				32 y (26-50)	120 ±30	2	350 ±40				

AUC*: AUC_{TAU} 或 AUC_{inf}

Cmin**: 多次给药研究

表 2.7.1.2：体外溶出度研究总结

研究参考文献编号	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 42(32-49)	20 71(58-85)	30 (min) 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 / 完成数 (男性/女性)	HV/P ¹ (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	相互作用药物	Cmax	Tmax	AUC	T1/2	CL/kg	Cmax	AUC	
001 (美国)	19B Batch 0034	华法林对药物 X 的影响	随机, 交叉	(8/4)/ (7/4)	HV (34, 20-41)	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 Batch 0034	药物 X 对华法林的影响	随机, 交叉	(8/4)/ (7/4)	HV (34, 20-41)	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 Batch 0035	西米替丁对药物 X 的影响	交叉, 单序列	(4/8) (4/8)	HV (30, 19-45)	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 位置	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 者编号 入组/完成	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. Antarctica	1994 年 8 月 1998 年 4 月完 成 50/50	随机、双盲、 平行安慰剂	TP: 30mg Po bid Pbo	有效性和安 全性	27/24 23/21	4 周	27/23 38 (20-64)	轻度高血压 舒张压 90-100 收缩压 150-170	第 4 周收缩 压和舒张压 较基线的变 化
PG- 2666	4 佛罗里达附属 医生 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 量反应	TP: 100 mg po bid TP: 50 mg po bid TP: 25 mg po 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 (24-68)	轻度高血压 收缩压 150-170 舒张压 90-100	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			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 po bid	34/30	162/96	140/85	138/84	6		88	
	TP: 50 mg po bid	30/28	165/97	146/87	146/87	4		78	
	TP: 25 mg po bid	34/32	167/96	148/88	148/88	2		50	
	TP: 10 mg po 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的研究受试者药物暴露量

表 2.7.4.1: 按平均每日剂量和暴露持续时间的研究受试者药物暴露量								
静脉注射配方 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、模式、最大剂量或最常暴露剂量编制相似的表格。对于任何研究合并和任何感兴趣的亚组可以编制相似的表格，例如根据年龄组、性别、种族因素、共病、联合用药或这些因素的任何组合。

剂量还可以表示为 mg/kg、mg/m²，或者以血浆浓度表示（如果有可用的数据）。

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

表 2.7.4.3：合并安慰剂和阳性对照试验数据库不良事件发生率

身体系统/不良事件	研究药物			安慰剂	阳性对照 1	阳性对照 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：各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	研究 95-0403			研究 96-0011		研究 97-0007		研究 98-0102s
	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 X 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 ³ ：对照试验									
截止日期：									
研究		总退出				退出原因			无退出后有效 性数据数量
		总计	男性/女性	年龄>65 岁	人种 (识别分组) ///	不良事件 N (%)	缺乏有效性 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：如果有用，可按剂量水平细分退出数据。

³退出包括入组但未完成计划疗程的所有受试者（包括中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：待测制剂											
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	叙述性描述的位置

¹PM=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，无论是源于临床试验或是来自任何次级来源，例如上市后经验。在电子版申请文件中应提供与叙述性或者其他事件相关文档的链接。

脚注应描述表格中包括死亡的规则，例如在药物暴露周期期间或者在药物中止之后 30 天的周期内发生的所有死亡，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。其他的规则可能也同样适用。

应为暴露安慰剂和阳性对照药的患者提供相似的列表。

模块 5: 临床研究报告

序言

在 ICH 进程中，已经出版了关于临床研究报告结构和内容的指导原则（E3）。该指导原则提供了关于这些研究报告、其他临床数据以及在人用药品注册通用技术文档（CTD）内参考文献组织方面的指导。这些要素应该可以促进上市申请文件的编制和审查。

本指导原则的目的不是为了表明成功的注册需要什么样的研究。本指导原则指出在申请文件中临床研究报告适宜的组织形式。

在模块 5 中临床研究报告详细的组织形式和相关的信息

本指导原则建议临床研究报告和相关信息放置的特定组织形式，从而简化卷宗的编制和审查，以确保完整性。报告的安排应由研究的主要目的来确定。每个研究报告应只在一个章节中出现。如果有多个目的，则研究应在不同的章节交叉引用。当某个章节或子章节没有报告或者信息可用时，应提供解释，例如“不适用”或“未研究”。

