

国际多中心临床试验指南（试行）

(征求意见稿)

一、背景

近年来，药物研发日益全球化，用于注册的国际多中心临床试验，已经从人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)区域拓展到非 ICH 区域。药物全球同步研发，是一种共享全球新药研发资源的开发模式，可以减少不必要的临床试验重复，缩短国家或区域间药品上市迟缓。境内申办者为融入国际市场，也越来越关注全球同步研发。

申办者在制定全球同步研发策略之前，一般应根据早期研究数据、种族敏感性分析和不同监管当局要求，确定在全球不同区域间应采用的临床开发方式。如果多个区域的多个中心按照同一临床试验方案同时开展临床试验，则该试验为多区域临床试验(Multi-regional Clinical Trials, 缩写为 MRCT) ,又名跨区域临床试验（如亚洲和欧洲两个区域）。如果按照同一方案开展临床试验时存在较大安全性风险，申办者可以在某区域内不同国家开展区域性多中心临床试验。上述两种形式的临床试验均视为国际多中心临床试验。

按《药品注册管理办法》，国际多中心临床试验数据用于在

中国进行药品注册申请的，应符合《药品注册管理办法》有关临床试验的规定。

二、目的与意义

本指南用于指导国际多中心临床试验在我国的申请、实施及管理。国际多中心临床试验数据用于在我国药品注册申报的，至少应涉及包括中国在内的两个国家，应符合本指南的要求。

鼓励申办者在我国危重和未被满足临床需求的疾病领域开展国际多中心临床试验；鼓励申办者早期研究在我国开展全球关键性研究和区域性研究的可行性；鼓励在我国开展关键性临床试验（Pivotal Study）和针对我国患者人群的区域性临床试验。

鼓励我国药品研发企业开展国际多中心临床试验，以加速我国药物临床研发的国际化进程，提升我国药物研发和药物治疗的整体水平，助推我国公共卫生事业健康发展。

三、总体要求

申办者在开展国际多中心临床试验前，应综合考虑以下因素：

（一）申报国际多中心临床试验的基本条件

申办者在计划与实施国际多中心临床试验时，应遵循我国《药品管理法》和《药品注册管理办法》等相关要求，执行我国《药物临床试验质量管理规范》（GCP），并参照国际通行规则；应该针对不同国家的法规要求，在保证与各国法规不冲突的条

件下满足不同国家要求。

申办者应事先明确我国在全球整体临床开发计划中的位置，在与全球开发保持协同同时，推进在我国的新药研发。申办者在递交国际多中心临床试验申请时，应提交包括向发达国家和地区监管机构提交的申报资料，包括完整的临床试验方案（包括试验号）和支持性数据，并满足我国《药品注册管理办法》等的相关要求。

国际多中心临床试验，应在全球各研究中心采用同一个研究方案，并对各中心之间的研究人员进行统一的培训，包括试验方案、标准操作规程（SOP）、试验用记录表格、计算机使用等内容，并对各类定义进行明确解释和翻译，统一诊断、疗效和安全性评价指标。确保研究人员对研究方案的理解和相关指标评价的一致性，减少中心之间和各研究者之间评价的差异。大规模的国际多中心临床试验，通常设立对关键指标的终点事件评价委员会及数据与安全监测委员会，以保证研究结果的可靠性和研究不偏离方向。

（二）国际多中心临床试验策略选择

通常情况下，应在制定全球研发计划之前，针对各地区和国家的疾病流行病学、医疗实践等情况开展相关研究，明确上述与药物治疗评价密切相关的因素在各地区或国家之间的差异，之后在研发早期针对药物在人体内的吸收、分布、排泄、代谢情况，以及人体对药物的反应和耐受情况，确定后期研发

策略，即开展全球同步研发或区域性同步研发，还是针对不同国家分别研发。

（三）国际多中心临床试验数据用于药品注册申请的要求

国际多中心临床试验数据用于支持在我国的药品注册申请，第一，需要对全球的研究数据进行整体评价，之后再针对亚洲和我国患者的研究数据进一步进行趋势性分析。在对我国患者的临床试验数据进行分析时，需考虑入组患者的情况是否与我国医疗实践中患者整体情况一致，即研究人群的特征是否具有代表性；第二，需要关注我国患者占整体研究的样本量是否足够用于评价和推论中国患者使用该产品的安全性和有效性；第三，国际多中心临床试验在不同国家、不同临床试验中心实施时，应选择合格的研究者，遵守国际通行的 GCP 原则及伦理要求，并遵守所在国家或地区相关的法律法规要求。

