



国际人用药品注册技术协调会

ICH 协调指导原则

临床研究的一般考虑

E8 (R1)

草案

于 2019 年 5 月 8 日签署

目前正在征求公众意见

在 ICH 进程的第二阶段，根据国家或地区程序，ICH 专家工作组商定的共识性草案或指导原则，由 ICH 大会转交给 ICH 的地区监管机构，用于内部和外部征求意见。

E8 (R1)

文件历史

代码	历史	日期
E8 (R1)	由ICH大会成员在第2阶段签署并发表用于公众征求意见（2019年3月25日的文件）	2019年5月8日

法律声明：本指导原则受版权保护，在ICH版权已得到认可的情况下，除ICH标识外，可在公共许可的前提下使用、复制、引用、改编、调整、翻译或传播，在任何情形下需在文件中承认ICH版权。如需要修改或翻译，必须进行合理的处理，明确注明或以其他方式标注对原文或基于原文进行的更改。任何暗示ICH授权或支持对原版文件的改写、调整或翻译行为必须避免。

本文件按现有状态提供，不做任何形式的保证。任何情况下，ICH或原版文件作者不会对任何由使用本文件造成的索赔、伤害或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对版权归属第三方的文件，必须从该版权持有者处获得复制许可。

ICH 协调指导原则

临床研究的一般考虑

E8 (R1)

目录

1	本文件的目的.....	5
2	一般原则	6
2.1	临床研究受试者的保护.....	6
2.2	临床研究设计、实施和分析的科学方法.....	6
2.3	研究设计中患者的参与.....	7
3	临床研究相关设计质量	7
3.1	临床研究的质量源于设计.....	7
3.2	关键质量因素	8
3.3	确定关键质量因素的方法.....	9
3.3.1	建立支持开放式对话的文化	9
3.3.2	关注对研究关键的活动	9
3.3.3	鼓励利益相关者参与到研究设计.....	10
3.3.4	确认关键质量因素.....	10
4	药物研发研发的计划	10
4.1	非临床研究.....	11
4.2	药物的质量和处方	11
4.3	临床研究.....	12
4.3.1	临床药理(通常称为 1 期).....	12
4.3.2	探索性和确证性研究(通常称为 2 期或 3 期).....	13
4.3.3	批准后研究(通常称为 4 期).....	14

4.3.4	追加研发.....	14
4.3.5	特殊人群考虑.....	14
4.4	可行性.....	15
5	临床研究设计要素.....	16
5.1	研究设计.....	16
5.1.1	研究人群.....	16
5.1.2	干预.....	17
5.1.3	对照组.....	17
5.1.4	反应变量.....	19
5.1.5	减少或评估偏倚的方法.....	19
5.1.6	统计分析.....	20
5.2	研究数据.....	21
6	实施和报告.....	23
6.1	研究实施.....	23
6.1.1	方案遵守.....	23
6.1.2	培训.....	23
6.1.3	数据管理.....	23
6.1.4	访问中期数据.....	23
6.2	受试者安全.....	23
6.2.1	安全性监测.....	24
6.2.2	中止标准.....	24
6.2.3	数据监测委员会.....	24
6.3	研究报告.....	24
7	确定关键质量因素的考虑.....	25
附录 1:	研究类型.....	27
附录 2:	ICH E 系列指导原则.....	29
附录 3:	关键质量因素的示例.....	30

临床研究的一般考虑

1 本文件的目

实施医学干预的临床研究是为了获得信息，这些信息最终可使患者获得安全有效的药物，对患者产生有意义的影响，同时应保护研究的受试者。本指导原则聚焦在临床研究设计中质量的考量，考虑用于支持监管机构和其他卫生政策决策的临床研究设计和数据来源的多样性。

