

**以患者为中心创新药研发统计学技术指导原则**  
**（征求意见稿）**

国家药品监督管理局药品审评中心

2026年6月

# 目录

<b>一、概述 .....</b>	<b>1</b>
(一) 背景与目的 .....	1
(二) 适用范围 .....	2
<b>二、实施路径.....</b>	<b>2</b>
<b>三、患者体验数据的概念化与测量 .....</b>	<b>5</b>
(一) 构建患者体验概念模型 .....	6
(二) 构建患者体验测量模型 .....	6
(三) 对患者体验数据收集的质量要求.....	7
<b>四、COA 工具的选择、开发、验证 .....</b>	<b>8</b>
(一) COA 的选择 .....	8
(二) COA 的开发 .....	10
(三) COA 的验证 .....	11
(四) 工具翻译、文化调适与电子化转换建议.....	12
1.工具翻译及文化调适.....	12
2.电子化转换 .....	13
<b>五、使用 COA 作为临床试验终点 .....</b>	<b>13</b>
(一) 终点的考量.....	13
1.终点指标类型的考虑.....	14
2.终点评价时间点的考虑 .....	15
(二) 支持 COA 终点可解释性的证据收集方法 .....	15
1. 最小临床意义个体内变化 (MWPC) 的含义.....	16

2. MWPC 的确定方法 .....	16
3. MWPC 相关特殊情况.....	18
<b>六、统计分析的考虑.....</b>	<b>18</b>
(一) COA 终点的分析.....	18
(二) 缺失数据处理.....	19
(三) 多重性问题.....	20
(四) 结果的解读.....	21
<b>七、与审评机构的沟通.....</b>	<b>22</b>
(一) 沟通时点与内容.....	22
(二) 所需关键资料.....	23
<b>参考文献 .....</b>	<b>25</b>
<b>附录 1：中英文词汇对照.....</b>	<b>27</b>

# 1 以患者为中心创新药研发统计学技术指导原则

## 2 (征求意见稿)

### 3 一、概述

#### 4 (一) 背景与目的

5 以患者为中心的药物研发 (PFDD) 是指在药物研发全过  
6 程中, 系统收集并充分考虑患者的需求、观点、治疗经验、  
7 优先事项, 并将其转化为支持研发决策和疗效评价的科学依  
8 据。该理念强调患者在药物研发中的核心地位, 旨在推动药  
9 物研发更好地满足患者用药需求并体现临床价值, 提高治疗  
10 的相关性与可及性。其中, 科学、规范地收集患者体验数据  
11 (PED), 并将相关信息系统性地用于支持疗效终点的设定  
12 与临床价值的评估, 是落实 PFDD 理念、提升研发科学性和  
13 临床相关性的核心要素之一。

14 以患者为中心的有效性评价可采用临床结局评估 (COA)  
15 工具进行药物的有效性评价, 患者体验数据可用于支持临床  
16 结局评估。本指导原则聚焦于 PFDD 中 COA 在药物研发中  
17 的应用, 讨论 COA 应用中涉及的统计学内容, 结合当  
18 前研究实践与监管需求, 提出以 COA 作为临床试验终点指  
19 标的使用原则、实施路径及技术要求, 旨在为申办者在关键  
20 性临床研究中科学、规范地使用 COA 提供统计方法支撑与  
21 技术指导, 推动以患者为中心药物研发理念的有效落地。

## 22           (二) 适用范围

23           本指导原则适用于在以患者为中心的药品研发全生命周  
24 期中涉及 COA 的统计方法设计、实施与评估。重点为关键  
25 性临床研究中合理使用 COA 终点作为关键疗效终点（包括  
26 主要终点、（关键）次要终点、或者是与患者疗效评估有较  
27 强相关性的需要纳入说明书的其他终点）支持药品的获益-  
28 风险评估提供技术指导，同时也可作为早期探索性研究中使用  
29 COA 作为支持性证据提供参考。

30           本指导原则主要阐述如何有效评估并选择适用于目标患  
31 者群体和研究目的的 COA，明确临床试验终点，通过科学可  
32 靠的分析方法，建立规范化的评价标准，促进申办者与审评  
33 机构之间的沟通与共识形成，并以此推动以患者为中心的评价  
34 工具、评价方法和标准的应用与实践。

35           本指导原则体现了当前药品审评部门对相关领域的认识  
36 和建议，随着新药研发实践及监管科学研究的发展，本指导  
37 原则将根据实际情况适时修订和完善。应用本指导原则时，  
38 建议同时参考《药物临床试验质量管理规范（GCP）》，国  
39 际人用药品注册技术协调会（ICH）相关指导原则，以及国内  
40 已发布的其他以患者为中心的药物研发相关技术文件。

## 41           二、实施路径

42           “以患者为中心”的药物研发的重点是使用合理的评价工  
43 具，并提供从患者角度认为有意义的获益。与任何药物研发

44 相同，PFDD 理念下的药物研发需对疾病有充分的认知，建  
45 议申办者充分结合多学科经验，基于患者角度提炼计划解决  
46 的临床问题。整体研发从疾病背景调查开始，清晰地定义核  
47 心构念（COI）和使用场景（COU）、概念化临床上的获益和  
48 风险、明确试验的目标；并在此基础上酌情考虑直接使用、  
49 调整或开发预期用途的测量工具，以确保工具使用的适用性  
50 和科学性；最终确定与试验目的相匹配的临床试验终点，在  
51 临床研究过程中针对所使用的 COA 确定最小临床意义个体  
52 内变化（MWPC），并设置合理的分析方法和进行结果解读。

