国际人用药品注册技术协调会

ICH 协调指导原则

多区域临床试验计划与设计的一般原则

E17

终版

2017 年 11 月 16 日采纳

根据 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并已向监管机构征求意见。在进程的第 4 阶段，建议 ICH 区域的监管机构采纳最终草案。

E17

文件历史

编码	历史	日期
E17	在第2阶段，ICH代表大会成员批准。	2016年06月01日
E17	在第4阶段，ICH代表大会监管机构会员采纳（文件日期：2017年11月16日）	2017年11月16日

法律声明：*本文件受版权保护，在始终承认ICH版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进行改编、修改或翻译，必须采取合理措施来清晰地标明、界定或其他方式标记对本文件做了改变。应避免对本文件的改编、修改或翻译由ICH认可或发起的任何误导。*

本文件根据现有内容提供，不作任何保证。ICH或本文作者在任何情况下均不对使用本文件产生的索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，对第三方拥有版权的文件需获得版权所有人的复制许可。

ICH协调指导原则

多区域临床试验计划与设计的一般原则

E17

ICH共识指导原则

目录

1. 引言 1
1.1. 目的 1
1.2. 背景 1
1.3. 范围 2
1.4. 基本原则 2
2. MRCT计划与设计的一般性建议 3
2.1 策略相关问题 3
2.1.1 MRCT在药物研发中的价值 3
2.1.2 药品临床试验质量管理规范（GCP）要求与MRCT 6
2.1.3 与监管机构的科学咨询会 6
2.2 临床试验设计和方案相关问题 7
2.2.1 有关区域差异及其对有效性和安全性的潜在影响的预先考虑 7
2.2.3 确证性MRCT中使用剂量的选择 10
2.2.4 终点的选择 12
2.2.5 样本量计划 14
2.2.6 有效性与安全性信息的收集与处理 19

2.2.7 统计分析计划 20
2.2.8 对照的选择 24
2.2.9 合并用药的处理 26
3. 词汇表 27

1. 引言

1.1. 目的

随着药物研发日益全球化，不同区域和国家监管机构能够接受多区域临床试验（Multi-Regional Clinical Trials, MRCT）数据作为支持药物(医药产品)批准上市的主要证据来源已经变得很重要。本指导原则旨在说明MRCT计划与设计的一般原则，目的是提高MRCT在全球监管递交中的可接受度。本指导原则用于阐述研发计划以及确证性MRCT计划和设计特有的问题，并且应与其他ICH指导原则（包括E5、E6、E8、E9、E10和E18）一同使用。

1.2. 背景

在药物研发全球化的时代，开展一个全球性的药物研发项目可能具有挑战性，一方面是因为监管机构提出截然不同的、有时甚至相互冲突的要求。另一方面，监管机构在评价用于药物批准的MRCT数据时面临着越来越大的挑战。来自MRCT的数据通常会递交至多个监管机构，但这些机构事先并没有对研发项目形成统一的监管观点。虽然ICH E5指导原则已涵盖将一个区域的结果与另一个区域相互桥接的问题，但是目前尚无专门针对MRCT计划和设计的ICH指导原则。

根据本指导原则实施的MRCT可用于研究处理效应，包括对总人群进行安全性评价，以及研究内在和外在因素(在ICH E5指导原则中描述为种族因素)对处理效应的潜在影响。根据本指导原则合理设计和执行的MRCT，可以促进更有效的药物研发，并增加向不同区域的多个监管机构同步递交上市许可申请的可能性，从而使新

药能够及早在世界各地上市。另外，根据本指导原则实施的MRCT可提高科学认识，包括在同一个研究方案框架下处理效应在不同区域和不同人群间的差异，以及这种差异如何由内在和外在因素进行解释。

1.3. 范围

本指导原则中的MRCT是指按照单个方案在多个区域实施的临床试验。在此情况下，区域可能是指地理区域、国家或监管区域（参见第3节词汇表）。本指导原则主要针对MRCT，其数据用于提交至多个监管机构的药物批准（包括批准增加适应症、新剂型以及新给药方案）或满足上市后要求的研究。本指导原则的部分内容也可能与临床早期研发或后期研究相关。本指导原则主要涵盖包括生物制品在内的药物，尽管部分章节可能并不适用于所有的研发项目，例如药代动力学（PK）研究不适用于预防性疫苗剂量探索。

1.4. 基本原则

MRCT设计的基本原则见下文，后续章节将详细介绍这些原则。

1. 在药物研发项目中策略性地采用MRCT，并按照本指导原则合理设计并执行，可提高药物研发的效率。MRCT可在多个区域同步递交上市许可申请，支持监管决策，使新药能够及早在世界各地上市。尽管MRCT通常可作为计划在多个区域监管递交的新药研究首要选择，但应仔细考虑区域差异影响研究结果可解释性的可能性。
2. 应提前识别对药物研发项目有重要影响的内在和外在因素。在确证性MRCT设计前，可在探索阶段考察这些因素的潜在

影响。同时还应在确证性试验期间收集关于上述因素的信息，用于评估其对处理效应的影响。

3. MRCT是在假设处理效应对整个目标人群均适用，特别是纳入试验的区域的基础上设计的。区域样本量的策略性分配需要对该假设在多大程度上成立进行评价。
4. 基于已知的相似性，预先设定合并区域或亚群可有助于区域样本量的灵活分配，便于评价处理效应在各区域间的一致性，并支持监管决策。
5. 应计划一个用于假设检验和整体处理效应估计的主要分析方法，以便所有相关监管机构可以接受。应计划一种结构化的探索，以考察处理效应在各区域和亚群间的一致性。
6. 鉴于不同的区域实践，确保在所有区域按照ICH E6要求进行高质量的研究设计以及实施，对确保研究结果的可解释性至关重要。密切关注试验设计、研究者培训以及试验监查的质量，将有助于得到成功MRCT所需的一贯的高质量。
7. 鼓励申办者在MRCT计划阶段与监管机构进行有效沟通，目的是获得不同监管区域对全球研究设计方法的认可。

