

**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（试行）**

国家药品监督管理局药品审评中心

2026年2月

# 目 录

一、概述.....	1
二、新药全球同步研发中的临床试验设计考虑.....	2
(一) 内在和外在此因素.....	3
(二) 早期临床试验的考虑.....	3
(三) 合并策略.....	5
(四) 区域间样本量分配.....	6
(五) 区域间疗效一致性评价.....	7
三、基于新药全球同步研发临床试验数据进行获益-风险评估..	7
(一) 内在和外在此因素评估.....	7
(二) 获益评估.....	8
1.整体疗效获益的评估.....	8
2.区域间疗效一致性评价.....	8
3.区域疗效的估计.....	8
4.需要特别关注的亚组分析.....	9
(三) 风险评估和风险管理.....	9
(四) 获益-风险评估及结论.....	10
1.不确定性对获益-风险评估的影响.....	11
2.区域间发现获益/风险不一致后的结构化分析.....	12
3.获益-风险结论.....	14
四、监管考虑.....	14
五、参考文献.....	15

附录：中英文对照表.....	16
----------------	----

# 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（试行）

## 一、概述

多区域临床试验（MRCT）指的是基于同一试验方案在多个区域同时开展，并通过统一方式实施的临床试验。这里的区域可能是指地理区域、国家或监管区域。一个有着科学合理的设计及良好实施的MRCT可以有效地提高试验质量并提升新药研发效率。

鉴于MRCT在新药全球同步研发中扮演的重要角色，ICH发布了《多区域临床试验计划与设计的一般原则》（ICH E17），该指导原则为MRCT设计及实施提供了基本原则和建议，目前是中国审评机构评价MRCT所遵循的主要依据。中国审评机构鼓励申办者基于ICH E17指导原则开展MRCT，加速全球新药在中国市场的同步研发进程，并促进全球新药在中国同步申报、审评、上市。

是否适合采用基于MRCT的全球同步研发策略，应结合可能的区域间差异及其对试验结果可能的影响，综合评估该策略的可行性。对于药物获益-风险的评价，应结合早期临床试验结果、确证性MRCT的整体结果以及区域间结果的一致性评价，采用结构化的分析以充分评估证据链的完整性。特别是当发现存在区域间结果的不一致时，科学全面的结构化

分析显得尤为重要。

获益-风险评估是药物研发和监管决策的重要环节。全球同步研发的新药寻求在多个区域同步注册上市时，单个区域将基于全球结果和区域结果进行获益-风险评估。为了保证研发与审评基于相同的评价逻辑，有必要在ICH E17指导原则的基础上建立统一明确的新药全球同步研发中基于MRCT数据开展获益-风险评估的框架。

本指导原则在药品审评中心发布的《新药获益-风险评估技术指导原则》，以及ICHE17指导原则的基础上，主要阐述在新药全球同步研发中基于MRCT数据进行上市申请时，对单区域进行获益-风险评估的一般要求，重点关注在获益-风险评估框架下对于全球同步研发临床试验数据的评估考虑。本指导原则主要适用于上市申请的获益-风险评估，也可供其他情况下的获益-风险评估参考。

## 二、新药全球同步研发中的临床试验设计考虑

为满足对全球和区域的评价需求，支持上市申请的获益-风险评估，应预先充分考虑有关区域间差异及其对有效性和安全性的潜在影响，并考虑必要的早期临床试验作为基础，在设计确证性MRCT时尽可能控制导致区域差异的潜在因素，如各区域采用统一的受试者选择标准、给药方案、对照、以及有效性和安全性终点等。同时，将区域间疗效一致性评价纳入设计考量。

## **(一) 内在和外在此因素**

MRCT包括来自不同区域的受试者，因此除了临床试验的一般考量外，还需要重点考虑不同区域间可能影响处理效应的内在和外在此因素是否存在差异，以及这些差异是否影响获益-风险评估。一般而言，MRCT需考量的重要内在和外在此因素包括病因和病理生理机制、药物体内过程（吸收、分布、代谢、排泄）、人口学和疾病特征、医疗实践、人文环境以及语言等（参见ICH E5指导原则）。对于不同疾病和药物，需要关注的因素可能不同。

对内在和外在此因素的考量应贯穿研发始终，并不断加深认知。在早期临床试验阶段通过药代动力学（PK）、药效学（PD）等试验考察这些因素的潜在影响，可为后续确证性MRCT奠定良好的基础。在确证性MRCT中应继续收集相关因素信息，以供后续评估其对处理效应的影响。

对于确证性MRCT，应在试验设计时充分论证区域间内在和外在此因素的一致性。基于E17指导原则，当存在已知或潜在的差异，且可能对处理效应造成显著影响时，应在临床试验的设计和统计分析计划中予以考虑（如按亚组分层入组），并通过试验结果进行评估。