53 疾病背景调查可包括疾病自然史、患者或照看人员的感  
54 受、特殊亚组及社会背景的调查等，目的是通过调查提炼出  
55 研发中关心的 COI 和 COU。COI 是指与疾病或治疗相关、  
56 能够体现个人经验或临床、生物、功能状态的概念，具有反  
57 映患者感受、科学可测量、代表疾病或治疗效果的特点。COU  
58 是指 COA 的具体使用场景，用于明确该 COA 将在何种目标  
59 人群、实施环境、评价时机及决策目的下应用。理解疾病背  
60 景和确定 COI 及 COU 是明确试验目标的前提，该前提是确  
61 认使用 COA 类型的基础。

62 通过对 COI 的理解和对 COU 的界定，申办者可评估已  
63 有的 COA 是否能够满足研发需求，从而决定在目标 COU 下，  
64 是直接使用，还是调整或开发新的 COA。无论申办者提议使  
65 用现有 COA、修改后的 COA 还是新制定的 COA，都应提供

66 所提议的 COA 被视为符合目的的依据, COA 的选择、改良、  
67 开发中包含多个环节, 每个环节都包含一系列合理的科学性  
68 依据, 以及充分的证据支持, 确保所选工具符合“预期用途”  
69 原则。

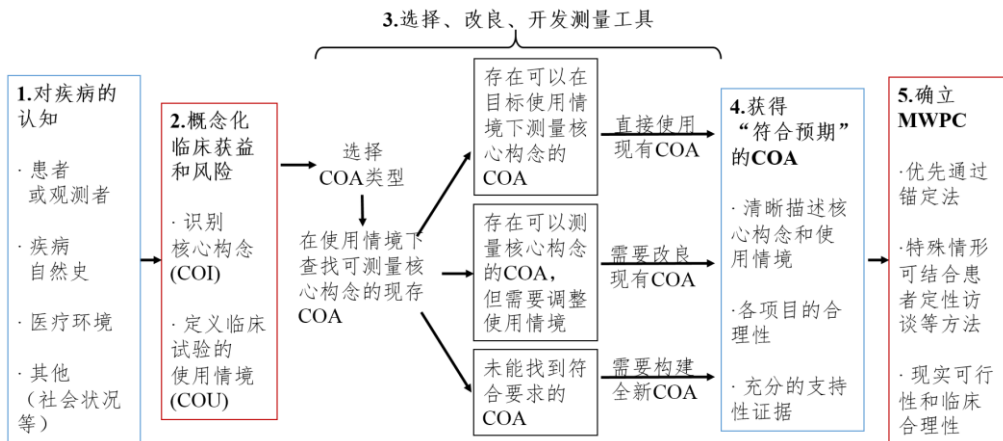
70 申办者可优先选择已经验证的适合目标使用场景的  
71 COA, 若使用公认的外文 COA, 则需要形成正式的中文版本  
72 后使用, 并提供文献、验证报告等支持跨语言使用的合理性。

73 若现有 COA 不能完全适配目标使用场景, 或在目标使用  
74 场景下无法找到可使用的 COA, 则需要根据情况考虑改良或  
75 开发 COA, 无论改良或开发 COA 均需要参照后续章节完成  
76 验证流程, 并考虑如何将 COA 转化为临床试验终点。开发  
77 COA 时, 需要特别注意患者体验数据的概念化与测量。

78 实际应用中, COA 的确定是终点指标选择的一部分, 为  
79 支持获益-风险评估中患者在意的最小临床意义的判断, 申办  
80 者应充分论证最终使用的 MWPC 的合理性。MWPC 是患者  
81 个体内部认为有实际意义的 COA 评分差异, 是从患者的角  
82 度描述 COA 指标变化是否具有临床意义的阈值, 建议申请  
83 人在临床研发全周期中, 充分探索并确定 MWPC。需要注意,  
84 MWPC 的确立需要充分结合目标适应症的特点, 考虑临床合  
85 理性和现实可行性。