5.1 模块 5 目录

应提供研究报告的目录。

5.1 模块 5 目录

5.2 所有临床研究表格列表

5.3 临床研究报告

5.3.1 生物药剂学报告

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 人体研究生物分析和分析方法报告

5.3.2 采用人体生物材料药代动力学相关的研究报告

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 采用其他人体生物材料研究报告

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 和最初耐受性研究报告

5.3.3.2 患者 PK 和最初耐受性研究报告

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 人群 PK 研究报告

5.3.4 人体药效学 (PD) 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 非对照临床研究报告

5.3.5.3 来自不止一项研究数据分析报告

5.3.5.4 其他临床研究报告

5.3.6 上市后经验报告

5.3.7 病例报告表和个体患者列表

5.4 参考文献

5.2 所有临床研究表格列表

应提供所有临床研究和相关信息的表格列表。对于每一项研究而言，此表格列表通常应该包括本指导原则表 5.1 中确定的信息类型。如果申请人认为有用，则可以在本表格中填入其他信息。所列举研究的顺序应该遵循下面章节 5.3 描述的顺序。采用不同的顺序应注明，并在表格列表简介中进行解释。

5.3 临床研究报告

5.3.1 生物药剂学 (BA) 研究报告

BA 研究评价活性物质从药品中释放的速率和程度。相对 BA 或 BE 研究可能使用 PK、PD、临床或者体外溶出度终点，可能为单次给药或多次给药。当研究的主要目的是评估药物 PK，而且包括 BA 信息时，应在章节 5.3.1 下提交研究报告，并在章节 5.3.1.1 和/或 5.3.1.2 中进行引用。

5.3.1.1 生物利用度 (BA) 研究报告

本章节中的 BA 研究应包括：

- 药物从固体口服制剂释放及全身利用度，与药物经静脉给药或作为口服液体制剂的全身利用度的比较研究
- 剂型比例研究，以及
- 食物影响研究。

5.3.1.2 相对 BA 和生物等效性 (BE) 研究报告

本章节的研究比较了原料药从相似的制剂中释放的速率和程度（例如片剂对片剂，片剂对胶囊）。相对 BA 或 BE 研究可包括下列比较：

- 支持有效性临床研究中所用的制剂与拟上市制剂，
- 支持有效性临床研究中所用的制剂与稳定性批次中所用的制剂，以及
- 来自不同生产厂家相似的制剂。

5.3.1.3 体外-体内相关性研究报告

提供 BA 信息的体外溶出度研究，包括寻求体外数据与体内相关性的研究，应放置在章节 5.3.1.3 中。用于批次质量控制和/或批释放的体外溶出度检测报告应放置在 CTD 质量章节中。

5.3.1.4 人体研究生物分析和分析方法报告

通常应在各项研究报告中提供生物药剂学研究或者体外溶出度研究的生物分析和/或分析方法。如果在多项研究中采用一种方法，应仅在章节 5.3.1.4 中包括方法及其验证，并在各项研究报告中适当引用。

5.3.2 采用人体生物材料与药代动力学相关的研究报告

人体材料是指来自人源的蛋白质、细胞、组织和相关的材料，用于体外或体内试验，以评价原料药的 PK 特性。例如培养的人类结肠细胞用于评价生物膜的通透性和运输过程，人血清白蛋白用于评价血浆蛋白结合。特别重要的是采用人体生物材料例如肝脏细胞和/或肝脏微粒体研究代谢途径，并采用这些途径评价药物相互作用。采用生物材料解决其他特性（例如无菌或者药效学）的研究不应放置在临床研究报告章节，而应放置在非临床研究章节中（模块 4）。

5.3.2.1 血浆蛋白结合研究报告

应在此处提供间接体内蛋白结合研究报告。来自 PK 血液和/或血浆研究的蛋白结合数据应列举在章节 5.3.3 中。

5.3.2.2 肝脏代谢和药物相互作用研究报告

采用肝脏组织的肝脏代谢和代谢性药物相互作用研究报告应放置在此处。

5.3.2.3 采用其他人体生物材料的研究报告

采用其他人体生物材料的研究报告应放置在本章节中。

5.3.3 人体药代动力学（PK）研究报告

药物在健康受试者和/或患者中的 PK 评价对于设计剂量策略和剂量调整步骤、预计伴随药物使用的效应和解释所观察到的药效学差异至关重要。这些评价应提供身体随时间对药物作用的描述，重点关注最大血浆浓度（暴露量峰值）、曲线下面积（总暴露量）、清除率和原型药物及其代谢产物的累积，尤其是具有药理学活性的代谢产物。

应在章节 5.3.3.1 和 5.3.3.2 中包括报告的 PK 研究，PK 研究设计通常旨在（1）测定血浆药物和代谢产物随时间的浓度；（2）当有用或必要时测定药物和代谢产物在尿液或粪便中的浓度，和/或（3）测定药物和代谢产物与蛋白质或红细胞的结合。