ICH 文件“临床研究的一般考虑”的目的在于：

1. 阐述在临床研究的设计和实施的，有助于使监管机构接受数据和结果的国际上普遍接受的原则和惯例。
2. 提供在整个产品生命周期中的临床研究设计和实施中如何考虑质量的指导，包括在研究计划期间确定研究关键质量因素，以及在研究实施过程中对这些因素的风险管理。
3. 概述在产品的生命周期中进行的临床研究的种类，并阐述这些研究中哪些方面支持确定关键质量因素，这些质量因素对于保证研究受试者的保护、数据的完整性、结果的可靠性及达到研究目的的能力是至关重要的。
4. 提供了 ICH 有效性相关指导原则，以便于使用者查阅（附件 2 和 3）。

本文件的第 2 部分阐述了临床研究设计的一般原则，第 3 部分中阐述了临床研究相关质量设计。第 4 部分广泛地概述了临床研发项目的计划、研究的种类及在项目的不同节点关键的研究目的，及从申办者、研究者、监管机构和患者的角度来看的研究可行性问题。第 5 部分阐述了构成研究设计的要素。第 6 部分阐述了研究的实施、对受试者安全性的保证及研究的报告。第 7 部分提供了对确定研究中关键质量因素的一般讨论。

就本文件而言，临床研究是指产品生命周期的任何阶段在人体进行的药物的研究。术语“药物”应被视为与“医药产品”同义，包括疫苗和生物制品。术语“药物获批”指获得该药物的上市许可。

2 一般原则

2.1 临床研究受试者的保护

临床研究伦理准则的重要原则和包括特殊人群在内的受试者的保护，在其他 ICH 指导原则中有所阐述（ICH E6 临床试验管理规范、ICH E7 老年人群的临床试验、ICH E11 儿童人群的临床试验和 ICH E18 基因组取样）。

这些原则源于赫尔辛基宣言，在所有人体临床研究中必须遵循这一原则。机构审查委员会/独立伦理委员会、研究者及申办者共同承担保护研究受试者的责任。

应根据适用的法规和法律要求保护可识别受试者的信息的机密性。

在开始临床研究之前，应有足够的信息保证计划在人体内进行研究的药物是安全的。当有新的临床和非临床数据时，应由有资格的专家审查和评估，以评估对研究受试者安全性的潜在影响。应将新的知识纳入考虑，并对正在进行和将要进行的研究根据需要适当调整，以保护研究受试者。

2.2 临床研究设计、实施和分析的科学方法

应根据合理的科学原理设计，实施和分析临床研究，以达到其目的，并应对其进行适当的报告。临床研究的实质是提出重要问题并通过适当的研究回答它们。任何研究的主要目的都应是明确的并被清晰表述。

本文件认为临床研究的质量是适合目的的。临床研究的目的是产生可靠的信息，以回答关键问题并支持决策，同时保护研究受试者。因此所产生信息的质量应足以支持良好的决策。

临床研究中的质量源于设计，旨在确保通过将质量设计到研究方案和过程中来主动驱动研究的质量。这涉及使用前瞻性、多学科的方法来提高方案和过程设计的质量，以及对于如何实现这一目标的明确沟通。

在产品生命周期中，不同类型研究的实施具有不同的目的和设计。根据研究目的和该研究在整体研发计划中的位置，数据来源可能会有所不同。就本指导原则而言，研发计划被视为涵盖整个产品生命周期，包括非临床，临床和批准后研究（第四部分）。附件 1 提供了在药物研发的不同阶段根据目的进行的广泛的研究类型分类。

连续实施的研究背后的基本逻辑是，先前研究的结果应提示后续研究的计划。新出现的数据将频繁促进研发策略的修改。例如：确证性研究的结果可能表明需要进行额外的临床药理研究。

2.3 研究设计中患者的参与

在临床研究的设计、计划和实施过程中，接受患者和/或患者组织的建议，有助于确保获取来自所有角度的信息。可以让患者对药物研发的所有阶段提出看法。让患者参与研究设计的早期阶段可能会增加其对研究的信任，益于招募患者和提高患者依从性，应该在整個研究期间持续进行。患者还可提供与病情共存的观点，这有助于确定对患者有意义的终点，有助于选择合适的人群和研究持续时间，及使用正确的对照。这最终支持研发更适合患者需求的药物。