86 研发流程中各环节中的注意事项将在后续章节详细说明,  
87 下图展示了通常情况下选择、改良或开发 COA 工具的实施

88 路线图，可供申办者参考。



89  
90

图 1 选择、改良或开发 COA 工具的实施路线图

91

### 三、患者体验数据的概念化与测量

92

在“以患者为中心”的药物研发理念中，建立可靠的总体

93

性概念框架至关重要。该框架包括患者体验概念模型和患者

94

体验测量模型两部分，阐述了在特定的使用场景中，如何将

95

对患者重要的测量概念与选定的 COA 相联系，包括与疾病

96

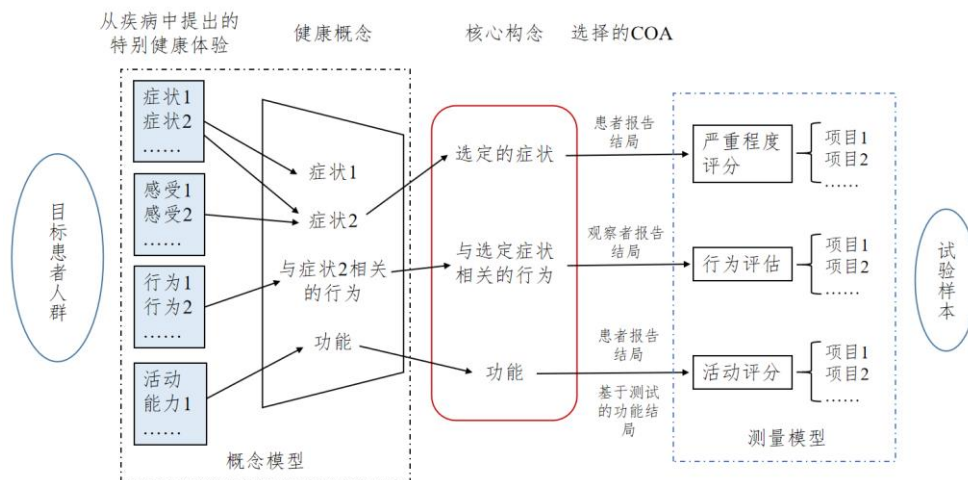
相关的核心构念及其对应的测量方法和评分。下图展示了构

97

建患者体验的概念模型和测量模型的总体性概念框架，可供

98

申办者参考。



99

100

图 2 从患者体验到 COA 的总体性概念框架

101           （一）构建患者体验概念模型

102           COA 是对某一疾病患者体验的结构性测量，患者体验概  
103 念模型作为一种描述性框架，能够清晰地梳理与试验目标匹  
104 配的关键测量内容，它涵盖了患者自身报告的与疾病相关的  
105 概念集合，通常包括疾病或病症的症状和体征，对患者生活  
106 的影响（例如对功能、情绪的影响），以及治疗体验和应对  
107 策略等。需注意，此处描述的患者体验概念模型并非统计模  
108 型。

109           患者体验概念模型通过明确在临床研究中需要衡量的患  
110 者相关结果，为概念框架提供支持。其可用于描述患者因其  
111 疾病/健康状况而产生的特别的健康体验和这些特定体验所  
112 对应的健康概念，并根据总结出的健康概念和整体研发目标  
113 确定在特定使用场景中希望关注的核心构念。不同的核心构  
114 念之间可以存在一定的相关关系，也可能共同描述相同的患  
115 者体验。

116           （二）构建患者体验测量模型

117           患者体验测量模型的目的是构建一个用于解释和评价  
118 COA 评分的框架。该框架借助系统化的评分体系，评估选定  
119 的工具在特定 COU 下用于评价选定 COI 的能力。患者体验  
120 测量模型的构建包括 COA 的概念框架、评分规则。

121           针对选定的 COA，申办者通常需要构建疾病体验测量模  
122 型，以便展示在特定 COU 下组成 COA 的各项目如何反映所

123 选择的 COI，以及如何得到各项目的评分。为清晰直观地展  
124 示以上过程，申办者应结合文献综述、临床专家意见和患者  
125 反馈，说明条目筛选过程、汇总评分方法及其合理性，并通  
126 过图示或文字阐明各条目与 COI 之间的逻辑关系，为后续工  
127 具的选用与验证提供理论支持。

### 128 （三）对患者体验数据收集的质量要求

129 以患者为中心的药物治疗对早期数据收集有较高的要求。  
130 由于更倾向于收集患者主观体验数据，申办者应在试验设计  
131 阶段重视开展数据质量监测。在实施层面，应在药物开发初  
132 期充分评估实施流程的标准化程度，确保用于收集和分析患  
133 者体验数据的方法和流程严谨可靠，符合既定的科学原则和  
134 最佳实践。可以采用定性研究方法、定量研究方法或混合研  
135 究方法来确定对患者而言重要的内容。这些方法既可以单独  
136 使用，也可以相互补充。申办者应根据自身研发策略选择合  
137 适的研究方法，同时需考虑该方法是否适合研究目标人群  
138 （尤其是存在自我报告障碍的人群），并需考虑不同能力（例  
139 如身体、感官、智力和/或沟通能力）的多样性。在定性研究  
140 方法中，需注意将数据收集到饱和点，即当定性数据达到一  
141 定程度后，连续几次数据收集和分析中不再产生新的数据，  
142 以此确保更全面地覆盖患者关注的问题。

143 与此同时，在药物研发全周期中，申办者应关注证据链  
144 的完整性，鼓励患者参与早期疾病模型的探索和构建。早期

145 探索性临床研究的设计是否基于科学原理、研究执行质量是  
146 否可靠、数据收集是否完整及数据分析是否充分等对验证性  
147 临床研究的设计至关重要。申办者应注重全面收集和分析患  
148 者体验数据，过程中关注内容效度和测量特征的证据，为评  
149 估和选择 COA 的适用性及合理性提供依据。

#### 150 四、COA 工具的选择、开发、验证

151 在确认 COA 可作为临床研究终点反映治疗所带来的患  
152 者获益后，申办方还应结合预定使用场景，对其适用性和使  
153 用合理性进行系统评估。适用性可包括，该工具能否用于特  
154 定亚组（如儿童、认知障碍患者）、是否能够准确反映目标  
155 患者的疾病体验，是否具备相应的语言版本迁移及跨文化适  
156 配证据等。合理性评估应该综合考虑工具的科学基础、监管  
157 可接受性和实施方式的可行性，包括是否具备良好的信效度  
158 和反应性评估证据，是否具有明确且可解释的评分体系，以  
159 及评价频率、操作平台、实施环境和患者负担等是否适合预  
160 定研究场景等。

##### 161 （一）COA 的选择

162 COA 作为反映患者体验的重要手段，逐渐在临床试验中  
163 得到推广。COA 的适用性应结合 COI 和 COU 与目标人群特  
164 征综合判断。申办者应根据目标疾病的概念，选择合适的  
165 COA 类型。尽管患者报告结局（PRO）是常见的 COA 类型，  
166 医生报告结局（ClinRO）、观察者报告结局（ObsRO）和基

167 于测试的功能结局（PerfO）等不同来源的 COA，也能从其  
168 他视角反映患者体验可供临床研究选择。合理选择、科学使  
169 用和规范验证 COA，对于支持药物研发各阶段的临床试验设  
170 计及其结果解读具有重要意义。