所有参与药物临床试验的境内和境外研究中心，均应可以接受我国药品监管部门组织的相关现场检查。

四、试验规范性方面的考虑

国际多中心临床试验应遵守国际通行的伦理原则，包括赫尔辛基宣言、国际医学科学组织委员会 (CIOMS) “关于涉及人类受试者生物医学研究的国际伦理准则”等，以及所在国或地区的伦理管理要求。

1. 申办者应遵守临床试验所在国或地区关于临床试验申请的法规要求，在临床试验开始前获取所在国药品监管机构的批

准或进行备案（如要求），并在公开的信息平台上，进行药物临床试验登记和信息公示。

2. 为保证国际多中心临床试验的顺利进行，避免由于翻译失误带来的损失，申办者应将试验用文件翻译成当地的文字，并通过回译的方式对翻译准确性进行验证。对受试者使用的知情同意书、受试者日记等文件，必须使用当地的文字，翻译时应考虑到文化差异。应明确输入病例报告表（CRF）的文字，如果输入的文字不是英文，应明确负责对 CRF、受试者日记中的文字描述部分进行翻译的部门和翻译时间。

3. 申办者应保证临床试验在实施前获得伦理委员会的审查批准。国际多中心临床试验可建立协作审查的工作程序。中心伦理委员会和所在地伦理委员会应明确各自的审查职责，并符合相关要求。所在地的伦理委员会应充分考虑申请条件、试验机构与研究者的资质、社会禁忌、宗教习俗等方面的因素，保证受试者的入选、排除、隐私保护等符合伦理要求，避免出现不同国家或地区间的双重标准。

申办者和研究者应及时将国际多中心试验的全部信息，数据与安全监测委员会的分析报告，以及本国和其他国家或地区的安全性信息提交给伦理委员会，便于其掌握试验的整体情况，进行跟踪审查，保护受试者权益。

4. 研究者在临床试验开始前，应获取受试者的知情同意。知情同意书的内容应符合 GCP 的要求，涉及试验药物的重要资

料应及时更新。对不同国家或地区在执行知情同意过程中的重要区别，应在注册申报资料中予以说明。对儿童、无行为能力的受试者等特殊受试群体执行知情同意，除符合 GCP 原则外，还应遵守各国的相关法规要求。

5. 生物样本的留样和结果使用应该与方案中规定一致。如果用于其他用途，应另外获取知情同意。生物样本的保存和运输应符合所在国或地区相关法规要求。

6. 申办者应统一不良事件（AE）的收集和评价方式，使用统一的术语表（MedDRA 或 Who Drug 等）对不良事件进行编码，并建立统一的严重不良事件（SAE）收集和评价的安全性数据库。AE 或 SAE 的报告应符合所在国或地区相关要求。

7. 申办者应遵守所在国或地区对于临床试验保险或其他保障措施的法法规要求，保证受试者得到及时治疗 and 赔偿。对由境外保险公司所提供的保险，申办者应保证我国境内受试者可有效索赔，优先保障受试者权益。

8. 国际多中心临床试验应采用统一的数据处理中心，进行数据的查询、核对、储存和分析。

9. 申办者或其委托的合同研究组织（CRO）应对各研究中心进行监查，监查报告应存档，申办者应定期审查监查报告。申办者或其委托的 CRO 应制定稽查计划，并有统一的稽查报告模板和稽查结果报告系统。申办者负责对拟委托的 CRO 进行系统的评估、监查和稽查，对其工作质量负责。

10. 试验用药品的标签内容应符合国际和所在国要求，保证药品的可识别、可追溯和正确的使用。标签内容包括试验信息和试验用药品信息。

试验信息包括：申办者、CRO 的名称、地址和电话，试验编号，药物编号（设盲试验），用法用量（或另提供受试者使用说明），并注明“临床试验专用”等。

试验用药品信息包括剂型、给药方式、规格、批号、保存条件和有效期等。

11. 临床试验用药品（IMPs）和非临床试验用药品（NIMPs），如基础用药（background therapy）、抢救性用药（rescue/escape medication）等，都必须在 GMP 条件下生产，运输和使用过程可追溯。受试者使用 NIMP 的依从性也需要进行评价。