3 临床研究相关质量设计

质量源于设计的临床研究方法（第 3.1 节）涉及关注关键质量因素，以确保对研究受试者的保护，形成可靠并有意义的结果，以及对这些因素的风险管理（第 3.2 节）。通过建立适当的框架来确定和审查关键质量因素（第 3.3 节），可以支持这种方法。

3.1 临床研究的质量源于设计

质量是临床研究的设计、计划、实施和分析的主要考虑因素，也是临床研发项目的必要组成部分。通过前瞻性关注研究方案、程序和相关实施计划所有组成部分的设计，可以显著提高临床研究以可靠的方式回答所研究问题的可能性，并对决策者和患者有意义，同时防止重大错误的发生。

质量应基于良好的设计和实施，而不是过度依赖追溯性文件检查、监督、审计或核查。这些活动是质量保证流程的重要组成部分，但不足以确保临床研究的质量。

良好的临床研究计划和实施源于对临床研究的既定原则的关注，其中包括保护研究受试者的权利、安全性和福祉以及科学的标准，例如：

- 需要明确预先确定的研究目的，以解决主要的科学问题；
- 选择具有正在研究的疾病、状况或分子/基因谱的合适的受试者；
- 使用最小化偏倚的方法，例如：随机化、盲法或遮蔽、和/或控制混杂；

- 终点是明确且可测量的，评估这些终点的方法是准确、可以最少的报告或测量偏倚来实施的。

实施标准也很重要，例如：确保清楚地了解研究的可行性，选择适宜的研究中心，确保专业分析和测试的设施及程序的质量以及保证数据完整性的流程。

3.2 关键质量因素

应为每项研究确定与保证研究质量相关的一系列基本因素。应对那些影响研究质量的重要因素给予重视。这些对质量至关重要的因素是一个研究的属性，其完整性是研究受试者的保护，研究结果的可靠性和可解释性，以及基于研究结果做出的决策的基础。这些质量因素被认为是至关重要的，因为如果它们的完整性破坏于设计或实施的差错，决策的可靠性或原则也将受到破坏。

临床研究的设计应反映药物的知识和经验状态；治疗、诊断或预防的病症；潜在的生物学机制（包括病症和治疗）；以及药物所针对的人群。随着研究的进展，知识随之增加，对药物安全性和有效性的不确定性随之降低。

这种知识状态对适用于临床研究的许可，监督和实施的监管和伦理控制有明显的影响。因此，在处于设计或检查研究的研发阶段时，对药物的知识将有助于确定关键质量因素和管理它们的控制流程。

申办者和其他将质量设计进临床研究的各方应确定关键质量因素。确定这些因素后，重要的是确定威胁其完整性的风险，这些风险发生的可能性和影响，并决定风险是可以接受或者应被减轻。在确定应减轻风险的情况下，应制定必要的控制流程并进行沟通，并采取必要措施来降低风险。风险这一术语此处适用于一般风险管理方法学的情况，用于一个研究的所有因素。

积极沟通关键质量因素和风险降低行动，将有助于申办者和研究中心对优先级和资源分配的理解。主动支持（例如：对所有相关研究中心工作人员的广泛培训以及方案或在病例报告表中的记载）将加强研究方案、程序以及相关实施计划和流程设计的正确实操。

完善一个行动的各个方面是很难实现的，或者只能通过使用与获得的利益不成比例的资源来实现。在设计研究时，应优先确定对研究至关重要的质量因素，研究程序应与研究中固有的风险及所收集信息的重要性成比例。关键质量因素应该是明确的，