2. MRCT计划与设计的一般性建议

2.1 策略相关问题

2.1.1 MRCT在药物研发中的价值

长久以来，药物研发注重每个监管区域不同的监管策略。在这种背景下，在疾病和/或疾病状态罕见（例如，某种酶缺乏症）、或特殊（例如，老人、儿童）人群、或需要的受试者数量庞大（例如，

心血管预后研究、疫苗有效性研究）的情况下，MRCT成为一种在合理时间内招募到足够受试者的有效方法。近年来，全球化监管策略还用于更有效地计划和实施研究，以便于全球范围内的患者能够更快获得药物。

MRCT可用来考察一种处理对不同人群的适用性。基于不同区域的数据，可在单个方案中进一步对确认或怀疑影响药物反应的内在和/或外在因素进行评价。例如，药物代谢酶或药物作用分子靶点中基因多态性的遗传差异或不同分布对处理效应的影响，可以在包含各个区域具有不同内在因素的受试者的探索性和/或确证性MRCT中进行考察。在不同区域积累关于内在和外在因素对处理效应影响的知识，并进行全球经验共享，会促进在MRCT中纳入更多区域。

实施MRCT的主要原因是，基于所有区域受试者的数据评价整体处理效应。但是，内在和/或外在因素在不同区域对药物反应的影响可能会不同，因此在计划MRCT时应予以考虑。如果预期处理效应存在重大差异，则应评价现有数据，决定实施MRCT是否合适且可行。甚至在预期处理效应存在重大差异的情况下，经过慎重考虑，通过剔除部分区域或同一区域内的既定亚组，仍有可能实施MRCT。在被剔除区域研究疾病和/或药物时应考虑其他策略（参见ICH E5）。如果MRCT是作为桥接策略（基于ICH E5指导原则）的数据来源，则MRCT可提供比单区域试验更可靠的证据用于研究结果的外推。在某些情况下单区域研究可能更为合适，例如评价用于治疗或预防单个区域流行疾病的药物（如抗疟疾药物、针对当地流行病的疫

苗或针对特定区域菌株的抗生素）。

MRCT可推进药物全球同步研发，并减少各区域单独实施的临床研究数量，从而尽可能减少不必要的重复研究。尽管MRCT在计划阶段需要更多协调，并且可能增加启动时间，但其应用促进了各区域尽早批准，这为新药在世界范围内尽早问世提供途径，从而避免新药在部分区域上市明显滞后。

如图1实例所示，与各区域独立实施的本地研究相比，使用MRCT可以使不同区域的临床药物研发时间同步。图1还说明在药物研发项目的整体设计中使用MRCT，不仅在确证性阶段，在探索性阶段（如适用）也是一种可行的选择。提前识别相关的内在和外在因素，可以为计划确证性MRCT奠定良好的基础。

