

以患者为中心的  
药物临床试验设计  
技术指导原则（试行）

2023年7月

# 目 录

一、概述 .....	1
(一) 背景 .....	1
(二) 目的和适用范围 .....	2
二、总体原则 .....	2
(一) 将患者需求贯穿药物研发全过程 .....	3
(二) 体现患者需求的临床试验设计 .....	3
(三) 改善受试者体验、减轻受试者负担 .....	3
(四) 加强早期和全过程沟通交流 .....	4
三、以患者为中心的临床试验设计的考虑 .....	4
(一) 以患者为中心的临床整体研发计划 .....	4
(二) 收集患者体验数据的研究 .....	5
1.患者体验数据收集的对象 .....	5
2.患者体验数据的内容 .....	6
3.收集患者体验数据的研究方法 .....	6
(三) 以患者为中心的临床试验设计要素 .....	7
1.以患者需求为导向的研究目的 .....	7
2.选择合适的目标人群 .....	8
3.选择对于受试者最佳且可及的对照 .....	9
4.基于临床结局评估的有效性评价 .....	10
5.在安全性监测中纳入患者体验数据 .....	17

四、 沟通交流.....	18
(一) 患者经验和观点是否能够充分表达和采纳.....	18
(二) 关键临床试验主要终点应用临床结局评估的合理性与 可行性.....	19
(三) 开发与验证临床结局评估.....	19
五、 参考文献.....	20

# 以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则

## 一、概述

### （一）背景

“以患者为中心”的药物研发是指基于患者角度开展的药物开发、设计、实施和决策的过程，旨在高效研发更符合患者需求的有临床价值的药物。

患者是对疾病状态和药物治疗的直接感受者和体验者。在药物研发和决策的全过程中，应将患者视为主动参与者，将其对疾病和相关治疗的经验、观点、需求和偏好等患者体验数据，作为药物研发设计、实施的关键考虑要素，并纳入获益-风险评估体系，为符合患者需求的有价值的药物研发和上市提供科学证据。

药物研发的全过程应充分考虑患者需求，以患者为中心的药物临床试验设计、试验实施和获益-风险评估三项技术指导原则，将分别从药物研发、实施和评价的不同阶段，系统阐述如何在研发早期即充分考量患者需求，纳入患者体验数据进行临床试验设计；如何在确保科学可靠、受试者安全和隐私等前提下，优化患者参与临床试验的体验；以及如何从患者视角充分权衡药物的临床获益和风险，并作出科学决策。

以患者为中心的药物临床试验设计，需关注并收集患者对疾病和治疗的体验和需求，并将可靠、有意义和有代

表性的患者体验数据作为临床试验设计中关键要素的科学考量依据，充分体现患者视角的临床获益和风险。同时，在临床试验设计中充分考虑患者参与临床试验的感受，以促进患者主动参与临床试验，并高效获得高质量临床试验数据。

## （二）目的和适用范围

本指导原则旨在阐明以患者为中心的药物临床试验设计的总体原则和关键要素，说明如何收集并将患者体验数据纳入整体临床研发计划和试验设计，以及与审评机构沟通的重要内容等，为申办者开展以患者为中心的药物临床研究提供技术参考。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，请同时参考《药物临床试验质量管理规范（GCP）》、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他已发布的相关指导原则。

## 二、 总体原则

以患者为中心的药物临床试验设计，仍应满足药物临床试验设计的一般原则。建议同时参考 ICH E8(R1)和国家药监局发布的《药物临床试验的一般考虑指导原则》，以及针对特定疾病药物研发的技术指导原则等。从以患者为中

心的角度出发，应重点关注以下原则：

### （一）将患者需求贯穿药物研发全过程

鼓励申办者从药物研发早期开始，在整个研发生命周期中持续倾听、吸收患者的观点，根据实际需要开展收集患者体验数据的研究，从而了解未满足的临床需求和重要的临床结局。

### （二）体现患者需求的临床试验设计

临床试验的研究目的、目标人群、对照、安全有效性评价指标和方法等要素的选择，应从患者的角度出发。在临床试验中采用与研究目的相符的设计，将患者体验数据纳入到临床试验设计关键要素的考量中。总体研究设计应充分体现患者在身心感受、生活质量、功能和生存状态等方面的临床获益，从而为研发和监管决策提供依据。