且不应被次要问题所混淆（例如：与适当的研究受试者保护和/或主要研究目的无关的大量的次要目的或流程/数据收集）。

3.3 确定关键质量因素的方法

以质量方法来设计研究的一个关键方面是询问研究所提出的目的是否清晰明确；该研究设计可否解决其提出的需求；这些需求对患者是否有意义；以及研究假设是否具体、及时和科学有效。该方法应考虑所选设计和数据来源是否能够很好且最有效地实现这些目的。研究设计应在实施上可行，并避免不必要的复杂性和不必要的数据收集。在研究设计过程的早期听取患者的建议有助于确定这些因素，可能导致更少的方案修改。方案和病例报告表/数据的收集方法应使研究能够按照设计实施。

包含下列因素的方法将有利于确定关键质量因素：

3.3.1 建立支持开放式对话的文化

创造一种重视和激励批判性思维和对质量的开放式对话的文化，这种文化不仅仅依赖于工具和清单。

选择符合主动设计的质量指标和绩效指标。针对设计，选择与积极的方法一致的质量检测和性能指标。例如：过分强调最小化首次患者入组的时间，可能导致识别并防止重要错误上花的时间太少，这些需要特别关注。

鼓励对确定何为特定研究或研发计划中的关键质量因素进行积极的对话，并在必要时研发确保质量的创新方法。

不鼓励不灵活的“一刀切”方法，该方法不利于在某个研究中建立具体的策略和行动以有效且高效地支持该研究的质量。

以透明的方式收集和综合分析证据，承认存在并已知的数据的差距和冲突，并预测可能出现的这种差距或冲突。

3.3.2 关注对研究关键的活动

重点关注对患者而言研究结果的可靠性且有意义，以及对研究受试者的安全和伦理准则至关重要的活动。考虑是否可以从研究中去掉不必要的活动，以简化执行，提高研究效率，并将资源用于关键领域。

严格评估研究设计，以验证计划的活动和选择收集的数据是必不可少的。

部署资源以识别和防止或控制重要的错误。

3.3.3 鼓励利益相关者参与到研究设计

临床研究设计最好具有来自广泛的利益相关者的信息输入，包括患者和治疗医生。它应该公开接受来自外部以及申办者组织内部的专家和利益相关者的挑战。

可通过成功结束的研究的直接参与人员（例如：临床研究人员、研究协调员和其他中心工作人员以及患者/患者组织），了解将质量引入研究的过程。临床研究者和潜在的研究受试者对下列问题具有有价值的见解，包括招募符合方案资格标准的受试者的可行性，安排的研究访视和程序是否过于繁重而可能导致早期脱落，以及研究终点和研究设置与目标患者人群的一般相关性（见 4.4 节）。他们还可在目标患者人群中的伦理问题、文化、地区、人口统计学和亚组的背景下提供对治疗价值的见解。

当一项研究具有被认为影响质量的新的关键要素（例如：确定患者人群、程序或终点）时，也应考虑尽早与监管机构沟通。

3.3.4 确认关键质量因素

以积累的经验 and 知识为基础，定期审查关键质量因素，以确定是否需要调整风险控制机制，因为一旦研究开始，可能会出现新的或未预测到的问题。

在研究期间要特别关注设计，旨在包括调整和/或临时决策点的研究。这些将需要对关键质量因素和风险管理进行主动计划和持续的审查及调整。

4 药物研发的计划

本部分提供了在计划药物研发项目时要考虑的一般原则。有效的药物研发通常需要在整个研发过程中与监管机构进行适当的计划内的沟通，包括计划早期以及后期研究，包括批准后研究。这对于确保研究设计符合区域性监管要求的多地区研究尤为重要。

一个药物研发计划描述一个产品从目标产品概况至批准后活动的研发活动的所有方面。该计划的准备通常是前瞻性的，并根据研发过程的进行和新信息的获取而更新。该计划通常包括剂型研发的特征描述，支持人体临床研究中的产品评估以及支持产品批准所需的非临床研究，支持相关患者人群中有效性和安全性数据的临床研究，特殊人群中的研究（如儿童人群），产品商业化的地区考虑因素（例如：健康技术评估）和批准后研究。