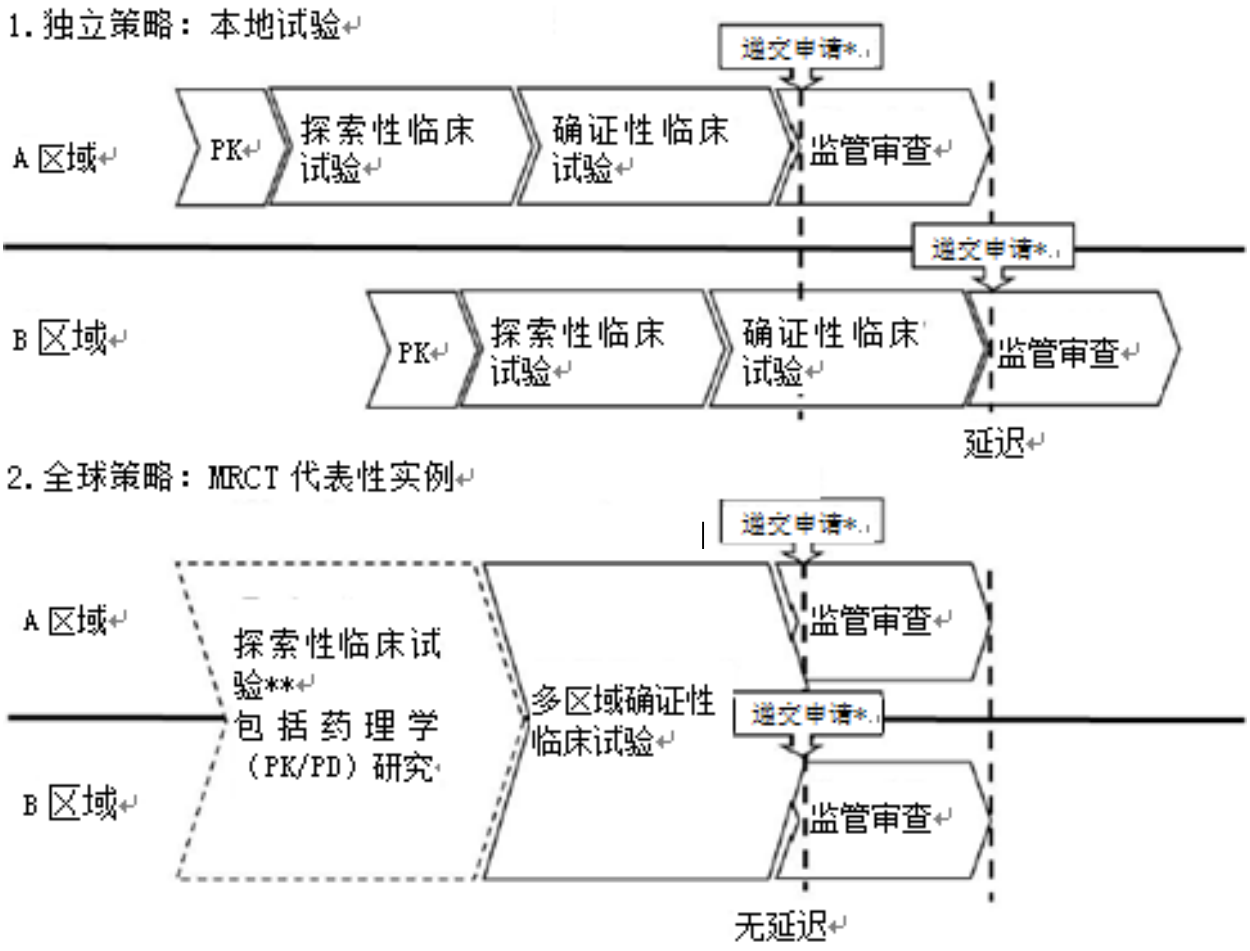


图1. 在独立和全球策略中，各区域用于药物递交和监管审查的临床药物研发工作流程说明

*: 上市许可申请/新药申请

**: 可能是平行单区域试验或MRCT

MRCT作为支持监管递交的单个关键试验可能是合理、有效的，此时应该设计成可以提供充分可靠证据的试验来支持获批。

综上所述，策略性地采用MRCT，并按照本指导原则合理设计并执行，可提高药物研发的效率，允许对不同人群的处理效应进行探索，并且能在多个区域同步递交上市许可申请，供监管机构进行决策。因此，一般来说，MRCT可作为计划在多个区域监管递交的新药研究首要选择。

2.1.2 药品临床试验质量管理规范（GCP）要求与MRCT

参与MRCT的所有研究中心应满足适用的质量、伦理及监管标准。尤其是，MRCT应在所有区域和研究中心按照ICH E6 GCP标准实施，包括试验中心应允许监管机构实施GCP核查。应预先制订并实施监查计划与其它质量检查，以便应对受试者权利、安全性和健康以及对研究结果可靠性的潜在风险。中心化和基于风险的监查尤其有助于MRCT监查并减小发生区域差异的影响，例如，在试验受试者保留或不良事件报告（ICH E6）方面的差异。申办者、试验管理团队以及参与的研究中心之间应进行及时准确的信息交流。

2.1.3 与监管机构的科学咨询会

鼓励MRCT申办者同相关监管机构召开科学咨询会。上述互动应在MRCT的计划阶段进行，讨论整体研发计划的监管要求以及MRCT数据用于支持上市许可的可接受性。在MRCT的计划阶段尽早进行

此类咨询会，以便考虑从监管机构处收集到的意见。申办者应准备试验方案及其他相关文件，其中包含监管机构提出的建议以及对该建议的考虑将是有益的。在各个阶段均可对影响试验方案制订的不同方面咨询监管机构。鼓励监管当局之间进行科学讨论，以便统一研究要求。

2.2 临床试验设计和方案相关问题

2.2.1 有关区域差异及其对有效性和安全性的潜在影响的预先考虑

在计划阶段，应仔细考虑区域差异、其能被内在和外在因素解释的程度以及影响研究结果的可能性，以确定MRCT在药物研发策略中可以发挥的作用。为便于考虑不同区域内在和外在因素的差异，建议研究者在MRCT的计划与设计阶段咨询各参加区域的研究者和专家代表。

应使用最新的相关数据来研究区域差异的潜在来源（如早期试验、既往同类药物研究经验）。如果使用历史数据，则应在科学和方法学的正确性方面以及当前治疗背景下，考虑历史数据是否仍然与区域差异相关。在计划和设计确证性MRCT前，可在探索性研究中考察这些差异的程度。

应在MRCT的计划阶段识别对药物研发项目有重要影响的内在和外在因素，并且应在确证性试验期间收集有关信息，以用于后期评估其对处理效应的影响。ICH E5指导原则描述了可能影响处理效应的内在和外在因素。在MRCT中，若识别出部分区域可能与整体试验结果存在处理效应差异时，应考虑以下重要因素。

1. 不同区域的疾病定义、诊断方法及对某些终点的理解可能各不相同。可通过精确定义入排标准以及研究步骤来减少这些差异。
2. 各区域的医疗实践及治疗方案可能存在差异。此类差异可能影响试验结果和/或对试验结果的解释。在各区域启动试验前，采用标准化的方案并对研究者和研究工作人员进行标准化培训，可减少这部分差异的影响。
3. 饮食、环境、文化、社会经济因素（例如，避孕药的使用，给药途径的偏好）、可获得的健康服务均可影响试验结果。这些因素也可能影响受试者招募、依从性及受试者保留，同时可能提示相关的缓解策略。
4. 受试者对不同药物的反应或多或少受内在因素敏感性的影响，从而导致区域间差异。例如，药物代谢或受体敏感性（见ICH E5附录D）的遗传多态性，体重和年龄影响的药代动力学-药效动力学（PK-PD）特征和药物有效性和安全性。这不仅适用于试验药，还适用于对照和合并用药，这些都应该在MRCT的计划阶段予以考虑。

尽管在不同区域，处理效应对内在和/或外在因素的敏感性有所不同，但不应因此而排除应用MRCT。通常，适当的试验设计和良好地实行MRCT可缓解上述因素导致的变异程度。还可以考虑并按需向特定区域提供额外支持（例如，物流、基础设施、实验室）或更多的缓解策略，以减少变异。需要注意的是，应考虑缓解程度是否会影响研究结果的类推性。

即使采取上述缓解策略，区域差异可能仍然存在，而且这些差异通常是由潜在的内在和外在因素所致。从这个意义上说，区域因素是提示其它（通常是未知或非预期）因素导致区域间处理效应存在差异的一个指标。因此，通常按照区域因素对MRCT进行分层（参见第2.2.5节）。图2说明了疾病严重程度（图2a）或种族（图2b）等内在和/或外在因素如何显示为不同区域处理反应的差异。然而，这些因素可以解释各区域间的此类明显差异。在图2a中，处理反应随疾病严重程度的增加而增加，同时疾病严重程度因地而异。这种情况表现为处理反应中观察到的区域差异，而该差异可解释为区域间潜在因素（疾病严重程度）的分布差异。图2b说明了同一现象，其中处理反应的区域差异可解释为区域间种族分布差异。此类研究取决于合理的分层和不同区域样本量分配（参见第2.2.5节）。