### （三）改善受试者体验、减轻受试者负担

临床试验设计应充分考虑临床试验受试者的体验，采用受试者易于接受的设计。在保障科学性、数据质量和完整性的前提下，通过优化临床试验的设计（例如给药方式与频率、采样/检查时间点的安排）和应用新技术、新方法或新型试验模式（例如远程访视）来提高临床试验便利性、减轻受试者负担，从而达到增强受试者参与的主动性、提升受试者的依从性，降低脱落率和减少受试者选择偏倚等目的。

#### （四）加强早期和全过程沟通交流

需要强调的是，在所有药物及其研发的不同阶段，遵循以患者为中心的临床试验设计都是重要的原则。但临床整体研发计划和试验设计的要素，与疾病特点、现有治疗方法、目标人群特点等因素有关，鼓励申办者结合具体情况与审评机构及时、充分沟通。沟通重点关注临床试验设计是否与疾病特点和药物治疗的目标相一致，患者经验和观点是否能够充分表达和采纳、临床结局评估是否经过验证、关键临床试验主要终点应用临床结局评估的合理性与可行性等。

### 三、以患者为中心的临床试验设计的考虑

#### （一）以患者为中心的临床整体研发计划

患者以最小的风险获得最大的治疗获益是药物研发的终极目标，临床整体研发计划应以终为始，在临床试验设计中贯穿“以患者为中心”的原则。重要的是，从临床实践中挖掘特定疾病未满足的临床需求，根据已有信息，在充分调研的基础上评估是否需要开展收集患者体验数据的研究以及研究内容，以解决临床研发中重要的科学问题。例如，对于某些发病率低、表型复杂、临床诊疗认知有限的罕见疾病，鼓励在开展药物研发之初，先对拟开发适应症开展临床调研和疾病自然史研究。

在整体研发计划中采取阶段性的研究决策考虑和动态

调整。例如，为了支持在关键研究阶段入选人群范围更接近临床目标人群（如在某个成人与儿童共患适应症的成人研究中同时纳入12岁以上青少年），需要在早期阶段，结合临床需求和药物特点，获得相应的非临床和临床证据。例如，拟用于后期的临床结局评估工具（包括有效性和安全性）应在早期阶段完成探索和初步验证。此外，若在早期阶段发现特定人群的临床获益更显著，可及时调整后续研发计划，在关键研究中纳入相应的人群。

在符合科学性的原则下，优化临床研发策略，从而提高研发效率。例如基于成人数据的儿科适应症外推、建模模拟辅助药物研发、适应性设计等，避免不必要的患者暴露。

## （二）收集患者体验数据的研究

患者体验数据（patient experience data, PED）是指所有由患者、患者的家属、监护者、看护者提供的对疾病和相关治疗的经验、观点、需求和偏好等信息。

收集患者体验数据的研究是指收集上述患者信息的研究，以为药物研发提供支持，不同于具体的药物临床试验。

### 1. 患者体验数据收集的对象

在收集患者体验数据的研究中，数据收集对象取决于其所支持的药物临床试验的研究目的。研究目的决定了目标人群的具体特征，如疾病特征、治疗手段、治疗引起的



并发症等因素，应据此设计合适且详尽的患者体验数据收集对象的入排标准。应结合具体药物临床试验的目的和科学性的考量，尽可能提高数据收集对象的代表性。论证代表性的重要因素包括：人口学和社会经济学特征（如年龄、性别、种族、社会经济状态）、文化背景和语言、教育程度（如学历、阅读和书写水平以及叙述能力、计算能力）、临床特征（如疾病严重程度、病程、症状和/或功能性影响、合并症、联合用药、生理和认知能力）等。同时，应关注抽样方法和样本量是否能保证足够的代表性。

## 2.患者体验数据的内容

申办者应主要关注以下内容的收集：患者对疾病的认识（患者最关注的症状体征、对生活质量的的影响等）、患者对于现有治疗的观点（可及性、安全性和有效方面的局限性、依从性、偏好信息等）、未满足的临床需求、患者对于潜在治疗的预期获益和可接受的风险、受试者参与药物临床试验的负担（包括心理、经济、社会方面）及参与药物研发的方式等。