重要的是确保在药物的整个生命周期中获取并有意义地接受与药物的研发和评价有关的利益相关者的经验、观点、需求和优先事项。

随着药物研发项目的日益全球化，当在多个地区进行研究时，有必要考虑影响方案质量的影响因子(见 ICH E17 多区域临床试验)。鼓励尽早与监管机构接触，了解当地/区域的要求，将有助于将质量设计进研究方案。研究的结果通常会用于多个地区的注册递交，设计还应考虑研究结果与研究实施地区之外的其他地区的相关性。

临床研发方案还可能要求共同研发经验证的生物标志物、诊断检测或有助于安全有效使用药物的设备。

附件 1 列表概述了可能有助于研发项目的各种研究类型。

4.1 非临床研究

在拟定研发计划时，应提出该药物所需要的非临床信息。非临床信息应该包括毒理学、致癌性、药理学和药代动力学，以支持临床试验(例如,ICH 安全性(S)指南和 M3 非临床安全性研究)。决定所需非临床试验的重要考虑因素，以及与临床研究相关的时间安排，取决于药物的生理和毒理学特性。这些特性可包括药物的化学或分子特性(例如：小分子、生物/细胞/基因治疗、复杂药物和疫苗)；主要作用的药理基础(作用机制)；给药途径；吸收、分布、代谢和排泄(ADME)；对器官系统的生理影响；剂量/量效关系；半衰期；持续作用时间；和适应症。药物在特殊人群(如孕妇或哺乳期妇女、儿童、老年人)中的使用可能需要额外的毒理学评估。在进行人体研究之前，应该有足够的信息来支持选择初始人体剂量和安全的暴露时间，并对药物的生理和毒理效应进行初步评估。

4.2 药物的质量和处方

在计划药物研发项目时，药物的质量是一个重要的考虑因素，ICH 质量指导原则对此进行了说明。在从非临床研究过渡到临床研究的过程中，进入临床研发的产品处方的质量是非常重要的。处方应在药物研发计划中明确描述特征，包括生物利用度的信息。处方应适合药物研发的阶段。理想状况下，一种处方的供应将适合在一系列研究中进行一系列范围剂量的检测。在药物研发中，一种药物的不同处方需要被检测。通过生物等效性研究或其他方法建立的处方之间的联系，对于解释整个研发计划的临床研究结果非常重要。在预期有儿童参加的临床研究中(ICH E11)，研发适合年龄的处方是一个需要考虑的因素。

4.3 临床研究

临床药物研发，定义为在人体中研究药物，是建立在以前研究中积累的知识基础上进行的。虽然临床药物研发通常被描述为由四个时间阶段(1期-4期)组成，应明确，阶段概念是一种描述，而不是一组要求。研究可更好地按其他设计因素分类，例如研究目的(见附件1和第5部分)。同样，时间阶段并不意味着研究必须按照固定顺序进行。药物研发理论上是一个符合逻辑、循序渐进的过程，在这个过程中，来自早期小型研究的信息被用来支持和计划随后更大规模、更明确的研究。为了有效研发新药，必须在研发的早期阶段确定研究药物的特征，并根据其概况计划合适的研发。

初期研究提供了短期安全性和耐受性的早期评估，并可为初步探索性研究选择合适的剂量范围和给药计划，提供所需的药效学和药代动力学信息。后续的确证性研究通常规模更大，时间更长，研究对象也更加多样化。剂量反应信息可在研发的任何阶段获得，从早期耐受性研究，到短期药效学研究，到大型有效性研究(ICH E4 剂量反应研究)。在整个研发过程中，新出现的数据可能提示需要进行更多的研究。

4.3.1 临床药理(通常称为1期)