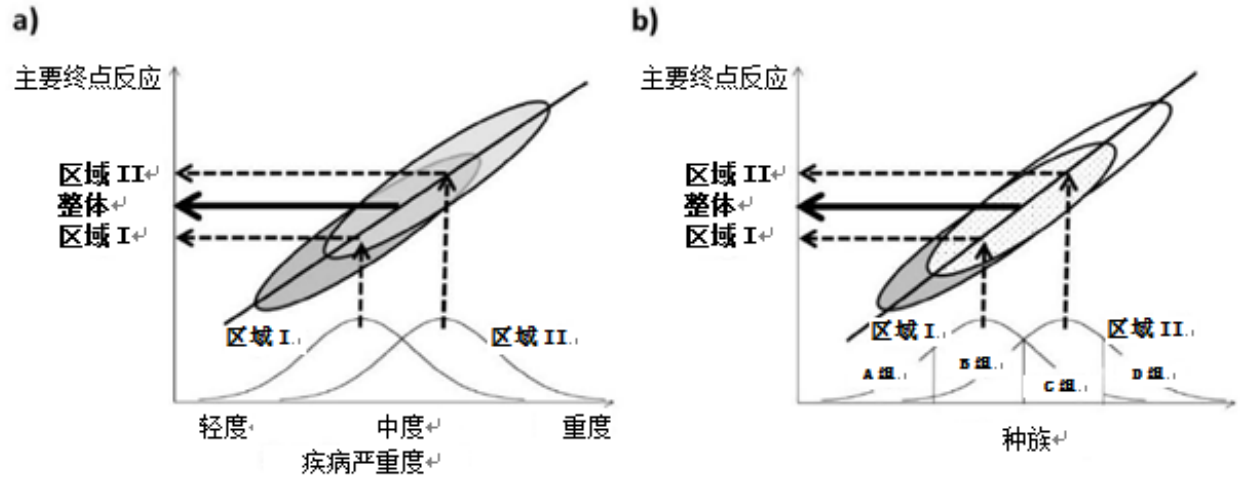


图2. 说明：主要终点由各区域的内在和外在因素调整；（2a）按疾病严重度划分，（2b）按种族划分。

2.2.2 受试者选择

在MRCT中，应慎重考虑受试者的选择，以便更好地了解并尽可能减少可能导致区域差异的潜在因素来源，并降低其对试验结果

的影响。应在方案中列出清晰具体且同时被各区域监管机构接受并实施的入排标准。

为统一受试者选择标准，应实施一致的疾病分类、诊断标准、风险人群定义，例如使用包含疾病定义的相关指南。当受试者的选择需要诊断工具（例如，生化检测、基因检测）时应明确说明，包括当地已验证工具和有资质实验室的使用程度。特别是基于主观标准（例如，采用类风湿关节炎症状量表）选择受试者时，各区域应采用相同方法（例如，已验证的症状量表和/或评分量表的相应译本）。即便如此，症状报告可能因地而异，而且可能导致纳入研究的受试者类型存在差异。在计划阶段应考虑这些方面，以便落实培训要求和采用其他策略，尽可能减轻其影响。

当采用已验证的成像仪器和生物标志测定等推荐工具选择受试者时，这些工具应在所有区域均适用或可用。成像方法以及样本采集、处理和贮藏的方法应按照要求在各区域做出明确规定并进行标准化。

2.2.3 确证性MRCT中使用剂量的选择

为识别可能影响剂量选择的区域差异，实施周密设计的早期研发项目非常重要，包括合适参数的PK和/或PK-PD研究。为了解种族因素对PK和/或PK-PD试验结果的影响，可在多个区域开展单区域试验，或在单个区域开展多种族试验，并从中获取试验数据。此外，如果有助于高效地收集这些数据并提高对PK-PD结果中区域差异的了解，则可考虑早期的MRCT。

如果预期尚未充分了解种族差异（参见ICH E5），则PK研究应

在与MRCT包含的区域内最相关的种族中进行。在已知有PK差异的亚群中进行充分的PK比较，将有助于确定是否需要在不同区域和/或亚群实施药效动力学研究与剂量-反应关系研究。

在早期研究中，鼓励收集入选受试者的遗传数据（例如，药物代谢酶的基因型），以考察遗传因素对PK和PD的影响。此类早期数据可在决定未来研究的给药方案时提供有用信息，其中特定基因型的受试者可能会被视为一个亚群。

采用包括群体PK方法和/或基于模型的方法（例如，暴露-反应关系模型）的剂量选择策略，可有助于识别不同人群中药物反应的重要影响因素，并为进一步的剂量-反应关系研究设定合适的剂量范围提供帮助。剂量-反应关系研究应涵盖较宽的剂量范围，而且通常纳入计划加入确证性MRCT的人群。但是，如果预期PK和/或PD以及剂量-反应关系中不存在预期的重要区域差异（例如，药物反应可能对内在和外在因素不敏感），则不必从所有计划纳入确证性MRCT的区域获得受试者的PK-PD或剂量-反应关系数据（参见ICH E5，附录D）。

剂量选择策略的可接受性应事先与相关监管机构进行讨论。如果预期存在实质性差异（例如，药物反应对内在和/或外在因素敏感），则可能需要进一步研究。其中可包括在某一特定种族人群或更广泛人群中的PK-PD或剂量-反应关系研究，这有助于进一步评估内在和外在因素对剂量-反应关系的影响。

确证性MRCT中的给药方案（基于来自上述研究的数据），原则上在所有参与的种族人群中均应相同。但是，如果早期试验数据显

示某个种族人群的剂量-反应和/或暴露-反应关系存在明显差异，可以采用不同的给药方案。前提是该给药方案预期在可接受安全范围内获得相似疗效并且在研究方案中经过科学论证。建议慎重计划采用不同剂量的评价策略，应具体情况具体分析并在分析计划中详细描述。