## 3.收集患者体验数据的研究方法

在确定了数据收集的对象和内容的基础上，根据研究目的选择适宜的定性、定量或半定量的研究方法。定性方法一般包括深度访谈、开放性提问、定性问卷调研等，可通过面对面或线上会议（视频及语音）、电话、互联网链接、

电子邮件等适当的方式收集；定量方法通常包括问卷调研、量表调查、大数据分析等使用结构化工具生成的数据、自然病史研究等。如需研究多种背景、不同因素之间的影响，可能需要运用定量及定性方法的联合研究。例如，首先通过问卷对患者进行调研，总体了解他们对疾病或病症的体验，然后再进行深度访谈以获得更多信息。临床研发早期的患者体验研究可以开放式问题为主，帮助确定后续研究中更聚焦的问题范围和评估工具。

调研问题设计应符合一般原则和要求，如避免不完整、诱导式或不清晰的提问，避免在同一提问中包含多个问题。在收集患者体验数据时，优先考虑直接获取患者本人的陈述，而对于特殊人群可采用适当的研究方法，如通过图画或游戏的形式来获取儿童患者群体的体验，通过看护者观察到的患者行为来反映无法自我报告的患者群体的体验。对于不同文化背景的人群，应使用适当的语言和文字，重视文化差异对沟通的影响。

更多关于收集患者体验数据的建议可参考《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则》。

### （三）以患者为中心的临床试验设计要素

#### 1. 以患者需求为导向的研究目的

临床试验的本质是提出重要科学问题并通过适当的设计来回答这些问题。在确定研究目的时，需考虑疾病的自

然史、试验药物的治疗目标、患者偏好信息等。例如，治疗慢性胆汁淤积性肝病的药物一般以改善疾病进展为目的；但是该疾病常伴有瘙痒症状，严重瘙痒显著影响患者的生活质量，在这种情况下，以改善瘙痒症状作为目标适应症进行新药研发，也可为患者带来临床获益。早期研究收集的患者体验数据，可以为后期临床试验选择贴近患者需求的研究目的提供支持。

## 2. 选择合适的目标人群

在药物研发过程中，申办者应当结合疾病特点、药物作用机制、已知安全性与有效性特征以及现有治疗等，纳入获益-风险比最优的受试者，并尽量促进受试者人群的代表性。一方面，纳入最有可能从试验中获益的患者，以保障受试者的安全和权益。例如，对于缺乏有效的后线治疗手段的疾病，若试验药物疗效尚不明确，则后线治疗患者较一线治疗患者更有可能从中获益。例如，若作用机制或已有数据表明，试验药物在生物标志物阳性的患者中有明显的疗效，而在标志物阴性的患者中疗效较小甚至没有疗效，则标志物阳性的患者最有可能从试验中获益；而在用于富集受试者的标志物把握度不足、标志物阴性患者的治疗手段受限的情况下，也可考虑纳入标志物阴性患者。另一方面，不应没有任何科学理由地排除特定人群，例如儿童、老年人、孕妇、肝肾功能不全的患者等，若同样存在

临床需求，应在前期研究数据支持的前提下尽量纳入，除非存在明显安全性隐患，或有证据表明不太可能获益。前瞻性地积累必要的支持性数据，可以避免在后期临床试验中对研究人群不必要的限制。例如，对于可能合并肝功能不全的慢性肝病适应症、或疾病本身常会对患者肝功能产生影响的罕见疾病，在前期肝功能损害研究数据支持的前提下，在后期临床试验中可考虑纳入肝功能不全患者。对于预期在老年人中广泛应用的药物，在前期数据证明没有额外风险时，临床试验中应纳入足够数量的老年患者，充分代表即将接受该药物治疗的人群。必要时可以考虑采用适应性设计，预先设置调整入排标准的时机。

申办者应采用多种方式促进受试者多样性的实现，包括但不限于：设置充分的临床试验风险管理机制以保护受试者安全，采用易于被患者接受的临床试验设计和实施方式以减轻受试者参与临床试验的负担，加强患者沟通与培训，在高度覆盖目标人群的地区选择研究中心等。更多建议可参考《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则》。