171 在实际应用中，针对同一核心构念，通常需要采用多种  
172 类型的 COA 工具，从不同维度进行综合评估。申办者应结  
173 合研究目的及目标人群特征，对现有 COA 工具的适用性进  
174 行系统评价，重点关注其是否能够准确反映目标人群的临床  
175 状态与患者体验。适用性评价应侧重于工具与目标人群之间的  
176 的匹配程度，包括但不限于疾病特征（如疾病类型及阶段）、  
177 人群属性（如年龄结构、文化背景）以及测量内容与研究终  
178 点的一致性，以确保所选 COA 能够真实反映患者相关结局。

179 对于特定亚群体（如亚健康人群或认知功能受限人群），  
180 应重点评估工具在目标场景下的适用性，包括测量内容的相  
181 关性及解释的合理性。基于对现有工具的系统梳理，进一步  
182 判断其是否满足研究需求；若已有成熟且经过验证的量表，  
183 应优先考虑直接采用。

184 当现有工具在目标人群或研究场景中适用性不足时，可  
185 考虑在充分论证基础上进行必要的调整或开发新工具，并建  
186 议在早期阶段与审评机构沟通，结合初步的定性或定量证据，  
187 明确工具调整或开发路径，以支持后续研究的科学性与可接  
188 受性。

## 189 (二) COA 的开发

190 COA 的开发应从探索性研究过渡到关键性研究，期间可  
191 能会进行调整或再验证。在药物研发早期，申办者应基于已  
192 有信息或前期收集的数据充分认知目标疾病，包括但不限于  
193 专家访谈、患者认知访谈和文献综述等。建议在早期研究中  
194 系统收集 COA 适用于目标适应症人群的证据，特别是其内  
195 容效度、语言可理解性和操作便利性等。如果 COA 由现有  
196 量表修订而来，应说明其修订依据，并提供修订后 COA 在  
197 新场景下适用性的验证结果。

198 对于固定分析时间点的 COA 评分汇总，应明确针对某  
199 一固定访视点的测量值，还是该访视点前后一段时间内多次  
200 测量值或其他汇总指标（如平均值、最大值、变化值等）。  
201 申办方还应结合疾病特点、症状波动规律及临床研究目的，  
202 说明评分汇总时间窗设置及统计处理方式的合理性，以确保  
203 结果能够稳定反映患者状态及治疗效果。

204 此外，在 COA 的开发过程中需要考虑条目缺失的处理方  
205 法，如在问题设置时尽量采用简单描述以避免条目缺失的情  
206 况出现，在评分算法中考虑缺失的计算等。COA 评分算法应  
207 明确说明当存在缺失条目响应的情况下仍能计算分数的条  
208 件，例如，指定计算分数所需的最小条目或响应数量，以及  
209 缺失条目或响应的评分方法。任何处理缺失条目的规则都应  
210 有充分的依据。使用说明书的副本应提供给审评机构。

### 211 (三) COA 的验证

212 为确保 COA 在预期的临床研究环境中具备科学性、可靠  
213 性与可解释性，申办者应确保在工具实际使用前已经过验证，  
214 若前期调研未能提供充分的验证资料，则需要系统开展验证  
215 工作。验证不仅应覆盖测量属性，还应形成可重复、可追溯  
216 的技术路径，明确从工具选择、验证设计到数据采集与分析  
217 的全流程安排。COA 的验证目标应与其研究用途相匹配，并  
218 结合工具的来源、类型、使用方式及适应症情境，合理设计  
219 验证计划。通常包括内容效度确认、结构效度、效标效度、  
220 信度评价分析、对临床干预反应的敏感性评估以及 MWPC 估  
221 计等方面，若涉及跨语言、跨文化或电子化形式的使用，还  
222 应进行一致性验证。

223 内容效度是 COA 科学性的基础，应通过系统的文献综  
224 述、患者认知访谈与专家评估等方法，确保测量条目能够准  
225 确反映患者关心的核心构念。结构效度通过验证性因子分析  
226 评估工具维度结构的合理性。效标效度则通过与现有成熟  
227 工具或公认标准之间的相关性分析加以确认。信度评估包括  
228 内部一致性、重测信度与评分者一致性等，常用方法包括  
229 Cronbach's  $\alpha$ 、组内相关系数 (ICC) 与 Kappa 系数等。反应  
230 性验证则关注工具对临床干预或病情变化的敏感性，建议结  
231 合锚定法与分布法，评估效应量、标准化响应均值等指标，  
232 并估计最小临床意义变化区间 (患者或临床医生判定为能反

233 映病情实质改善或恶化的最小评分变动范围)，为后续终点  
234 分析提供支持性参考。

235 在设计验证方案时，应明确目标人群的代表性，合理设  
236 置评估时间点与频率，并充分考虑亚组差异；样本量建议基  
237 于关键指标所需精度与统计功效要求进行估计。对于电子化  
238 COA (eCOA) 或跨语种工具，还应开展等效性验证与文化调  
239 适工作。

240 申办者应确保验证工作全过程的数据质量控制，并形成  
241 系统的验证分析报告。报告内容应包括方法选择依据、分析  
242 结果、适用性结论等。若拟将 COA 作为关键性研究的关键  
243 疗效终点使用，其验证证据应纳入注册申报资料，并为药品  
244 的获益-风险评估提供数据支撑。

#### 245 (四) 工具翻译、文化调适与电子化转换建议

##### 246 1. 工具翻译及文化调适

247 当在多中心、跨区域或跨文化临床研究中使用 COA 时，  
248 应充分考虑语言与文化适应性。在获取原开发者授权后，推  
249 荐遵循国际药物经济学与结果研究学会指南，完成前向/后向  
250 翻译、认知测试、文化调适，文化适配过程中的关键步骤应  
251 包括被测认知一致性测试、条目表达适配性判断及内容覆盖  
252 度确认，并提供相应验证报告。经过翻译和文化调适后的工  
253 具需要完成概念等效性、语义等效性、文化适用性、测量等  
254 等效性的检测，确保不同国家分中心患者 COA 得分间的差异