2.2.4 终点的选择

ICH E9中所述的终点选择和定义的一般原则均适用于MRCT。下文列举了在MRCT中尤为重要的方面。

主要终点

主要终点应与目标人群相关。在MRCT中，所有区域均应考虑此相关性，以及这些区域的各种药物、疾病和人群特征（参见第2.2.1节）。一个理想的临床试验终点应具有临床相关性，为医疗实践所公认（例如，监管机构指导原则或专业学会指南），并且对检测到预期处理效应具有足够的敏感性和特异性。对于MRCT，有效性或安全性的主要终点均应满足上述标准并且为所有相关监管机构所接受，以确保对MRCT成功或失败的解释能够在各区域和各监管机构间保持一致。对主要终点的一致意见确保了可以基于总人群的单个（主要）终点来确定总样本量和把握度，且需经监管机构同意。如果经过充分论证的科学或监管原因仍无法达成一致，应建立一个带有终点指标相关（亚）章节的方案，以满足监管机构的相应要求。在此情况下，由于不同监管机构是基于不同主要终点进行监管批准，因此在做相应的监管决策时无需进行多重性调整。

采用MRCT可能需要进一步考虑主要终点的定义。死亡率或其

它直接可测定的结果等终点无需解释，但其它终点可能需要进行精准和统一的定义（例如，无进展生存期）。在MRCT中，应特别注意在各区域可能产生不同理解和/或测量的终点指标。例如，住院治疗、心理测量量表、生活质量评估及疼痛量表。为保证能够恰当解读此类量表，在MRCT开始前应对量表进行验证，并论证其对所有相关区域的适用性。

MRCT的主要终点应在参与区域已有使用经验。当一个终点指标的既往采用经验仅存在于参与MRCT的一个或部分区域时，采用该终点作为主要终点需要就证据基础与监管机构进行讨论并达成一致。同时，在即将开展的试验中可增加关于一致认可的终点指标的临床相关性信息。

除终点指标选择与定义外，还应就主要终点的评价时间和评价方法与监管机构达成一致。

次要终点

鼓励试验尽可能使用统一的次要终点，以维持试验的可操作性并提高试验实施质量。但是在部分情况下，个别监管机构可能提出与其关注点和经验相关的不同次要终点。在这种情况下，所有次要终点均应在方案中进行描述，包括仅针对某一特定区域利益相关者（例如监管当局）选择的次要终点。在MRCT的计划阶段，尽可能精确地描述试验药在次要终点上的特定优势，以减少对多个终点进行多重性调整的需要（及影响），从而提高成功证明预期效果的几率，这样的做法符合申办者的利益。

其它考虑

尽管可能不需要对终点指标进行正式验证，但部分终点指标用于不同文化背景时，在理解上可能产生细微差异。例如，对某些不良事件的报告在部分区域可能比其他区域更敏感（频率更多或更少），导致报告模式因文化不同而出现差异，而非发生率的真正差异。在MRCT中采用这些变量作为终点时需谨慎。应在研究方案中说明并论证减少这一差异对数据收集和试验结果解读影响的方法。

只有一个或几个区域关注的终点指标可以考虑MRCT的区域性子试验。但是，应注意确保区域性子试验终点指标不妨碍主试验的实施。特别是在确定区域性子试验是否能够实施或是否需要一项单独试验时，应考虑这些额外负担对受试者与研究工作人员的影响，以及导致其他终点产生报告偏倚的可能性。

2.2.5 样本量计划

一般考虑

假设处理效应对整个目标人群均适用，特别是纳入试验的区域，则样本量的关键考虑是确保样本量足以评价整体处理效应。MRCT为评价该假设在多大程度上成立提供了特有的机会。MRCT通常在随机化和分析时按区域分层。可以评价各区域间处理效应的一致性，如果观察到临床相关差异，则应进一步研究并确定这些差异是否由内在或外在因素差异所致（参见第2.2.7节）。上述考虑应在MRCT的整体设计中反映出来，并将对样本量计划与区域分配产生影响。

总样本量

通常，MRCT的主要目的是评价MRCT所有区域所有受试者的平

均处理效应（估计和检验）。总样本量的确定是为了确保可达成主要目的。MRCT使用以下常用示例描述处理效应，包括发病率或死亡率的风险比，处理组间在平均血压水平（基线校正）的差异，以及发生有利或不良事件的相对风险。

ICH E9中针对临床试验样本量的确定所提出的一般原则，同样适用于MRCT。以下两种额外因素在MRCT中尤为重要:（1）与试验中所有区域均具有临床相关性的处理效应大小,（2）基于各区域合并数据的主要指标的预期变异度。上述因素可导致MRCT样本量较一个单区域试验有所增加。其增加程度将取决于特定疾病和药物作用机制，以及各区域内在和外在因素及其对药物反应的潜在影响。在相关人群中实施的试验药早期探索性试验数据可能影响样本量的确定。

区域样本量分配

MRCT应计划包括一项对各区域处理效应一致性的评价，其中一致性是指无临床相关差异。如果观察到各区域存在临床相关差异，则MRCT为进一步了解可解释这些差异的因素提供了一次独特的机会。区域分配应具有科学基础（而不是任意目标），应支持一致性评价，还应提供支持监管机构决策所需的信息。

区域样本量分配应考虑各区域疾病的患病情况，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因素，各区域上述因素的发生率，以及认为影响入组率的其它操作层面的考虑。一个平衡好上述考察因素的区域分配策略，将有助于确保及时完成入组，并达成MRCT的目的。

在MRCT中，目前尚无公认的或最佳样本量分配方法。目前使用的一些方法包括:

1. 按比例分配: 根据区域规模和疾病患病率，各区域按比例分配受试者。
2. 平均分配: 各区域分配相同数量的受试者
3. 效应保留: 基于保留整体处理效应的某个特定比例，将受试者分配到一个或多个区域。
4. 区域显著性: 分配足量受试者以达到各区域内的显著结果。
5. 固定最小数量: 对某个区域分配固定最小数量的受试者。

按比例分配有助于招募受试者，通过将受试者分配至疾病负担最重的区域，如无其他阻碍，通常会缩短完成入组所需的时间。缺点是部分区域受试者数量可能极少或者没有受试者，而其他区域则可能主导试验结果。对于预定的总样本量，平均分配的优点是可以使检验区域间处理效应差异的效能达到最优。该方法的缺点是招募进度可能慢到不可接受的程度，尤其是在疾病患病率或招募难易程度在MRCT各区域差异较大时。建议在按比例和平均分配间保持平衡，确保招募工作切实可行，并且能够及时完成，同时还可为在各区域内评价药物提供充足信息。

在试验中多个区域均要求保留一定比例整体处理效应时，效应保留的分配不切实际。各区域处理效应均达到显著性的分配法同样不切实际，因为该策略可能使样本量超出可行性，并且引起对实施MRCT概念的质疑。如果没有选择分配固定最小样本量的科学论证，不建议对各区域分配固定最小样本量。

实践中，样本量分配的慎重考虑将反映在科学性和操作性两个方面。例如，初始分配可能针对受疾病影响的人群，考虑疾病患病率和区域规模。该初始分配应该确保达到总样本量。随后，将对分配进行修改，减少各区域样本量中较大的不平衡，以便支持对各区域处理效应一致性的评价。该修改可能需要合并部分区域（如下所述），使样本量分配具有灵活性。此时也可以考虑经过科学论证的各区域最小样本量。例如，可以提出具有充分准确性和精确度的有意义的描述性总结（例如森林图）所需的最小样本量。

另外，可计划第一步使用平均分配法，然后在第二步进行修改，以更好地反映区域样本量、疾病患病率和试验操作情况。无论采用哪种策略，都必须注意确保不存在单个或多个区域样本量占主导地位，从而主导试验结果的情况。

需要注意的是，以上讨论的五种方法并不是详尽无遗的。未来可能会制订新的MRCT样本量分配法，因此鼓励针对该领域的创新。

合并区域与合并亚群

预先设定合并区域或亚群，可有助于区域样本量的灵活分配，便于评价处理效应在各区域间的一致性，并支持监管决策。有关合并区域和合并亚群的定义，参见第3节词汇表。对合并策略进行论证应基于已知影响处理反应的内在和外在因素的分布，研究疾病的分布和各区域上述因素的相似性。例如，将加拿大与美国合并为北美洲区域常常被认为合理，因为两国的医疗实践与合并用药使用情况均相似。如使用合并策略，应在研究方案与统计分析计划中进行详细说明。

正如前面所讨论的，区域因素往往是潜在的区分区域或人群差异的内在和外在因素的替代物。如果在试验设计阶段对这些因素有足够的了解，则可以根据这些因素确定亚群，再将这些新定义的亚群（而非区域）也纳入分层和分析中。合并亚群这一术语的正式定义是指，将一个区域的受试者子集与另外一个区域具有相似定义的受试者子集进行合并，这些受试者共同具有一个或一个以上对药物研发项目非常重要的内在或外在因素。

种族通常可跨越区域边界，并且可成为疾病或与处理反应相关的一个重要风险因素（示例请见第2.2.1节图2b）。合并MRCT中各区域的种族亚群，可为评估种族对处理效应的影响提供机会。例如，生活在北美和南美洲的西班牙裔，或生活在欧洲和北美洲的高加索人。也可考虑按照其他内在或外在因素进行跨区域合并（例如，基因型）。

样本量分配应考虑针对合并亚群间处理效应差异的计划分析，上述区域样本量分配原则也可适用于合并亚群。需要注意的是，应收集入选试验受试者的外在和内在因素信息，用于制订合并策略，以便监查招募策略并确保招募人群可以充分代表区域和亚群。

其它样本量考虑

影响样本量和样本量分配的因素应事先与管辖试验区域的不同监管机构达成一致意见。对于非劣效性或等效性试验，相关界值也需要与监管机构达成一致意见。如果在经过多方面努力后，经过详细描述的科学论证，仍然存在不同的监管要求，则样本量计算应考虑采用最严格的界值。

有些情况并不适合上述的样本量分配框架，且需要更多的灵活性。例如，在罕见病或传染病爆发研究中，各区域的疾病患病率可能大不相同，因此可能允许一个或多个区域主导研究，以便招募工作切实可行。在计划期间，应与监管机构讨论招募策略。

综上，相对于单区域或本地研究的样本量要求，MRCT总样本量可能增多的原因主要是由于多个区域人群的预期变异增加所致，而不应由过度严格或随意主观的区域样本量的要求所致。使用合理和预先规定的策略来合并区域和/或亚群，并结合经慎重考虑的样本量分配计划，可有助于实现MRCT的目的。

2.2.6 有效性与安全性信息的收集与处理

如ICH E6所述，遵守GCP对任何临床试验能达到它们设定的目的至关重要。对于MRCT这一点尤为重要，因为执行MRCT需要在不同的地理区域协调一致。在各参与区域中，有效性和安全性信息的收集与处理方法应标准化。同时，为了确保通过研究方案的标准化实施达到试验目的，在各区域启动试验前，对该区域的研究者与研究工作人员进行标准化的培训是至关重要的。

应按照ICH E2进行安全性报告。当各区域法规指定了不同要求（例如，快速报告的时间表与标准）时，安全性报告还应遵守当地法规要求。安全性报告的具体时间表应在方案中描述，且研究者应按照ICH E6和其它相关指导原则接受充分的培训。对于MRCT，重要安全性信息的处理应同时遵守所有当地法规和ICH E2A要求，且应始终及时向利益相关者（例如，研究者、伦理委员会）提供。