临床研发始于人体药理学研究，包括一种研究新药在人体的初始使用。

根据药物特性和研发方案的目的，在这一研发阶段的研究可在健康志愿受试者或具有该病症或该疾病的特定患者群体中进行。

研究通常涉及以下的一个或多个方面：

4.3.1.1 初始安全性和耐受性评估

一种研究新药在人体中的初始和其后给药通常是确定人体对预期在以后的临床研究中使用的药物剂量范围的耐受性，也可确定可能出现的不良反应的性质。这类研究通常包括单次和多次给药。

4.3.1.2 药代动力学

药物的吸收、分布、代谢和排泄的特征确定在整个研发计划中都是持续进行的，但初步确定这些特征通常是1期研究的目标。药代动力学研究对于评估药物的清除，预测母体药物或代谢物可能的聚积，以及潜在的药物间相互作用等方面尤为重要。一些药代动力学研究通常在以后的各期研究中进行，以回答针对性更强的问题。对于许多口服药物，尤其是控释药物，研究食物对生物利用度的影响是很重要的。亚人群组的药代动力学信息也应考虑在研究范围之内，例如：有代谢功能障碍(肝或肾损害)的患

者、老年人、儿童和人种亚组(ICH E5 人种因素在国外临床数据可接受性中的作用, E7, E11)。

如果药物代谢研究资料、非临床研究结果或相似药物的信息提示有药物间相互作用的可能, 高度建议在临床研究阶段进行药物间相互作用的研究, 并需要在药品标签中告知安全使用说明, 尤其是经常合并使用的药物。对那些已知能改变其他药物吸收或代谢的药物或自身代谢或分泌会受其他药物影响的药物尤为重要。药物间相互作用的研究一般在临床研究的后期进行, 但是在动物、体外代谢中的潜在相互作用的研究需要在研究早期进行。

4.3.1.3 药效学& 药物活性的早期测定

根据药物和研究终点, 药效学研究和血药浓度-效应研究(PK/PD 研究)可以在健康志愿者或有目标疾病的患者中进行。若有适宜的测量方法, 药效学数据可以提供药物活性与潜在疗效的早期评估资料, 并且可以指导后续研究的给药剂量和给药方案。

对药物活性及潜在治疗益处的初步研究可以作为次要目的在 1 期进行。这类研究通常在后续各期进行, 但如果药物在患者体内短期暴露即可较易测定其活性, 在 1 期进行该类研究也是适宜的。

4.3.2 探索性和确证性研究(通常称为 2 期或 3 期)

探索性研究(2 期)支持在特定人群中对进行概念性临床验证, 这些人群中有药物所针对的病症或疾病。如果数据是有利的, 则开展进一步的临床评估, 以确认早期发现。这些评估的目的可能是为后续研究改善有效剂量和治疗方案(包括伴随用药), 改善目标人群的定义, 为药物提供更可靠的安全性概要, 并可能包括为进一步研究评估潜在的研究终点。初始的疗效探索性研究可采用多种研究设计, 包括同期对照、自身对照和确定剂量-效应关系。其他研究可能包括对早期或中期结果数据建模, 以预测临床结果, 从而为后续更大规模确证性研究的设计提供依据。

确证性研究(3 期)旨在确认早期阶段积累的原始证据, 这些证据证明药物对预期适应症和用药人群是安全有效的。这些研究目的在于为上市许可提供足够的证据, 并为完成药物使用指南和正式药品信息提供了完整信息。他们的目标是在有这种病症或疾病风险的更大规模人群中评估这种药物。这些受试者更准确地代表了一旦批准将接受药物治疗的患者群体, 并可能包括经常发生或潜在相关疾病(例如: 心血管疾病、糖尿病、肝和肾功能损害)的患者亚群, 以确定具有这些基线条件的患者安全有效使用药物的特征。

确证性研究可以进一步探索剂量-反应关系，或对更广泛人群、疾病的不同阶段，或合并用药进行研究。对于预计长期服用的药物，应进行药物延时暴露的试验(ICH E1 长期用药的临床安全性)。不管给药的时间长短，药物的作用时间通常会指导了解长期效果的需求，从而指导研究的随访时间。