255 仅由工具所测量的患者实际差异所导致，不被任何因工具结  
256 构、概念、语义以及测量属性带来的差异所干扰。

## 257 2. 电子化转换

258 在工具由纸质形式转为电子化（eCOA）过程中，建议开  
259 展迁移一致性验证。对于仅涉及界面或操作方式轻微调整的  
260 工具，可通过可用性测试与模拟实操验证等方式进行确认；  
261 若涉及内容重构或实施路径改变（如从纸质问卷转为 APP 评  
262 估），建议通过平行使用试验（如同一个人群纸质与电子版本  
263 交叉测量）进行等效性分析，确保电子化后数据的稳定性与  
264 一致性。必要时，应在试验设计阶段考虑基于不同测量工具  
265 间疗效的分层分析。

## 266 五、使用 COA 作为临床试验终点

### 267 （一）终点的考量

268 当 COA 作为关键性临床研究的终点评估药物在目标适  
269 应症中为患者带来的获益风险时，申办者需根据患者体验中  
270 提炼出的拟回答的临床问题充分论证基于 COA 的终点选择，  
271 并解释每个终点在试验背景下的价值。在采用 COA 评分构  
272 建终点时，需结合疾病相关指导原则等其他信息进行综合评  
273 估。鼓励申办者在临床试验规划的早期阶段提供支持终点选  
274 择的充分理由，当疾病影响到感觉和功能的多个方面时，可  
275 对不同维度分别考虑设置终点，或采取复合型终点等。建议  
276 整个研究过程中与审评机构进行沟通，以逐步确定最终纳入

277 关键研究的 COA 终点，确保其既符合研究目标，又能满足  
278 监管要求。

279 本节旨在提供在特定情境下使用单一或多个 COA 评分  
280 构建终点的指导，并讨论常见终点类型的关键问题，而非全  
281 面涵盖所有终点类型以及考虑因素。

### 282 1. 终点指标类型的考虑

283 申办者需在研究方案中明确终点变量及群体层面汇总指  
284 标，还需明确终点变量是基于 COA 总分、子量表得分或其  
285 他计算规则得到。COA 评分通常是有序或连续变量，也存在  
286 二分类变量的情形。若计划直接采用连续的 COA 评分，可  
287 综合考虑研究目的、数据特征和临床意义等，选择将 COA 评  
288 分较基线变化值或较基线变化百分比作为终点，采用较基线  
289 变化百分比作为终点时需考虑该指标为非对称性、与基线值  
290 相关且通常不服从正态分布。若基于有序或连续的 COA 评  
291 分转换成二分类终点，需预先设置划分阈值并证明其科学性  
292 和合理性，支持高于该阈值的健康状态与低于该阈值的健康  
293 状态在临床意义上存在显著差异，此时终点指标可确定为“应  
294 答率”。以上对 COA 评分的考虑同样适用于事件驱动终点。  
295 如有必要，还可结合应答发生的时间估计风险比等参数，以  
296 更全面地描述疗效特征。在选择二分类终点作为主要指标时，  
297 建议在开展关键研究前，将用于确定评分阈值的证据与审评  
298 机构沟通并达成一致。

299 无论采用何种终点指标，鼓励申办者结合研发的适应症，  
300 围绕已确定的 MWPC 从多角度预设探索性指标，以充分支  
301 持临床试验结果对患者获益的解读。

## 302 2. 终点评价时间点的考虑

303 申办者还需合理定义 COA 测量和分析的时间点，即单一  
304 时间点或多个时间点。时间点的选择应具有明确的临床意义，  
305 并与患者实际可能获得的治疗益处密切相关。有效性评价方  
306 式因研究问题而异，对于 COA 终点的分析应预先说明是针  
307 对某一固定访视点的测量值，还是预先设定的某一段时间内  
308 的多个测量值的平均值、最大或最小值等。同时，应评估测  
309 量时间是否充足，以充分反映 COA 的变化。无论采用何种  
310 方法，申办者需考虑研究假设、分析模型稳健性、缺失值处  
311 理、统计效能及可解释性等问题。同时，应充分说明 COA 终  
312 点构建时所选分析时间点（例如，访视第 8 周或者第 24 周）  
313 的合理性。涉及基线数据的 COA 终点，若某些疾病或试验  
314 设计可能需多次基线评估或基线期时长不一致而导致基线  
315 有多次测量，方案应明确如何定义、测量及计算基线值。

## 316 （二）支持 COA 终点可解释性的证据收集方法

317 在有效性决策中，应评估 COA 终点结果是否体现对患者  
318 具有临床意义的治疗获益。对于旨在反映患者感受或功能的  
319 COA 终点，申办者应提供充分证据，证明观察到的获益具有  
320 临床意义。本节主要阐述推荐的证据类型、收集方法，及以

321 上证据在试验结果解释中的应用。建议申办者在获益评估方  
322 面尽早与审评机构沟通。

323 申办者应首先审查现有证据，以支持用于构建终点的  
324 COA 评分的可解释性。如现有证据不足，建议在注册试验前  
325 开展相关探索性研究补足证据链，包括确定 MWPC，以确保  
326 对 COA 评分变化的科学解读。

### 327 1. 最小临床意义个体内变化（MWPC）的含义

328 MWPC 是指对患者而言有实际意义的 COA 评分差异，  
329 可用于衡量 COA 指标变化对患者来说是否具有临床意义。  
330 MWPC 可根据患者认为有临床意义的治疗前后患者个体内  
331 部变化来确定。

332 为评估医疗产品是否对患者的主观感受及机体功能产生  
333 积极且具有实际临床意义的影响，MWPC 的设定应紧密结合  
334 疾病的病理特征、临床表现及其自然发展过程，以确保所确  
335 定的阈值具备临床合理性和现实可行性。在确立 MWPC 的  
336 过程中，建议申办者深入分析 COA 指标与患者日常生活体  
337 验及功能状态之间的关联性，并评估 COA 评分是否具备良  
338 好的可解释性、直观性，以及是否符合患者的认知习惯。