在持续时间长的MRCT中，如果已识别特别关注点（例如，严重

不良事件），和/或参与实施的MRCT区域太多（通常是III期确证性研究），则应考虑使用中心独立数据监查委员会（需纳入参与区域的代表以充分评价试验情况）。该委员会的作用是在保持正在进行的试验完整性的基础上，监查MRCT累积的有效性和/或安全性信息。如果试验计划有终点和/或事件的判定，则应考虑由一个单独的判定委员会集中评价。

对于基于实验室结果或影像评价的终点，通常建议使用中心实验室或集中对影像判定。如果使用多个实验室，则应在临床样本检测前，在实验室之间进行合适的方法学交叉验证。

为确保正确实施、完成试验且区域间结果报告无任何延迟，协调MRCT各中心启动尤为重要。为遵守ICH E6所述的质量管理，申办者应实行一套系统来管理MRCT的设计、实施、监督、记录、评价、报告及存档质量。在这方面，中心化和基于风险的监查有助于MRCT识别各区域和各研究中心在方案依从性方面的差异（例如，随访、研究用药依从性、不良事件报告和/或缺失数据程度方面的差异）。缓解方法应考虑区域差异。还可以考虑使用电子化的数据采集和报告，采用标准化方法实时收集所有区域的信息与数据（包括相关内在和外在因素）。如果将试验相关文件（例如，病历报告表）被翻译为当地语言，则应确保文件在不同语言间的一致性（例如，通过回译的方式）。如上所述，密切关注试验设计、研究者培训以及试验监查的质量，将有助于得到成功MRCT所需的一贯的高质量。

2.2.7 统计分析计划

ICH E9为计划和实施随机临床试验的统计分析提供了一般性

的统计学原则。下文描述了对MRCT尤为重要的分析计划内容。应设计分析策略使其能够对MRCT中代表的重要亚群或各区域进行定性和/或定量的风险/获益评估（ICH M4E）。

获取监管机构关于分析策略的意见

建议事先与参与MRCT的监管机构进行讨论，并取得其对于拟定分析策略的同意。标准做法是在研究方案的统计部分详细说明一个主要分析方法，并在试验启动前征得有关部门同意。如果在一项MRCT中，由于合理的科学或监管原因，导致主要分析策略的监管要求存在差异，则应在研究方案中记录符合不同要求而设计的分析策略。另外，如果多个监管机构均要求将统计分析计划作为单独文件，则应制订一个的综合不同监管要求的分析计划。在MRCT的处理分配揭盲前，应最终确定分析计划(如适用)以确保试验完整性。

主要分析

在一项MRCT的计划过程中，主要分析策略应仔细考虑以下几点，（1）目标人群，（2）主要关注的终点/变量，（3）多区域、多亚群的相关内在和外在因素，以及（4）描述处理效应的目标人群层面的效应量。对于大多数MRCT，主要分析对应的是对处理效应的假设检验以及估计，考虑的数据来自于试验中所有区域和亚群。

如果按照区域对随机化进行分层，则应采用适当的统计方法对主要分析进行区域校正。如果部分区域基于内在和/或外在因素进行合并，或者，在试验计划期间，根据分层目的定义合并亚群，则该合并应反映在分析中。

各区域和各亚群一致性的考察

统计分析策略应包括各区域和各亚群处理效应一致性的评价。因此，处理效应的一致性定义为不同区域或亚群中的处理效应无临床相关差异。该评价的各种分析方法（可能联合使用）包括但不限于，（1）描述性总结，（2）图示（如，森林图），（3）包括协变量校正分析在内的基于模型的估计，以及（4）区域与处理交互作用的检验。任何方法都有优点和局限性（例如，交互作用检验往往具有极低的效能），因此在分析计划过程中应慎重考虑。

如果观察到各区域处理效应存在临床相关差异，则应计划对这些差异进行结构化探索。该探索分析可按照以下步骤进行:

1. 对于预先已知在不同区域会产生差异和假设为预后或预测因子的因素，应该制订计划在分析模型中进行评价。可能作为预后因子的内在和外在因素包括疾病严重程度、种族、其它受试者特征（例如，吸烟状况、体重指数）、医疗实践/治疗方法（例如，临床实践使用的不同剂量的合并用药）或遗传因素（例如，药物代谢酶的基因多态性），这些均在疾病或治疗中经过充分证明，并在研究早期已提出。
2. 即使经过慎重计划，仍有可能出现非预期区域差异，因此，应采用事后分析进行进一步研究。首先考察疾病的已知预后因子，因为往往发现这些因素也同样可以预测处理效应的差异。如果发现一个预后因子在不同区域分布不同，则可能通过预后因子间的差异解释处理效应的明显区域差异。
3. 通过考察已知因素而无法解释的区域差异，可能需要进一步进行事后研究，以便识别导致差异的合理原因或更好地了解观察到的异质性。在部分情况下，可能需要包括其它临床试验数据在内的其它数据，或其它来源的支持性证据，来了解观察到的区域差异。

这些可能性均应在计划阶段予以慎重考虑。

计划的亚组分析

在MRCT中除对研究可能观察到的任何区域或合并亚群中的处理效应差异进行分析外，通常还将关注其它亚组分析，就如任何临床试验一样（例如，按性别和年龄研究不同处理效应的分析），并应予以计划。如果观察到整体处理效应存在亚组差异，那么探索这些亚组差异在各区域或合并区域间是否一致可能是有价值的。

综上，应对处理效应的一致性进行评价，以便为监管机构决策提供依据。区域、合并亚群，或亚组结果的可信度应考虑生物学上的合理性、内部一致性（例如，观察到的其它次要终点的区域差异的相似模式）和/或外部一致性（例如，同一种药物在其它临床试验中观察到的相似模式）、证据强度、临床相关性、以及统计学不确定性。上述考虑对一种可能结果的支持力度越大，该结果出错的可能性越小。一致性评价将获益于临床和统计学方面的综合考虑。