12. 使用电子数据采集（EDC）系统的，应对研究者和相关人员进行培训，并设立技术支持部门和工作热线电话。系统的安全性、用户管理、系统验证、数据报告、导出、修订、处理、保存、质控等要符合国际和所在国关于电子数据系统的要求，具有自动生成稽查踪迹（audit trail）功能。

五、科学性方面的考虑

临床试验方案的设计从整体上必须符合科学和伦理的要求。国际多中心临床试验，需更多考虑在方案操作和执行层面，由于地区、国家不同，而导致的文化、语言、教育程度、社会环境和气候环境等诸多因素不同，可能带来的中心之间的差异，

从而产生对研究结果准确性和可靠性的影响。同时，应考虑中心实验室的选择，涉及跨地区或国家的组织样本或血液样本转运的合法性和可行性等。

1. 疾病流行病学情况

疾病的流行病学特征是药物研发中需首先考虑的问题，对制定药物整体研发策略有着十分重要的指导意义。主要的考虑因素包含：发病率/患病率、病因、危险因素、预后情况等。

发病率/患病率：发病率和患病率的异同主要会影响对所在国家临床需求重要性的判断以及进行临床试验入组病人难易程度的分析。另一方面，对于发病率不同的疾病，其安全有效性评价，包括终点指标的评价原则，以及利益-风险的权衡，可能有所不同。因此，对于同一临床试验结果，不同国家或地区的监管机构可能做出不同审批结论。

病因和危险因素：对同一疾病，流行病学研究发现的病因不同，危险因素不同，可能导致药物安全有效性结果不同。药物研究和评价中，应针对可能导致有效性不同的因素制定研发策略。例如某些疾病可以按疾病类型选择不同地域的患者，而某些疾病则需要根据病毒学、细胞学或分子生物学特点进行人群分类，避免将不同群组患者入组同一国际多中心临床试验，导致对结果的影响或者无法代表相应区域人群。

预后情况：若不同国家或地区同一疾病的转归和预后情况不同，则可能影响药物临床试验疗效评价。因此，完整的流行

病学资料非常重要，至少应对可能影响预后的主要因素有一定程度的了解。缺乏系统完善的流行病学资料将为各国或地区间差异比较和研究带来困难。必要时应首先进行相关研究（包括文献复习和分析），获得基础数据，再开展系统的临床试验。

2. 医疗实践差异情况

目前，医疗领域的全球交流已十分广泛，并根据循证医学的证据制定出全球或各地区/国家的诊疗指南。针对一些疾病，各国诊疗指南推荐了比较相似的治疗方案，甚至全球采纳完全相同的诊疗指南；但由于疾病的差异、医疗实践和资源的不同，还有相当多的疾病治疗领域中，各个国家都制定了不同的指南，在疾病诊断方法、诊断标准、治疗方案等方面都存在一定的差异。

在设计国际多中心临床试验方案时，应高度关注由于各国医疗实践的差异带来的在诊断标准、治疗原则、对照药选择等诸多方面的不同。

3. 药物代谢方面的差异

现有研究结果显示，部分药物在不同地区人群的药代动力学方面表现出显著性差异，甚至在同一地区人群之间也存在一定的差异。

影响药物在体内过程的因素，除明确的内因外，还有诸多外因，如不同药物之间的相互作用（各国批准药品不同，指南推荐药物不同，医生用药习惯不同等），饮食的影响（高蛋白饮

食结构), 文化和生活习惯等, 均可能对药物有效性和安全性产生影响。作为全球研发策略的一部分, 申办者在设计国际多中心临床试验方案之前, 应充分考虑潜在的可能导致种族或者国家和地区之间差异的因素。

4. 剂量的选择

剂量选择的合理性是开展国际多中心临床试验的关键内容之一。上述提及的可能的内因或外因, 均可能对各地区/国家最佳剂量选择带来影响。除种族差异引起的对药物代谢的影响外, 医疗实践的差异, 包括各国治疗指南的差异带来的影响也应加以关注。由于各国或地区治疗策略不同, 可能导致研究设计中剂量选择的差异化。另外, 拟定剂量也应关注不同种族患者的耐受性等因素。