### 339 2. MWPC 的确定方法

340 MWPC 是整个药物开发全流程都需要考虑的问题。由于  
341 MWPC 值可能因研究人群、疾病进展阶段及治疗背景的不同  
342 而有所差异，若申办者拟采用既往研究或文献等定义的

343 MWPC，应明确说明其在当前研究人群和临床背景下的适用  
344 性，确保所选阈值与研究目标、患者特征及整体临床背景保  
345 持适配。

346 建议申办者优先考虑采用锚定法识别 MWPC。锚定变量  
347 是外部指标，并非源自需解释的 COA 评分，其差异具有直  
348 接或已知的临床意义。通过锚定变量的变化，可映射至 COA  
349 评分变化。分布法是基于 COA 评分的效应值、标准差或测  
350 量误差等统计参数来估计 MWPC，该方法缺乏外部标准，不  
351 直接反映患者观点，通常不单独作为确定 MWPC 的方法，但  
352 可为锚定法提供支持性证据，辅助判断得出的 MWPC 的合  
353 理性和稳健性。

354 锚定法的关键是选择合适的锚，锚定变量的选择应遵循  
355 以下原则：1) 锚定变量所评估的概念应与 COA 终点相匹配；  
356 2) 锚定变量在其使用场景下要能被受访者清晰直观地理解；  
357 3) 锚定变量对于有意义的变化需有合理、明确的定义；4)  
358 锚定变量的分数变化与 COA 分数变化之间应存在较强的相  
359 关性；5) 所选锚定变量应与目标 COA 在相同且可比的时间  
360 点进行评估；6) 优先考虑选择在各评估时间点直接收集评分  
361 的锚定变量（如患者整体印象严重度），以确保锚定变量与  
362 COA 变化在时间上的一致性，并减少因回忆偏差或现状偏差  
363 引起的测量误差，从而提高锚定分析结果的可靠性。

364 鼓励申办者根据锚定变量所评估的概念选择多个锚，综

365 合确定 MWPC。在确定 MWPC 时，应系统评估由锚定变量  
366 选择、分组界定及人群异质性等因素带来的不确定性及潜在  
367 分类错误风险，避免将无临床意义的变化判定为达到 MWPC，  
368 或将真实存在的有意义变化判定为未达到 MWPC。必要时，  
369 需结合亚组分析，尤其是按 COA 基线值划分亚组，确定  
370 MWPC 在不同亚组间的稳健性。

### 371 3. MWPC 相关特殊情况

372 在某些特殊疾病领域或治疗背景下，若因实际情况限制  
373 无法开展合适的 MWPC 分析，可结合患者定性访谈等方法，  
374 利用患者反馈信息来支持 COA 评分与症状改善之间相关性  
375 的判断。对此，建议申办者尽早和审评机构进行沟通。

## 376 六、统计分析的考虑

### 377 (一) COA 终点的分析

378 以 COA 为终点的临床试验数据分析基本原则和方法与  
379 其他类型终点的临床试验类似，应在临床研究估计目标框架  
380 下开展，在方案和统计分析计划中事先明确 COA 终点的定  
381 义与相关假设、COA 工具及其评价方法，并据此确立 COA  
382 的具体分析策略及伴发事件的处理方式。

383 应提供充分的描述性统计分析，包括但不限于受试者的  
384 基线特征，以及各访视时间点 COA 评分的分布情况，以支  
385 持对数据质量和疗效趋势的初步判断。分析方法的选择应与  
386 所定义的终点类型相匹配。对于连续型 COA 终点，建议采

387 用基线调整的分析方法，以提高统计效能。若终点为应答变  
388 量，分析方法的选择应基于研究目的及终点定义。对于仅在  
389 固定时间点判定响应状态的终点，通常可采用基于比例的分  
390 析方法；当研究关注响应发生时间或响应持续时间等时间维  
391 度特征时，可考虑采用时间-事件分析方法进行分析。若在该  
392 时间点之前收集了 COA 数据且评估频率足以评估该终点，  
393 亦可利用这些数据共同建立模型（如：重复测量数据的混合  
394 效应模型或广义估计方程等），在模型基础上分析预设的固  
395 定时间点的疗效。

## 396 （二）缺失数据处理

397 在试验设计和实施阶段，申办者应确保 COA 数据收集过  
398 程的科学性、规范性和可操作性，从源头上尽可能减少数据  
399 缺失的发生。

400 COA 终点指标对临床问题的解释能力，受缺失比例、缺  
401 失原因、缺失机制以及缺失假设合理性的影响。缺失数据可  
402 能降低统计效能并导致偏倚，尤其当缺失与疗效评价或不良  
403 事件的发生相关时。COA 缺失包括两类：部分条目缺失和整  
404 个时间点评估缺失。COA 缺失数据的定义和处理方法应与估  
405 计目标一致，并在试验方案或统计分析计划中预先明确规定。  
406 若所采用的成熟量表针对汇总评分本身提供了缺失值处理  
407 方法，需优先遵循其量表说明书中的评分算法进行处理。

408 在分析报告中，建议对各变量的缺失率进行详细描述，

409 特别是各治疗组在不同访视时间点有效性终点测量的完成  
410 情况。应明确说明计算应答率或汇总指标时所使用的分子与  
411 分母定义。此外，建议申办者关注数据的缺失模式，如是否  
412 为单调缺失、部分条目缺失还是全部条目缺失，据此选择合  
413 适的填补策略并在统计分析计划中事先确定，如采用多重填  
414 补方法，需详细说明填补模型、填补次数及利用的协变量信  
415 息，以确保分析过程的透明性和可重复性。