确证性研究通常使用随机平行设计。在研究过程中随着数据的积累可能会使用复杂适应性或创新性设计来实现效率或者检验假设。

4.3.3 批准后研究(通常称为 4 期)

批准后研究是指药物批准后进行的研究。这类研究可能因多种原因进行，包括提供额外的有效性、安全性和使用的信息。例如：在某些情况下，一种药物可能基于可能预测临床结果的替代终点而获得批准。批准后，将进行研究以证明对临床终点的影响。可以对特殊人群，如儿童和老年人进行研究，以了解这些人群的药物效应。安全性研究可在获得上市许可后进行，以改善对潜在风险的了解。长期随访研究或已批准药品之间的比较研究可为医学界提供关于安全性和有效性的重要信息。批准后研究包括一系列设计和数据来源(见第 5 部分)。

4.3.4 追加研发

在获得最初的许可后，可以继续进行研究，以探索新适应症和改变适应症的研究、新给药方案、新给药途径、或其他患者人群的研究。如果是新剂量、新处方或合并用药研究，可能需要人体药理学研究。使用先前研究或批准后药物的临床使用经验的数据可能有助于此类项目。

4.3.5 特殊人群考虑

需要对普通人群中的一些群体进行具体研究，因为在药物研发过程中他们有独特的风险/获益考虑，或者因为与一般成人比较，预计他们需要调整给药剂量或给药方案。ICH E5 为评估影响药物疗效的不同种族因素提供了一个框架。可能需要非临床安全性研究来支持特殊人群的临床研究（例如：ICH S5 生殖毒性，S11 非临床儿童安全性和 M3）。以下是在研发计划中需要考虑的特殊人群的例子。

- 在孕妇中的研究

如果孕妇入组临床研究，或妇女在参加临床研究时怀孕，通常需要对妊娠、胎儿和儿童进行评估，并在临床研究报告中报告所有结果。这同样适用于包括孕妇在内的临床研究，这些研究旨在研究怀孕期间药物的使用。

- 在哺乳期妇女中的研究

如适宜且可行，应检测药物或其代谢产物在人乳中的分泌。如果哺乳期母亲被招募进入临床研究，应同时监测药物对其婴儿的影响。

- 在儿童中的研究

ICH E11 概述了儿童药物研发中的关键问题，以及对儿童进行安全、有效和符合伦理的研究的方法。

- 在老年人中的研究

ICH E7 概述了老年人药物研发中的关键问题，以及对老年人群进行安全、有效和符合伦理的研究的方法。

- 肝、肾损害人群的研究

肝和肾损害患者的药代动力学研究，对于评估药物代谢或排泄的潜在改变有重要的作用。

对于弱势人群，应特别关注与知情同意相关的伦理学考虑（见 ICH E6 和 E11）。

4.4 可行性

在药物研发过程中，应评估具体研究的可行性。一个成功研究的基础是一个既科学可靠又实施可行的方案。详细的可行性评估包括研究设计的考虑，以及从特定地理区域的实施角度考虑可能影响临床研发项目或研究成功结束的实施要素。

考虑与研究可行性相关的关键质量因素，可以为研究设计提供信息，并提高实施质量。可行性考虑包括但不限于具备临床研究经验的合格研究人员/中心人员的可及性；成功进行临床研究所需设备和设施的可及性；所需患者群体的可及性；招募足够数量（由研究的能力分析确定）的受试者的能力；伦理和监管方面的考虑因素，包括知情同意、父母/护理者同意和儿童研究的患者同意；以及区域标准治疗。

研究可行性的一个重要方面是了解潜在研究受试者，了解对可能影响其入组意愿或继续参与研究的意愿的方案要点（例如：研究程序的影响、研究目的/结果的意义）。研究对象的保留和退出治疗，受试者的随访是关键的影响质量的因素。不要低估根据积累的知识和临床研究的经验，与患者进行适当并早期的咨询，对研究可行