区域处理效应的估计

临床研究方案的统计分析部分应描述适当的统计方法，以估计和报告处理效应，并衡量各区域不确定性。该计划应包括确定样本量是否充足，以支持报告中各区域内或合并区域处理效应的稳健估计。如果一个区域的样本量太小，导致其处理效应的估计值可能不可靠时，应考虑采用其它方法，包括合并其它共性区域，或采用相应统计模型从其它区域或合并区域借取信息。在此情况下，协变量校正模型，作为一种解释说明内在和外在因素的方法，可能尤为重要。可以考虑使用整体效应估计值和单个区域估计值的加权平均（收缩估计值）的方法，特别是当区域样本量较小且离群值可能过度影响时。方法的选择应反映对内在/外在因素如何影响区域

估计值的理解，并且应基于适当的统计方法。应根据不同的模型假设，计划开展相应的敏感性分析。

试验质量对分析的影响

各区域试验实施的差异可能对分析阶段考察整体处理效应的效能，以及考察处理效应一致性的能力产生负面影响。影响试验质量的重要因素，如研究受试者的随访，应在各区域进行统一管理，并且尽早纠正试验期间识别的问题。

在MRCT实施过程中，试验监查与盲态数据审核可以发现需要对试验分析计划进行变更的各种问题。例如，在积累关于多区域人群基线特征的充足数据后（例如，内在和外在因素），MRCT可能需要对此进行更好的评估，以便对在试验计划期间慎重定义的区域或亚群合并策略进行变更。但是，此类变更应与相关监管机构进行论证讨论，然后采用可以保持试验完整性的方式实施。

2.2.8 对照的选择

对照组的选择应考虑到现有的标准疗法、支持试验设计的充分性证据，以及伦理方面。对照的选择应与相关监管机构进行讨论并征得其同意。MRCT中所有参与区域原则上应该采用相同的对照。由于MRCT设计的复杂性，下文将提到一些关键点，主要关注对照使用的实践和伦理问题:

- 对照的选择应在研究方案中基于科学性和其它相关信息（包括国际治疗指南）进行论证。
- 阳性对照原则上在所有区域的用法用量应相同。如果各区域批准的阳性对照给药方案不同，则应通过现有数据对拟

定的给药方案进行调整，调整理由应写入研究方案中。另外，在计划阶段就应考虑区域剂量差异对MRCT数据分析与评价的影响。

- 一般情况下，参与MRCT的各区域应采用相同剂型（例如，液体药物 vs 片剂）的阳性对照，以确保处理效应的一致性和数据的可解释性。如果溶出特征和生物利用度已非常明确并且不同剂型间差异可忽略不计，则可使用不同的剂型。
- 为确保阳性对照质量一致，建议所有参与区域采用同一来源。若MRCT中采用不同来源的阳性对照，应提供证明（例如，以检验报告或生产商关于生物等效性或溶出度研究报告的形式）以确保所有参与区域的对照质量相同。
- 建议所有参与区域统一采用最全面的产品信息。如果该产品信息与当地产品信息不同（例如，警告、不良反应的差异），则应在当地知情同意书中对此予以说明。
- 如果计划采用相同或相似药物类型的不同药物作为阳性对照，则应该在方案中提供科学证据。

上述考虑可能也适用于研究者基于当地标准疗法选择对照的情况。

理想情况下，MRCT中的阳性对照应已在所有参与区域获得批准。然而在MRCT中，可能出现阳性对照在某些区域还没被批准或无法使用，但在部分ICH区域已批准并且可用的情况。因此，应基于科学信息、治疗指南以及其它相关文件在方案中说明使用未批准

药物的依据（包括安全性考虑）。同时，还应在方案中说明未批准药物在该区域的研发状态（例如不计划研发、研发中、监管审评中）。也应考虑研究后治疗计划，包括继续使用未批准对照等情况，并在知情同意书中告知患者。

2.2.9 合并用药的处理

一般情况下，与试验药合并使用的药物在各区域间应尽可能相同，但由于医疗实践差异，实际使用的药物和/或剂量可能存在一定差异。如果预期不会对试验结果产生实质性影响，则可接受上述差异。临床试验方案中应规定允许和不允许使用的合并用药及剂量。

方案中合并用药可能作为治疗的重要组成部分。在已批准药物与试验药联合使用的情况下（例如，抗癌药物的联合治疗方案），通常所有区域均应采用相同给药方案。如果方案需要某区域使用未批准的合并用药，则应基于科学信息、治疗指南以及其它相关文件证明其合理性，其中可能包括合并用药已在至少一个ICH区域获得批准的文件。一般情况下，允许使用未批准的合并用药，但需与监管机构讨论使用此药物在相关区域试验的影响，并在方案中说明。需要对发生以下情况的区域提供合并用药，包括：无法获得此药物、只能获得不同规格和/或剂型的药物、无法确保此药物在试验期间连续供应。

应事先考虑可能影响药物反应的合并用药在用法用量上的区域差异，应在试验期间记录这些药物使用情况，包括剂量变化。以上考虑也可能适用于药物之外的合并治疗（例如，术后压力袜，医

疗器械）。

3. 词汇表

处理效应的一致性：

MRCT中不同区域或亚群中的处理效应无临床相关差异。

多区域临床试验，MRCT：

一项按照单个方案在一个以上区域实施的临床试验。

区域：

地理区域、国家或监管区域。

监管区域：

对于药物批准适用一套通用监管要求的多个国家所组成的区域（如欧盟）。

合并区域：

如果认为某些区域受试者的研究疾病和/或药物相关的内在因素和/或外在因素具有足够的相似性，则在计划阶段合并这些地理区域、国家或监管区域。

合并亚群：

将一个区域的受试者子集与另外一个区域具有相似定义的受试者子集进行合并，这些受试者需要具有一个或一个以上对药物研发项目非常重要的相同内在或外在因素。合并的亚群被认为是与种族相关的亚组，这在MRCT中尤为重要。