### 3.选择对于受试者最佳且可及的对照

临床试验中的对照组选择应充分保障受试者获得治疗的权益，符合伦理原则。由于公认的标准治疗方案会不断修订，预期适当的对照组选择将随着时间的推移而发生变

化。因此，建议在结合患者体验数据，选择当前临床实践中最佳且可及的治疗的基础上，关注其他可用治疗，评估未来一段时间内治疗需求的动态变化，前瞻性地选择对照组。总体而言，应避免将次优治疗作为对照，影响受试者的治疗选择。若在临床试验开展过程中，目标适应症的标准治疗发生变化，应及时告知受试者，保障受试者充分了解其它可选择的治疗手段，并保障受试者自主选择是否退出试验的权利。

#### 4. 基于临床结局评估的有效性评价

以患者为中心的有效性评价，不应仅关注试验药物对于生存时长等客观指标的改善，而应当同时关注患者感受、功能状态和生存状态的获益。可以采用临床结局评估（clinical outcome assessment, COA）工具进行有效性评价。

##### 4.1 临床结局评估的定义

临床结局评估是来自患者及其看护者、医生或其他评估人员，用于评价患者个体感受、功能或生存状态的评估工具或手段，通常需要主观评估而非直接的事实呈现。根据不同报告者，临床结局评估分为医生报告结局（clinician-reported outcome, ClinRO）、患者报告结局（patient-reported outcome, PRO）、观察者报告结局（observer-reported outcome, ObsRO），还包括基于测试评估患者表现的功能结局（performance-based outcome, PerfO）；具体可参考《以患

者为中心的药物治疗-风险评估技术指导原则》。例如，使用数字评分量表（Numeric Rating Scale, NRS）或语言评分量表（Verbal Rating Scale, VRS）来评价患者的症状严重程度，使用六分钟步行试验（6 minute walking test, 6MWT）来测量患者的运动能力，使用心血管事件相关住院频率来评估心血管事件带来的影响等。

临床试验中可基于临床结局评估测量的变量（例如COA分数）进行精确定义，用作临床试验的终点，从而通过统计分析来回答特定的研究问题，此类终点简称为临床结局评估终点。对终点的精确定义一般包括具体的评估类型、评估时间点、评估方法以及其他相关信息（比如将个体的多项评估整合的方法）。例如：特应性皮炎患者通常有显著的主观症状，在临床试验中可使用评估主观症状的某量表来评价症状的严重程度，而基于量表评分所精确定义的“某时间点某量表评分较基线改变的平均值”可作为评价有效性的终点之一。

#### 4.2 临床结局评估终点在有效性评价中的定位

申办方应根据前期收集的患者体验数据，结合研究目的、目标适应症的疾病特点、药物作用机理及临床定位等因素综合考虑在关键临床试验中采用临床结局评估终点作为主要终点、共同主要终点或关键次要终点，还是仅作为探索性终点。对于不同疾病，临床结局评估终点的定位可

能有不同考量，并且可能随着对于疾病认知的深入和已有治疗手段的解决程度而改变。因此，应结合具体情况与审评机构进行讨论。一般而言，对于患者的功能、生存状态影响较大的疾病，可能选择临床结局评估终点作为主要终点（单一、复合或共同主要终点）。此外，在评价药物对于患者生存时长等客观指标的改善时，可以将客观指标与同样重要的临床结局评估终点同时作为共同主要终点或复合终点。而有些疾病已建立实验室检查或其他客观指标作为替代终点来评价临床疗效，这种场景下，可能通过临床结局评估数据来提供其他背景信息或支持性数据。尤其对于需要长期使用的药物，当同类产品对客观指标的改善相似时，临床结局评估可以为评估整体获益提供更多依据。

表 1 不同应用场景下临床结局评估终点的定位举例

应用场景	COA 定位	COA 终点举例
成人便秘型肠易激综合征	主要终点 (复合)	IBS-C 症状严重程度改善的总体应答（包括腹部症状严重程度评分改善和完全自发排便频率改善）
嗜酸细胞性食管炎	主要终点 (共同)	达到食管上皮内嗜酸粒细胞数峰值每高倍视野 $\leq 6$ 个的患者比例；患者报告的吞咽困难症状问卷（DSQ）评分较基线的变化
肌萎缩侧索硬化	作为主要	从随机化到 ALSFRS-R 评分至少