416 对于 COA 数据中的缺失值，在合理应用场景下，申办者  
417 可考虑在不同缺失机制的假设前提下，采用多种敏感性分析  
418 策略，系统评估缺失数据对研究结论的潜在影响。尤其当缺  
419 失比例较高时，此类敏感性分析对于确保研究结论的可靠性  
420 具有重要意义。

### 421 (三) 多重性问题

422 由于 COA 的临床试验可能涉及多个时间点、多个终点的  
423 评估，因此会面临多重性问题。若多个 COA 终点被纳入试  
424 验作为关键疗效终点，或被纳入假设检验的检验顺序中，并  
425 拟在说明书中用于宣称治疗获益，则应充分考虑多重性问题。  
426 采取适当的方法控制整体一类错误，并在研究方案及统计分  
427 析计划中明确规定多重性调整的策略与方法。若 COA 条目  
428 或汇总评分仅用于支持性分析，未作为关键疗效终点，且不  
429 拟在说明书中作为支持疗效的依据，则无需进行多重性调整。  
430 具体控制策略可参考《药物临床试验多重性问题指导原则

431 (试行)》。

#### 432 (四) 结果的解读

433 在评估治疗相关的获益-风险时,COA 的统计学意义是将其作为疗效终点用于临床获益评估的第一步。COA 所反映的  
434 统计学差异是否能够转化为具有实际临床价值的患者获益,  
435 需重点围绕所选 COA 评分的临床相关性及与患者体验的相关性进行系统性论证。在理想情况下,建议申办者尽可能在  
436 关键研究开展之前收集支持 COA 终点可解释性的相关证据。  
437  
438

439 当采用定性指标作为临床试验终点时,可以采用 MWPC  
440 作为有意义区间的划分标准,以此方式提供患者角度获益的  
441 证据。当采用定量指标作为临床试验终点时,在有证据表明  
442 MWPC 与基线水平无关的情况下(例如,COA 基线分数为  
443 9分或7分的受试者均反馈 MWPC 为3分,即干预后从9分  
444 变到6分与从7分变到4分具有相同的临床意义,基线 COA  
445 评分较低与较高的患者在识别 MWPC 中无明显差异),  
446 MWPC 值可帮助解释整个研究人群中所观察到的试验药物  
447 治疗效应是否达到了患者认为有意义的变化阈值。需要指出  
448 的是,上述基于 MWPC 的结果解释主要作为支持性证据,用  
449 于从患者角度补充理解治疗效应的临床意义。申办者可结合  
450 终点分析结果及其他临床证据,综合解读试验药物的治疗获  
451 益。

452 除统计学显著性和临床相关性外,还应综合评估多维度

453 证据，以增强对临床疗效与风险之间平衡判断的科学依据和  
454 说服力，构建一个以患者为中心、多维度、可解释性强的获  
455 益-风险评估体系。多维度证据的一致性主要表现为主要终点、  
456 关键次要终点、次要终点间支持有效性结论的一致性；COA  
457 中各组分和整体有效性结论的一致性；前期收集的患者体验  
458 数据和实际研究结果之间趋势的一致性。这一体系将为监  
459 管决策提供更具临床价值、现实可行性和患者代表性的科学  
460 依据。

## 461 七、与审评机构的沟通

462 当采用 PFDD 的研发思路时，尤其是将 COA 作为关键  
463 性临床研究的关键疗效终点以评估药物在目标适应症中为  
464 患者带来的获益风险时，根据具体情况，鼓励申办者在整个  
465 研究过程中与审评机构进行多次沟通，逐步确定最终纳入关  
466 键研究的 COA 终点，并提供相关验证证据，以确保其既符  
467 合研究目标，又能满足监管要求。

### 468 （一）沟通时点与内容

469 鼓励在药物开发早期阶段就以患者为中心的整体研发计  
470 划和审评机构进行沟通交流，尤其是应用临床结局评估作为  
471 关键性临床研究的关键疗效终点的现实可行性和临床合理  
472 性评估。

473 在以患者为中心的药物研发中，一个关键环节是依据以  
474 患者为中心的结局测量数据，结合 MWPC 准确描述患者对

475 治疗获益的切身感受。因此，建议申办者尽早向审评机构提  
476 供临床结局评估的关键信息，在关键临床研究开始前得到审  
477 评机构反馈，包括预期用途和试验终点的描述、支持 COA 测  
478 量工具的内容效度和其他度量性能的证据、COA 的评分信息  
479 和评分解释等。如在产品开发早期阶段，适时考虑将定义明  
480 确、可靠的以患者为中心结局测量指标纳入临床研究的关键  
481 疗效终点，并在确证性试验开展前就这些测量指标与审评机  
482 构进行充分沟通。

483 在药物研发的过程中，申办者需依照其药物开发的实际  
484 情况，随着试验进行与审评机构进行充分沟通，特别是在评  
485 估疗效的临床相关性方面，以确保研究设计和结果解释符合  
486 监管要求。若有额外需求，建议申办者及时提起会议需求进  
487 行沟通，获取审评机构建议是否将 COA 相关的终点纳入临  
488 床研究方案。

## 489 (二) 所需关键资料

490 在注册性研究的递交中，COA 的证据材料可以整理为一  
491 个概述性文件，描述 COA 的量表概念框架及其验证，并且  
492 阐述 COA 以及相关终点可被应用于关键性临床研究的依据。  
493 具体来说包括但不限于以下方面的资料。申办者可以根据药  
494 物开发和 COA 开发的实际情况在以下建议方面进行文件包  
495 的整理，如果有不适用的内容，需要提供相应的理由。