## **(二) 早期临床试验的考虑**

早期临床试验通常包括临床药理学研究和探索性临床试验等，是全球同步研发策略制订中的重要组成部分。早期

临床试验通过获得药物的耐受性、PK、PD、剂量-暴露-效应关系等数据，评估区域间可能影响处理效应的内在和外在因素差异，为确证性MRCT试验的设计（包括人群、剂量、给药方案、合并策略等）和开展，以及结果的一致性评价提供重要依据。评估内容包括但不限于：

1.中国人群的安全性风险是否可能高于其他区域人群，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问题，且对其机制没有清楚了解的药物，以及具有新活性成份且尚无相似产品的药物。

2.中国人群相对其他区域人群体重可能存在差异，在中国人群中使用时，暴露量可能不同，是否可能带来安全性和有效性差异。

3.对于代谢途径涉及基因多态性代谢酶（如CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19等）的药物，中国人群与其他区域人群间可能存在的代谢型差异是否可能使中国人群暴露量改变，从而导致安全性和有效性差异。

4.对于PD效应可能存在人种差异（如 $\beta$ 受体阻断作用、血管紧张素转换酶抑制作用等）的药物，中国人群与其他区域人群相比是否可能产生不同的PD效应，从而导致安全性和有效性差异。

为进行上述评估，在全球同步研发中鼓励申办者尽早在 中国开展早期临床试验，在参与确证性MRCT之前尽可能了

解中国人群的PK、安全性和有效性等必要信息。代谢酶多态性和基因谱的类型和发生率相似的人群（如东亚人群，以下简称相似人群），以及相同作用机制的其他药物的研究数据可能有助于支持上述评估。如果计划利用相似人群数据，需要注意其他因素（如当地临床实践和社会经济状况等）的差异可能会影响药物的有效性和安全性，因此应综合考虑相似人群数据对中国人群加入确证性MRCT的提示作用。

若在开展确证性MRCT前，尚未获得中国人群数据，应充分考虑中国人群与其他区域人群可能因体重、基因多态性代谢酶和/或PD效应等差异所导致的暴露量和/或暴露-效应关系差异，并评估中国人群加入MRCT可能存在的有效性和安全性风险，谨慎考虑后续确证性MRCT策略和设计。

若早期临床试验结果显示中国人群的安全性有一定基础但仍存在潜在不确定因素，应考虑在确证性MRCT中针对中国人群采取必要的额外风险控制措施以保障中国人群的安全。

### **（三）合并策略**

在MRCT中合理使用合并策略来预先设定合并区域和/或亚群，可为样本量分配提供更多的灵活性，并有助于评价各区域间处理效应的一致性，以支持监管决策。

如果计划使用合并策略，对合并策略进行论证应基于已知影响处理效应的内在和外在因素的分布、所研究疾病的分

布和各区域上述因素的相似性，并在试验方案等文件中提前定义且进行清晰和详细的说明。

在全球同步临床研发过程中，应尽早规划合并策略，持续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。应尽可能从流行病学和早期临床试验中获取数据，如PK和PD、基因数据、生物标志物等，确定真实的影响因素和合适的合并策略。

#### **（四）区域间样本量分配**

进行确证性MRCT设计时，除整体样本量必须符合统计学要求，还应考虑区域样本量分配可以为各区域结果的评价提供充足信息。区域样本量分配应该具有科学依据，以提供监管决策所需的信息并支持区域间疗效一致性评价。

在MRCT中，目前尚无公认的或最佳样本量分配方法。目前常见的样本量分配方法各自存在优点和局限性。基于ICHE17指导原则，一般建议在按比例分配（各区域根据区域规模和疾病患病率或发病率按比例分配受试者）和平均分配（各区域分配相同数量的受试者）间保持平衡，确保在实际操作中切实可行，同时为各区域的独立评价提供支持。

在按比例分配和平均分配间保持平衡的基础上，样本量的分配通常还会把区域间疗效一致性评价纳入考量。无论采用哪种样本量分配策略，一般需要注意确保不存在单个或部分区域样本量占主导地位，从而主导试验结果的情况。

应在确证性MRCT设计阶段考虑样本量分配方案，其中应包括试验计划包含的区域，以及各区域样本量分配计划。区域样本量分配应综合考虑各区域的情况包括但不限于疾病的患病或发病情况、各区域规模及预期入组率、已知（或假设）影响处理效应的内在和外在线索等。

### **（五）区域间疗效一致性评价**

处理效应的一致性定义为不同区域间的处理效应无临床相关差异。应提前考虑评价区域间疗效一致性的方法，以及当发现区域间疗效可能不一致时的结构化的探索框架，以考察疗效在各区域间的一致性。