症	终点之一	下降 12 分或死亡的时间
抗 HIV 病毒感染	次要终点	HIV 症状指数 (HIV Symptom Index, HIV-SI) 评分较基线的变化

注：随着对于疾病的不断深入了解和患者体验数据的积累，COA 定位可能有所改变。

表 2 同一应用场景下不同临床结局评估终点的定位举例

特应性皮炎 COA 终点举例		COA 类型	COA 定位
研究者总体评估 (IGA)	某时间点 IGA 达到皮损完全清除 (0) 和皮损几乎完全清除 (1) 且较基线降低 $\geq 2$ 分的患者比例	ClinRO	共同主要终点之一
湿疹面积和严重程度指数 (EASI)	某时间点 EASI 评分较基线改善 $\geq 75\%$ 的患者比例	ClinRO	共同主要终点之一
瘙痒严重程度数字评分量表 (NRS)	某几个时间点瘙痒峰值 NRS 较基线的变化	PRO	次要终点

注：随着对于疾病的不断深入了解和患者体验数据的积累，COA 的设计和定位可能有所改变

### 4.3 选择与目的相符的临床结局评估工具

首先考虑利用现有的文献和数据资源，充分挖掘已建立的临床结局评估工具，分析是否能够满足需求，应关注



临床结局评估工具开发的历史细节，将其用于最初开发的场景、直接用于新的场景、或经过改良后用于新的场景。例如，罕见疾病往往需要更敏感的测量工具来量化疾病特征，在其它多个治疗领域适用的临床结局评估可能并不适用于某些罕见疾病。因此，申办者应考虑验证、慎重应用在其他患者群体中开发的临床结局评估工具。若尚无可用的临床结局评估工具，可考虑开发新的临床结局评估工具。

明确定义临床结局评估工具的评估内容，包括概念、维度和条目及其相互关系。建议评估与目标疾病相关的核心症状/体征，关注疾病核心症状/体征所产生的影响，在必要的情况下可包括多个维度、多个条目。例如：便秘型肠易激综合征（IBS-C）患者通常被排便相关肠道症状（如腹泻、难以排出的硬便、里急后重）和腹部症状（如腹胀和腹部不适）所困扰。基于此，临床结局评估工具 DIBSS-C 以核心症状“IBS-C 症状的严重程度”作为所评估的概念，包含“排便相关症状”和“腹部症状”两个维度，前者包括排便频率、粪便硬度、里急后重、排便困难 4 个条目，后者包括腹痛、腹部不适、腹胀 3 个条目。

根据预期评估的内容和应用场景选择适当的临床结局评估类型。对于有症状或功能障碍的病症，一般采用 PRO 评估，因为它们提供了患者感受和功能体验的直接证据。然而，当患者不能提供自我报告时，往往需要基于观察体

征、事件的报告或反映患者感受和功能的报告（例如 ClinRO、ObsRO），不鼓励由其他人代替患者从患者视角进行报告的间接测量方法。在需要临床判断来解释观察结果的情况下，应该使用 ClinRO 评估，例如评估斑块型银屑病的银屑病皮损面积及严重性指数（psoriasis area and severity index, PASI）。PerfO 测量可用于通过一项或一系列的标准任务，以标准化的方式评估患者的功能（例如：测量运动功能和认知功能等）。此外，在适当的情况下也可采用同时包含多种类型临床结局评估工具的复合型临床结局评估工具。数字医疗技术（Digital Health Technologies, DHT）可用于采集临床结局评估数据，申办者应根据临床结局评估的应用场景说明使用 DHT 的合理性。DHT 的具体应用可参考《以患者为中心的药品临床试验实施技术指导原则》。

在临床试验中可能通过不同方法建立临床结局评估终点，包括但不限于：①采用多个终点/复合终点的形式。对于很多疾病，我们不止关注一种症状体征、功能或生存状态，例如，以“同时达到症状缓解和内镜缓解（达到临床缓解）的受试者比例”作为溃疡性结肠炎的疗效指标；遗传性血管性水肿患者急性发作的缓解通过复合的视觉模拟评分（Visual Analogue Scale, VAS）来评价，包括为非喉部发作的 3 种症状（腹痛、皮肤疼痛、皮肤水肿）和喉部发作的 5