496 • 量表/问卷等工具的副本：包括 COA 描述、概念框架、

497 评分算法，开发/选择过程，基于文献的情况。如果 COA 相  
498 关阐述内容通过额外的研究进行确认，该试验也需要进行介  
499 绍。

500 COA 选择和适用性评估材料：

501 • 内容效度：文献综述、专家意见（临床医生访谈）以及  
502 患者意见（概念引出和认知访谈）。

503 • COA 的信度及其他测量属性及其解读：地板效应、重  
504 测信度（多次测量之间以及不同的评估者之间）、组内相关  
505 系数、聚合效度、区分效度、已知组效度、反应度等。具体  
506 内容可参照《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原  
507 则（试行）》。

508 • 对患者最小临床意义个体内变化的解释：选定的锚与  
509 COA 的关系，以及确立 MWPC 的论证过程。

510

## 参考文献

- 511 [1] 国家药品监督管理局.《以患者为中心的药物治疗设计技  
512 术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2023年7月. [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=92122cd363a052e](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=92122cd363a052ee70be9f40e4487409)  
513 [e70be9f40e4487409](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=92122cd363a052ee70be9f40e4487409).
- 515 [2] 国家药品监督管理局.《以患者为中心的药物治疗实施技  
516 术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2023年7月. [https://www.cd](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=fa322e171cb0c7d0c47de8e944b7e29b)  
517 [e.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=fa322e171cb0c7d0c](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=fa322e171cb0c7d0c47de8e944b7e29b)  
518 [47de8e944b7e29b](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=fa322e171cb0c7d0c47de8e944b7e29b).
- 519 [3] 国家药品监督管理局.《以患者为中心的药物治疗获益-风险评估  
520 技术指导原则(试行)》[EB/OL].2023年7月. [https://www.c](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=c5ed3f3c040266a64f15e0cc5fd95c22)  
521 [de.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=c5ed3f3c040266a6](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=c5ed3f3c040266a64f15e0cc5fd95c22)  
522 [4f15e0cc5fd95c22](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=c5ed3f3c040266a64f15e0cc5fd95c22).
- 523 [4] 国家药品监督管理局.《患者报告结局在药物临床研发中应用  
524 的指导原则(试行)》[EB/OL]. 2022年1月. [https://www.cd](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=8a900c1173e7aaf72ea3724796cebbcb)  
525 [e.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=8a900c1173e7aaf72e](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=8a900c1173e7aaf72ea3724796cebbcb)  
526 [a3724796cebbcb](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=8a900c1173e7aaf72ea3724796cebbcb).
- 527 [5] 国家药品监督管理局药品审评中心.《药物临床试验多重性  
528 问题指导原则(试行)》[EB/OL]. 2020年12月. [https://www.c](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=7e708c2bed01197927a864f3c3e8c972)  
529 [de.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=7e708c2bed011979](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=7e708c2bed01197927a864f3c3e8c972)  
530 [27a864f3c3e8c972](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=7e708c2bed01197927a864f3c3e8c972).
- 531 [6] 国家药品监督管理局药品审评中心.《以患者为中心的中药  
532 新药临床研发技术指导原则》[EB/OL]. 2026年4月. [https://ww](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5eddf17d68db0383d4e8a486ed3190e0)  
533 [w.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5eddf17d68db0](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5eddf17d68db0383d4e8a486ed3190e0)  
534 [383d4e8a486ed3190e0](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5eddf17d68db0383d4e8a486ed3190e0).

- 535 [7] FDA. Patient-Focused Drug Development: Collecting Compr  
536 ehensive and Representative Input. 2020. [https://www.fda.gov/me](https://www.fda.gov/media/139088/download)  
537 [dia/139088/download](https://www.fda.gov/media/139088/download).
- 538 [8] FDA. Patient-Focused Drug Development: Methods to Identi  
539 fy What Is Important to Patients. 2022. [https://www.fda.gov/me](https://www.fda.gov/media/131230/download)  
540 [dia/131230/download](https://www.fda.gov/media/131230/download).
- 541 [9] FDA. Patient-Focused Drug Development: Selecting, Develo  
542 ping, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessmen  
543 ts (Draft Guidance). 2022. [https://www.fda.gov/media/159500/do](https://www.fda.gov/media/159500/download)  
544 [wnload](https://www.fda.gov/media/159500/download).
- 545 [10] FDA. Patient-Focused Drug Development: Incorporating Cli  
546 nical Outcome Assessments Into Endpoints for Regulatory Deci  
547 sion-Making (Draft Guidance). 2023. [https://www.fda.gov/media/](https://www.fda.gov/media/166830/download)  
548 [166830/download](https://www.fda.gov/media/166830/download).

中文	英文
临床结局评估	Clinical Outcome Assessment (COA)
医生报告结局	Clinician-Reported Outcome (ClinRO)
概念模型	Concept Model
核心构念	Concept of Interest (COI)
使用场景	Context of Use(COU)
药物临床试验质量管理规范	Good Clinical Practice(GCP)
符合“预期用途”	Fit-for-Purpose
组内相关系数	Intraclass Correlation Coefficient (ICC)
国际人用药品注册技术协调会	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use(ICH)
最小临床意义个体内变化	Meaningful Within Patient Change (MWPC)
测量模型	Measurement Model
观察者报告结局	Observer-Reported Outcome

	(ObsRO)
患者报告结局	Patient-Reported Outcome (PRO)
患者体验数据	Patient Experience Data (PED)
基于测试的功能结局	Performance-Based Outcome (PerfO)
以患者为中心的药物治疗	Patient-Focused Drug Development (PFDD)

---

550