5. 对照药的选择

国际多中心临床试验应对拟用的对照药物进行充分论证, 关注其在相应国家已获得批准的适应症、可及性及其使用情况等。此外, 在诊疗指南不同的情况下, 作为金标准的治疗药物如果不同, 对照药确定的依据需要进行论证。使用安慰剂时, 应充分考虑不同国家和地区伦理委员会等审批程序和标准的差异。

6. 有效性评价指标

对关键性国际多中心临床试验, 建议根据需要设立统一的主要研究指标的终点事件评价委员会, 统一进行主要疗效指标的独立评价; 建立中心实验室, 对重要实验室指标进行统一检

测，保证研究结果的客观一致性。与语言、文化相关的量表应用，应谨慎考虑，应在不同中心涉及的地区和国家进行量表效度和信度的验证，确保评价工具的科学性和可靠性。

7. 样本量的考虑

由于法规体系不同，各国或地区对注册申报的临床试验病例数可能有不同要求。应在与各国或地区法规不冲突的条件下，满足不同国家和中心合理的样本量分配，并提供相应的科学和法规层面的确定依据。进行临床试验设计时，除总体必须符合统计学要求的科学原则之外，还应考虑充分考虑疾病的流行病学特征、样本选取的代表性等多个相关因素，确定各地区和国家之间的病例数分配。

8. 统计学方面的其他考虑

国际多中心临床试验，应事先建立评价亚组结果与整体结果是否具有趋势一致性的统计方法，尤其对于重要的指标（主要疗效指标和重要的次要疗效指标）应进行亚组间比较，分析差异趋势。

对于总体试验人群中出现的安全性信息，应对相关因素进行分析，并在各亚组中寻找相关因素。应进行亚组（国家/地区）间一致性检验，发现差异时应进行分析和处理，明确差异来源、重要程度以及可接受性。

9. 不良事件/反应的收集和评价

按方案规定的统一要求和原则，进行不良事件/反应的收集

和评价。建议设计独立的数据与安全监测委员会，保证研究质量和研究的规范性。申办者应按 ICH 指南以及各有关国家/地区的要求，建立良好的沟通机制，定期向各研究中心及其所属的监管当局报送安全性相关信息，并保留通信记录。涉及重要的安全性事件或有效性问题，包括数据与安全监测委员会、伦理委员会、监管部门等作出的决定，申办者应在 3 天内告知中国监管部门及相关机构和人员。

10. 其他考虑

(1) 独立的数据与安全监测委员会

针对样本量相对较大的、研究时间相对较长，特别是由临床事件驱动的关键性研究，应设立独立的数据与安全监测委员会，建立明确的工作机制和程序。对中国患者所占比例超过 20% 的研究，应将中国专家纳入全球核心的独立数据与安全监测委员会。

(2) 独立的终点评价委员会

对于人为因素可能对研究结果的判定产生影响的情形，如影像学评价结果作为主要评价终点的关键性国际多中心临床试验，应设立统一的主要研究指标的终点事件评价委员会，统一进行主要疗效指标的独立评价。对中国患者所占比例超过 20% 的研究，应将中国专家纳入独立的终点评价委员会。

(3) 中心实验室，血液和组织样本的运送和检验

主要疗效和重要的安全性评价指标为实验室评价指标时，

建议建立中心实验室进行统一检测。设立区域性中心实验室的，应进行实验室间质控一致性验证，保证实验结果的一致性和可靠性。血液或组织标本运送境外检测的，应符合相关法律法规的要求。

六、注册申报的报告要求

申办者将国际多中心临床试验数据用于支持在我国注册申请的，应报送完成的国际多中心临床试验的全球研究报告、统计分析报告和数据库，以及相关的支持数据，同时还应进行亚组的研究结果总结和比较性分析。

研究报告首先应对全球的整体研究数据进行总结和分析；其次应针对亚洲人群的有效性和安全性与非亚洲人群进行比较和趋势性分析；还针对我国人群的有效性和安全性数据与其他国家人群的相应数据进行比较和趋势性分析。

针对终止和失败的国际多中心临床试验，申办者应将研究结果的摘要和原因等情况报送监管部门。

七、方案变更的要求

研究过程中方案变更，原则上不涉及增加受试者风险的变更，可予以备案，并经过伦理审查，例如仅为方案中错别字的修改；对于涉及增加受试者风险的变更，需提出申请，例如剂量的增加、研究时间延长等。