种症状（皮肤肿胀、皮肤疼痛、腹部疼痛、吞咽困难和声音改变）。②将针对不同概念的临床结局评估终点转化为单个的二分类（事件）终点。例如，使用多维度响应者指数（multidomain responder index, MDRI）方法评价 VII 型粘多糖贮积症患者的临床改善，基于不同临床结局评估的终点，根据预设的响应阈值划分改善、维持和恶化并分别赋予分值（+1、0 和-1），汇总形成每个受试者的总体 MDRI 以支持有效性的整体评价。应注意响应阈值和分值的合理性、缺失数据的处理等问题。③不同受试者采用不同类型临床结局评估工具的测量结果，例如在儿童试验中使用 PRO 和 ObsRO 相结合的形式，应分别进行分析。④个体化的终点，即在同一个临床试验中，不同个体可能有不同的终点，通常是描述性的探索性终点。例如，在医疗实践中，对于重症患者，医生可能根据每个患者的病理生理学等特征，为每个患者制定个性化的治疗和护理目标。构建个体化终点的过程应该是标准化的，结果评估的标准应该在不同的中心和患者之间保持一致。⑤采用不同方式收集相同临床结局评估的测量结果，例如通过电子设备、纸质、访谈的方式。若临床结局评估用于关键试验的主要终点，应注意评估不同方式收集的测量结果是否具有一致性和可解释性。

#### 4.4 其他考虑

为解释临床结局评估终点的结果，应设置适当的阈值

(如分数变化的范围),以体现目标人群中具有临床意义的个体水平的变化,而不仅是具有统计学的显著性。这一阈值的大小需要基于已有证据加以科学论证。此外,临床结局评估终点的评估时机和频率、伴发事件的处理、缺失数据及多重性问题的处理等方面均需要在临床试验设计时予以考量。若临床结局评估用于关键试验的主要终点,临床结局评估的关键要素应在试验方案中预先明确定义,包括概念、工具、收集方式、计量方式、终点类型和有临床意义的阈值等。

临床结局评估的度量性能包括其信度、内容/结构效度以及检测变化的能力,对于重新开发或调整已建立的临床结局评估都很重要,尤其对于临床结局评估用于主要终点或共同主要终点的情况。探索性研究是检查临床结局评估工具度量性能的最佳时机,从而更好地选择和/或完善临床结局评估工具,以便将其带入关键试验。

#### 5.在安全性监测中纳入患者体验数据

药物的安全性风险是患者选择药物时考虑的重要因素之一。通过前期收集患者体验数据的结果,可以了解患者对于特定不良反应的看法和耐受程度,在临床试验设计中重点收集患者关注、耐受度较差从而影响其依从性的事件,尤其对于毒性较大、用药疗程长的药物。在适当的场景下,也可使用临床结局评估对试验药物的安全性和耐受性进行

评价。例如，在评价治疗慢性肾病贫血药物的安全性风险时，纳入主要心血管不良事件（心血管死亡、心肌梗死和卒中）作为安全性终点。关注症状性不良事件的评估（如恶心、疼痛等），可以选择 PRO 测量，以直接反映患者的感受。例如，使用 SF-36 健康调查量表、流调中心用抑郁自评量表（center for epidemiologic studies depression scale, CES-D）等评估接受抗 HIV 感染联合治疗患者的神经精神反应和睡眠情况等。

临床试验设计中应体现有效的风险管理，以保障受试者安全。尤其对于特殊人群和安全性风险较高的受试者，必要时考虑制定针对性的风险管理措施，包括完善必要的评估检查，在给药和随访过程中设置适当的监测项目与频率（或在必要时进行非计划监测），以及针对性的预防/处理方法和随访计划等。例如，肝肾功能损伤患者，可能需要调整试验药物的剂量，以及设置更严格的监测计划和停药标准。再比如，对于 HIV 感染患者，需要充分、动态评估其免疫功能等。