有时候，PK 研究可能包括药物分布到其他身体组织、身体器官或者体液中的测定（例如滑液或脑脊液），这些组织分布研究的结果应该酌情包括在章节 5.3.3.1 到 5.3.3.2 中。这些研究应描述药物的 PK 特征，并提供药物和任何活性代谢产物在健康受试者和/或患者中吸收、分布、代谢和排泄的信息。需特别关注的是质量平衡研究和 PK 相对于剂量（例如剂量比例的确定）或者时间（例如由于酶诱导或者形成抗体）的变化，应包括在章节 5.3.3.1 和/或 5.3.3.2 中。除了描述健康和患者志愿者中的 PK 平均值外，PK 研究还应描述个体变异的范围。在关于国外数据可接受性种族因素的 ICH E5 指导原则中，可能导致药物在不同人群中不同反应的因素被归类为内在种族因素或外在种族因素。在本文档中，这些因素分别被称为内在因素和外在因素。额外的研究，也可以评价由于内在（例如年龄、性别、人种、体重、身高、疾病、遗传多态性和器官功能障碍）和外在（例如药物相互作用、节食、吸烟和饮酒）因素变化导致的系统暴露量的差异。考察内在和外在因素对暴露量影响的 PK 研究报告，应分别在章节 5.3.3.3 和 5.3.3.4 中组织。

除了标准多样本 PK 研究之外，在临床研究期间基于稀疏采样的人群 PK 分析也可以解决内在和外在因素对剂量 PK 应答关系变异作用的问题。由于人群 PK 研究中所用的方法与标准 PK 研究所用的方法大为不同，因此这些研究应放置在章节 5.3.3.5 中。

5.3.3.1 健康受试者 PK 和初始耐受性研究报告

在健康受试者中 PK 和初始耐受性研究的报告应放置在本章节中。

5.3.3.2 患者 PK 和初始耐受性研究报告。

在患者中 PK 和初始耐受性研究的报告应放置在本章节中。

5.3.3.3 内在因素 PK 研究报告

评价内在因素影响的 PK 研究报告应放置在本章节中。

5.3.3.4 外在因素 PK 研究报告

评价外在因素影响的 PK 研究报告应放置在本章节中。

5.3.3.5 人群 PK 研究报告

在包括有效性和安全性试验的临床试验中得到的基于稀疏采样的人群 PK 研究报告应放置在本章节中。

5.3.4 人体药效学 (PD) 研究报告

以确定药物制剂在人体中 PD 效应为主要目的的研究报告应放置在本章节中。然而，以建立有效性或者积累安全性数据为主要目的的研究报告，应放置在章节 5.3.5 中。

本章节应包括：1) 已知或者认为与预期临床效应有关的药理学特性的研究（生物标志物），2) 主要临床效应的短期研究，3) 与预期临床效应无关的其他特性 PD 研究。由于通常关注的是这些药理学效应与剂量和/或血浆药物及其代谢产物浓度的定量关系，因此，经常收集剂量反应研究的 PD 信息或者 PK 研究中的药物浓度信息（浓度反应或 PK/PD 研究）。在控制良好的研究中未能得到的 PK 与 PD 间的关系，通常可以采用适当的模型来进行评估，并用作进一步剂量反应研究设计的基础，或者在有些情况下，解释浓度差异在人群亚组中的作用。

可以在健康受试者和/或患者中实施剂量探索、PD 和/或 PK-PD 研究，也可以纳入临床适应症评价安全性和有效性的研究中。在健康受试者中实施的剂量探索、PD 和/或 PK-PD 研究的报告应放置在章节 5.3.4.1 中，在患者中实施的研究报告应放置在章节 5.3.4.2 中。

在有些情况下，在患者中实施的药效学研究中发现的短期 PD、剂量探索和/或 PK-PD 信息将提供对有效性评价有用的数据，因为显示其对可接受的替代标志物（例如血压）或者临床获益终点（例如疼痛缓解）具有作用。同样，PD 研究可以包含重要的临床安全性信息。当这些研究是有效性或者安全性说明的一部分时，认为其属于临床有效性和安全性研究，应包括在章节 5.3.5 而不是章节 5.3.4 中。

5.3.4.1 健康受试者 PD 和 PK/PD 研究报告

健康受试者中没有治疗目的的 PD 和/或 PK/PD 研究应放置在本章节中。

5.3.4.2 患者PD和PK/PD研究报告

应在本章节中提交患者的PD和PK/PD研究。

5.3.5 有效性和安全性研究报告

本章节应包括由申办者实施的所有药物有效性和/或安全性临床研究的报告，或者如适用，包括药物在推荐适应症和非推荐适应症中所有已完成和正在进行的研究。研究报告应提供与研究适合的细节水平以及其在申请文件中的作用。ICH E3描述了产生安全性和有效性证据的研究的完整报告内容。对于某些研究，可以提供简短的报告（参见ICH E3和地区个别指导原则）。