（一）需要申报的变更

申办者在获得临床试验批件后，如发生严重影响受试者安

全，试验目的或试验质量变化的情况，应及时向药品监管部门及伦理委员会报告变更的内容和理由。主要包括下列情形：

1. 给药剂量或给药时间的增加，或受试者数量明显增加；
2. 增加或减少安全性监测或诊断指标，对试验的安全性和科学性可能有重要影响的；
3. 主要研究者的变更；
4. 增加或减少试验组；
5. 试验主要目的的变化；
6. 主要终点指标的变化，对试验的安全性和科学性可能有重要影响的；
7. 主要终点指标的测量方式的变化；
8. 新的毒理学或药理学试验数据，改变了试验的风险收益比；
9. 试验终点的变化；
10. 入排标准的变化，对试验的安全性和科学性可能有重要影响的；
11. 监查次数的减少；
12. 撤销数据与安全监查委员会；
13. 试验用药品的变更，给药方式的变更；
14. 其他。

（二）不需要申报的变更

下列变更不属于重要变更，不需要向监管部门申报，但应

向伦理委员会备案（包括但不限于）：

1. 试验时间延长，小于 10%的总时间；
2. 试验时间延长超过 10%，但给药时间未延长，试验终点不变，监查计划不变；
3. 单个试验中心（国家）受试者数量较小调整，但总人数不变或总人数的增加/减少数量较小；
4. 试验文件如 CRF、原始数据记录表的变更；
5. 增加安全性监测，仅作为预防措施，而不是紧急安全性措施；
6. 方案的轻微说明和勘误，等。

申办者应在方案变更前向药品监督管理部门及伦理委员会申报或备案。为避免受试者的立即伤害而更改方案的，应在变更后及时申报或备案，并说明理由。增加或改变适应症的申请，应按照新方案重新申请。

为加快对方案变更的评价，变更文件应突出显示变更部分，或使用变更前后对照表。如变更内容较为复杂并涉及到多处，可以提交带有修订格式的文件，以及原文件和变更后的文件。

八、现场检查的要求

药品监管部门可基于风险评估的原则以及审评的需要，对国际多中心临床试验进行注册现场检查，或根据需要进行其他有因检查。检查可以针对申办者、CRO、研究者和伦理委员会等有关各方，在临床试验涉及到的各国家或地区进行。

（一）注册现场检查的发起

国家食品药品监督管理局药品审评中心对于国际多中心试验的注册申请，根据风险评估的结果，选择相应的临床试验中心，通知总局审核查验中心进行现场检查。

（二）检查的准备

在境外开展的现场检查，通常提前告知申办者实施现场检查的时间、地点等相关信息。申办者接到现场检查通知后，确有特殊原因须推迟现场检查的，应向总局审核查验中心提出书面申请并说明理由。对于无故拒绝现场检查或不配合现场检查的，视为现场检查不通过。申办者应及时向总局审核查验中心提交所要求的相关资料，如需要，应提前调集相关资料。

现场检查主要包括临床试验方案、原始记录与总结报告的一致性等；临床试验实施过程是否规范、合规，是否符合伦理要求等。必要时，可对临床试验用药品制备条件及情况进行现场核查，对临床试验用药品进行抽查检验；针对所发现的问题进行所需的取证。

（三）检查场点的选择

选择现场检查场点的因素包括但不限于：

1. 受试者数量多，入组快，SAE 发生多的中心；
2. 有效性、安全性指标与其他中心差异较大，或 AE 发生率明显偏低的中心；
3. 涉及特殊受试群体的中心；

4. 对所在国或地区药品监管情况了解不足的中心；
5. 其他风险考虑因素。

（四）对违规行为的处理措施

在检查中发现缺陷的，应根据需要扩大检查范围，对其他试验中心或有关方进行检查。要求申办者提供进一步的说明资料，或进行更大范围的稽查，以确定违规的严重程度。

对严重违规的临床试验，其试验结果不予接受作为注册申报资料，并通知相关国家或地区的药品监管部门。

（五）监管部门间检查信息的沟通、交流

药品监管部门将加强与其他国家或地区监管部门间的沟通和交流，以加强合作，提高监管效率。