有多种评价区域间疗效一致性的分析方法，如描述性分析、协变量校正分析、区域与处理的交互作用检验等。不同的分析方法都有其优点和局限性，在分析计划过程中应慎重考虑采用合适的方法（可能联合使用）。

## **三、基于新药全球同步研发临床试验数据进行获益-风险评估**

### **（一）内在和外在线索评估**

确证性MRCT通常会进一步获得PK、PD或剂量-暴露-效应关系数据。在完成确证性MRCT后，建议结合早期临床试验和确证性MRCT中获得的区域人群数据，进一步分析与其他区域人群间内在和外在线索的差异，以及其对处理效应的影响，从而支持获益-风险评估。

## （二）获益评估

申办者应全面分析所用终点指标与临床结局的相关性、不同区域在获益上的一致性、不同临床试验和不同终点指标结果的一致性、疗效外推的可能性、用药便捷性等，从多个维度使用充分可靠的证据分析新药的临床获益。

在MRCT中，完整的疗效评价一般包括整体疗效获益的评估、区域间疗效一致性的评价、区域疗效的估计，以及其他需要关注的预设亚组分析四个方面。

### 1. 整体疗效获益的评估

整体疗效获益的评估结果是MRCT的主要分析结果，应基于临床问题构建恰当的估计目标（参考ICH E9(R1)指导原则）以精确描述处理效应。此外，应充分考虑相关内在和外在因素以及它们可能对估计目标定义、数据收集、统计分析以及整体疗效可解释性带来的影响。

### 2. 区域间疗效一致性评价

MRCT中对新药的获益评估应包括各区域处理效应一致性的评价。鼓励采用多种分析方法综合开展一致性评价，如果多种分析结果不一致，则需谨慎考虑区域间疗效一致性的结论。区域间疗效一致性评价应充分考虑内在和外在因素的区域分布不平衡问题，从而更客观地解释试验结果。

### 3. 区域疗效的估计

区域疗效的估计可以为相应区域的监管决策提供支持。

一般情况下，足够的区域样本量可以支持区域内处理效应的稳健估计。必要时，也可考虑采用其它适当的分析方法支持区域疗效估计的稳健性，方法的选择应反映对内在和外在因素如何影响区域估计值的理解。

#### 4. 需要特别关注的亚组分析

除了对区域间的疗效差异进行分析外，一些情况下还需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一致性，特别是与内在和外在因素对应的亚组。相较于单区域临床试验，MRCT中人群的预期变异更大，可能会为亚组的识别和定义带来新的挑战，例如在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对区域间疗效一致性的影响。

区域或亚组结果的可信度应从生物学上的合理性、内部一致性和/或外部一致性、证据强度、临床相关性、以及统计学不确定性等方面进行考虑。

### **（三）风险评估和风险管理**

在临床试验过程中，对风险的识别和管理是至关重要的环节。在常规安全性评估中，需特别关注安全问题的严重程度、发生频率、与药物的剂量或暴露的相关性、是否可逆以及耐受性等因素。同时，全球同步研发带来了更为复杂的风险结构，需要通过综合和系统的方法进行管理，在整体和相

关区域人群中有效识别、评估和管理各种风险，以保障患者安全、确保数据质量并遵守相关法规要求。

基于全球同步研发中MRCT数据进行的风险评估和疗效评估具有相同的逻辑框架。首先对整体证据进行综合风险评估并得出整体人群的风险结论。随后，评价区域间人群在暴露和安全性风险方面的一致性。评估应涵盖受特定区域影响显著的不良反应、药物间相互作用产生的风险、与现行疗法相比的独特风险，通过精确地识别特定区域可能存在的独特差异，如遗传差异、疾病谱的区域特性、药物可及性、医疗实践的差异及药物使用习惯等产生的潜在风险，分析这些风险对受试者安全的潜在影响，包括风险的严重性和发生概率。安全性风险的一致性评价需要考虑统计学的不确定性和是否存在有临床意义的差异。

基于评估结果，制定相应的风险管理措施，如调整剂量、修改用药指南或实施监测计划，以及执行受试者教育，旨在减轻或避免这些风险。在设计全球风险管理计划时，尤其需要关注区域间风险管理方法内容的一致性，以及全球风险管理方法在不同区域的适用性。

#### **（四）获益-风险评估及结论**

临床试验的获益-风险评估通常需要考虑不确定性的影响，这些不确定性往往来自于一些试验设计阶段未知的影响因素，或者试验执行中的不可控原因。对于MRCT，带来试

验结果不确定性的因素更加复杂，例如：1) 不同区域受试者的疾病特征以及内外因素的分布存在未知的不同；2) 由于区域间试验执行不一致导致的区域人群代表性不足、治疗暴露或者随访时间不同、结局事件不足、数据变异度高、缺失或偏倚等。