在章节5.3.5内，应按照研究设计（对照、非对照）组织研究，在对照研究内按照对照的类型组织。在每个章节内，应对研究进一步进行分类，按照研究报告完整或者简短排序（ICH E3），首先列举完整报告的研究。申办方数据有限或者没有进一步可用数据的已发表报告应放置在本章节的最后。

在申请文件包括多种治疗适应症的情况下，应在独立的章节5.3.5中对每种适应症的报告进行排列。在这种情况下，如果临床有效性研究只与申请文件中包括的一种适应症相关，则应该包括在适当的章节5.3.5中；如果临床有效性研究与多种适应症相关，则研究报告应包括在章节5.3.5中最适当的位置，并且根据需要在其他章节5.3.5中引用，例如章节5.3.5A、章节5.3.5B。

5.3.5.1 与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排序：

- 安慰剂对照（可包括其他对照组，例如阳性对照药或者其他剂量）
- 无治疗对照
- 剂量反应（无安慰剂）
- 阳性对照（无安慰剂）
- 外部（历史）对照，不论对照治疗如何

在每个对照类型内，应按照治疗持续时间对与药物效应评价相关的研究进行组织。在申请文件中，推荐适应症之外但在推荐使用中提供了支持有效性的研究，应包括在章节5.3.5.1中。

如果药效学研究对于有效性证明有用，则应包括在章节5.3.5.1中。认为所实施研究的顺序与其陈述无关。因此安慰剂对照的试验，无论时间先后，应放置在章节5.3.5.1中。对照安全性研究，包括不是适应症受试者条件下的研究，也应在章节5.3.5.1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（例如开放性安全性研究报告）应包括在章节 5.3.5.2 中。这包括不是上市申请主题适应症的研究。

5.3.5.3 来自不止一项研究数据分析的报告

在申请文件中的许多临床问题可以通过考虑对不止一项研究的数据进行分析而解决。这种分析的结果通常应在临床总结文档中总结，但是这种分析结果的详细描述和列举对于其解释至关重要。如果分析细节太广泛而无法在总结文档中报告，则应在单独的报告中进行列举。这种报告应放置在章节 5.3.5.3 中。在本章节中可出现的报告，例如：正式荟萃分析或广泛探索性有效性分析报告（确定在所有患者和/或特定亚组人群中总体效应大小估计），以及安全性的综合分析报告（评估这些因素作为充分的安全性数据库估计事件发生率，以及剂量、人口统计学和伴随药物等变量的安全性）。讨论正式的桥接研究、其他相关的临床研究以及其他适当的信息（例如 PK 和 PD 信息）的桥接研究详细分析报告，如果临床总结中分析太冗长，则应放置在本章节中。

5.3.5.4 其他研究报告

本章节可以包括：

- 与适应症相关的研究中期分析报告
- 未在其他地方报告的对照安全性研究报告。
- 与声明的适应症无关的对照和非对照研究报告。
- 章节 5.3.5.1 中没有包括的药物临床经验出版报告。然而，当文献对于有效性的说明或者证实很重要时，则应包括在章节 5.3.5.1 中。
- 正在进行的研究的报告。

5.3.6 上市后经验报告

对于目前上市的制剂，总结上市后经验的报告（包括所有重要的安全性观察）应该包括在章节 5.3.6 中。

5.3.7 病例报告表和个体患者列表

在 ICH 临床研究报告指导原则中作为附录 16.3 和 16.4 描述的病例报告表和个体患者数据列表在提交时应放置在本章节中，与临床研究报告的顺序相同，并按照研究进行索引。

5.4 参考文献

应在此处提供参考文献的复件，包括重要的发表文章、正式会议纪要或其他监管指导原则或建议。这包括临床总结中引用的所有参考文献的复件，临床总结中引用的重要参考文献的复件或者在模块 5 第 5.3 节中提供的各项技术报告。每个参考文献应只提供一个复件。此处未包括的参考文献的复件，应可根据要求立即提供。

表 5.1：临床研究列表

研究类型	研究标识符	研究报告位置	研究目的	研究设计和对照类型	待测制剂； 剂量方案； 给药途径	受试者人数	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, IV vs 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配方	交叉	两片；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	24 (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； 人群 PK 分析	随机阳性对照	片剂, 50mg, 口服, 每 8 小时	300 (研究药物 152, 阳性对照 148)	原发性高血压患者	48 周	完成；完整