#### **四、 沟通交流**

为更好地开展以患者为中心的临床试验，在药物研发过程中，尤其是早期阶段，申办者应积极与审评机构就重大问题进行沟通交流。应关注以下要点：

##### **（一）患者经验和观点是否能够充分表达和采纳**

如果计划开展收集患者体验数据的研究并将研究结果纳入到临床试验设计的关键要素中，鼓励申办者与审评机构就研究如何设计、实施和分析等关键问题进行沟通，包括患者体验数据收集的对象、内容、研究方法等，以确保患者的声音能够充分表达和采纳，从而获得可靠、有意义和有代表性的数据。

## （二）关键临床试验主要终点应用临床结局评估的合理性与可行性

如果拟采用临床结局评估终点作为主要终点，申办者应尽早与审评机构讨论临床结局评估应用策略。通过前期收集的患者偏好信息和其他数据，或探索性阶段的临床结局评估初步评价结果，论证关键试验主要终点应用临床结局评估的合理性和可行性。鼓励申办者尽早向审评机构提供临床结局评估的关键信息，在关键临床试验开始前得到审评机构反馈，包括预期用途和试验终点的描述、临床结局评估工具、支持内容效度和其他度量性能的证据、临床结局评估的评分信息和评分解释等。

## （三）开发与验证临床结局评估

鼓励申办者与审评机构沟通以下关键问题：①临床结局评估是否适用于预期用途。应与审评机构充分沟通目标疾病的特征，说明计划使用临床结局评估的评估内容。②临床结局评估是否能够有效且可靠地评估与临床相关、对患

者重要的指标。应说明临床结局评估的预期应用场景，包括研究阶段、试验药物的预期获益和风险、目标人群、对照组选择、试验终点等。③临床结局评估数据是否能以一种准确、可解释的、不产生误导性（即定义明确）的方式呈现。应当向审评机构提供对临床结局评估度量性能的评估，包括证实临床结局评估的内容效度和结构效度、信度和检测变化的能力等。

## 五、 参考文献

[1] ICH. E8(R1) Guideline on General Considerations for Clinical Trials. (2021).

[2] ICH. E11 (R1) Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. (2017).

[3] ICH. E10 Choice of control group and related issues in clinical trials. (2000).

[4] FDA. Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders (Draft Guidance). (2022).

[5] FDA. Discussion Document for Patient-Focused Drug Development Public Workshop on Guidance 4. (2019).

[6] 国家药品监督管理局. 罕见疾病药物临床研发技术指

导原则（2021）。

[7] 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的指导原则（2022）。

[8] ICH. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics.(1993)

[9] FDA. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry. (2020).

[10] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases. (2020).

[11] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with HIV, Hepatitis B Virus, or Hepatitis C Virus Infections. (2020).

[12] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies. (2020).

[13] 国家药品监督管理局. 药物临床试验富集策略与设计指导原则（试行）（2020）。

[14] Kartolo A, Gyawali B. Should the control arms of randomized trials have an expiry date? [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022,19(7):425-426.

[15] 国家药品监督管理局. 抗 HIV 感染药物临床试验技



术指导原则（2021）。

[16] FDA. DDT COA #000005: Diary for Irritable Bowel Syndrome Symptoms – Constipation (DIBSS-C). (2021).

[17] 国家药监局药审中心.溃疡性结肠炎治疗药物临床试验技术指导原则（2021）

[18] FDA. Eosinophilic esophagitis: developing drugs for treatment guidance for industry. (2020).

[19] Iwashyna T. J. & Deane A. M. Individualizing endpoints in randomized clinical trials to better inform individual patient care: the TARGET proposal[J]. Crit Care, 2016, 20 (1):1-8.

[20] 张福杰,谢锋.患者报告结局在人类免疫缺陷病毒感染临床研究与实践中的应用进展[J].中华传染病杂志,2021,39(03):129-135.

[21] Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting[J]. N Engl J Med, 2010, 362(10): 865-869.

[22] Di Maio M., Basch E., Bryce J. & Perrone F. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments[J]. Nat Rev Clin Oncol,2016,13(5): 319-325.

[23] Dueck A. C. et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute’s Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-

CTCAE) [J]. JAMA Oncol, 2015,1(8):1051-1059.