在一个MRCT中，对不确定性的分析和讨论应该在获益-风险评估的框架下围绕影响有效性和安全性结果一致性的因素而开展，探讨潜在影响的范围和程度，并在最终结果分析时进行描述。

#### 1. 不确定性对获益-风险评估的影响

对于获益一致性的评估，受试者人群特征不确定性的影响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件对受试者入组、试验结局收集等方面的影响），有可能会产生区域数据产生偏倚，或者因样本量及随访时间不足而使得一致性评价结论的稳健性降低。对于此类因素应及时且充分记录，并在试验统计分析阶段合理讨论相应的影响。必要时，需要通过科学合理的方式调整试验实施或解决分析时间点以降低潜在不确定性。

在风险评估和管理中，这些不确定性因素对最终药物风险评估的影响需特别注意。例如，较小的区域样本量或较短的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人群中的安全性和实施难度。因此，可能有必要增加基于其他相关信息源对潜在风险的合理评估和管理。

## 2. 区域间发现获益/风险不一致后的结构化分析

MRCT的前提假设和科学基础是不同区域人群之间影响药物获益-风险特征的关键因素，尤其是已知和未知的内在和外在因素的分布整体相似。因此，基于全球数据的结论应作为不同区域人群获益-风险评估的主要依据，同时参考区域间数据的比较，以支持区域人群评价的结论。

同时，由于目标人群可能存在潜在异质性特征，或者在试验执行中的一些不可控因素导致了影响药物获益-风险特征的关键因素的不均衡分布，亦或因为数据本身的随机性特征，都可能使得区域数据表现得和全球数据不同。此时，不应该单纯依据区域的结果数值来进行简单的判断，而应该对整体及区域数据进行结构化的分析，得到稳健的区域结论。

建议按照以下步骤进行MRCT结构化的分析：首先分析区域间结果不一致的程度以及出现不一致的临床终点在药物获益-风险特征评价中的重要性；若基于整体信息的分析，区域数据的确展现出与全球数据不可忽视的差异，随后应围绕若干关键因素开展分析。

1) 结果的不一致性是否受统计分析方法的影响。此时，

应特别关注现有方法所需假设以及对于已知内在和外在因素的协变量调整是否充分；

2) 临床试验执行中是否存在可能影响试验结果一致性的因素。例如，受试者随访时间的一致性、药物暴露时间的一致性、伴发事件特征的一致性；

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

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

b. 如果没有证据显示已知内在和外在因素分布不同，则通过数据分析和挖掘探索未知的、可被生物学或药理学理论解释的内在和外在因素，并探讨其在区域和全球相应的分布情况。

如果通过充分的结构化探索，依然没有发现充分的理由来解释不同区域结果所表现出的不一致性，此时也应探讨数据本身随机特征对于一致性结果的影响。例如，在一致性假设下得到所观察到的不一致结果的概率。此时建议与审评机构进行沟通并达成一致意见，再依据整体证据进行获益-风险评估。如需要，可以考虑通过上市后研究继续收集证据，对区域人群的获益-风险特征做出更加稳健的评价。

### 3. 获益-风险结论

获益-风险评估的目标是得出评估结论，重点是对以上数据进行解读，并考虑不确定性因素对证据和结论的影响。在此基础上得到最终结论。

## 四、监管考虑

基于MRCT的同步研发应具备充分的科学基础和实施条件。申办者应按照ICHE17指导原则的思路考虑、设计和实施MRCT。为满足不同监管机构的技术要求，临床试验的设计可能需考虑不同区域的实际情况和要求。基于MRCT全球结果，申办者应对试验相关数据进行充分的分析和探索，从而做出合理的获益-风险评估。

若申办者计划基于新药全球同步研发中MRCT数据在中国申报上市，在制定方案的过程中，鼓励申办者就整体研究策略和试验设计的关键问题与审评机构提前沟通。相应临床试验所回答的科学问题以及所产生数据的充分性（如试验终点、疗效一致性评价分析方法、区域样本量等）需要与审评机构达成一致。

## 五、参考文献

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

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

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

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

[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. 2016.

[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指导原则（试行）. 2020.

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

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

## 附录：中英文对照表

中文	英文
新药同步研发	Simultaneous New Drug Development
处理效应	Treatment Effect
多区域临床试验	Multi-regional Clinical Trials, MRCT
内在和外在水素	Intrinsic and Extrinsic Factors
药代动力学	Pharmacokinetics, PK
药效学	Pharmacodynamics, PD