性、方案遵循，更重要的是药物批准与患者的相关性（或适用性）进行协商所具有的价值，这尤为重要。

5 临床研究设计要素

研究目的影响研究设计和数据源的选择，进而影响研究支持监管决策和临床实践的力度。本部分介绍了定义临床研究设计的重要元素。它旨在帮助确定实现研究目的和保护研究受试者所需的关键质量因素，同时提高研究设计的灵活性及研究行为的效率。本文件不可能讨论药物生命周期中包含的所有可能的研究类型。本文概述的要素将与目前临床研究中使用并可能会在未来研发的研究类型和数据源相关。

明确的目的将有助于确定研究设计，反过来，对设计具体化的过程可能有助于进一步明确目的。随着实际考虑和局限性的显现，可能需要修订目的。

5.1 研究设计

临床研究的基本设计要素包括人群、干预、对照组、反应变量、减少或评估偏倚的方法以及统计分析。研究方案将这些要素与研究目的、研究类型和数据源结合在一起（见第 5.2 节），并应在研究开始前最终确定（见 ICH E6）。

5.1.1 研究人群

应选择支持研究目的的研究人群，并通过研究的入组和排除标准进行定义。实际上，研究人群仅限于可参与的受试者和可获得同意的受试者（见 ICH E6）。招募工作应确保研究受试者反映研究的计划人群。如果研究目的包括获得某些亚组的信息，则应努力确保这些亚组的充分的代表性。

研究人群可能被狭窄界定，以减少异质性，并最大限度地提高研究对检测某种效应的敏感性。相反，它可以被更广泛地定义为更紧密地代表拟用药物的人群。一般而言，在研发项目早期进行的研究，当对药物的安全性知之甚少时，在研究人群的定义往往更为单一化，而在药物研发后期或批准后进行的研究往往更为多样化。例如：精准药物研究的招募可能针对具有特定表型或基因型的疾病患者的亚组，也可以是通过富集研究设计的特异性亚组。研究人群的选择将取决于研究目标，研究中成功招募和入组理想的人群的程度将影响达到研究目标的能力。

例如：临床实践的代表研究人群可能是在现有医疗保健系统内进行的实效性试验的目标。在这样的研究中，招募程序可能不同于其他类型的研究，因为入选和排除标准可能是根据现有的医疗记录进行评估。

由于研究目的、可行性或效率，可能存在人口单元不是个体而是一组受试者（称为集群）的情况。例如：一些疫苗研究利用集群随机化来衡量他们对群体的保护作用。集群单元的使用对多个设计元素和质量因素（例如：干预、分析、同意）具有影响。

通过获得一定的精确度或通过控制得出错误结论的概率（参见 ICH E9 临床试验统计原则），研究应计划具有足够数量的受试者以得到统计结论。为了确定药物的安全性，可能需要更大的数据库（参见 ICH E1）。

5.1.2 干预

各种研究之间的一个重要区别是，研究药物的选择和受试者的健康管理是否由该研究控制（适当考虑人类受试者保护和监管要求）还是仅在研究中可观察到。前一种情况称为干预性研究，后一种情况称为观察性研究。

干预性研究通常比观察性研究更能控制偏倚（见第 5.1.5 节）。研究目的，可行性，数据来源以及预期偏倚和不确定性等因素在干预性研究和观察性研究之间的选择是很重要的。观察性研究通常在批准之后进行。

干预性和观察性研究之间有不同程度的重叠。例如：实效性试验是两种类型的混合，因为干预是由研究控制的，但其健康管理的控制程度低于其他研究类型。

5.1.3 对照组

研究的药物疗效可能是与不接受药物治疗或与接受其他疗法治疗相比较的疗效。例如：可与安慰剂、非治疗、活性对照或不同剂量的研究药物进行比较。为了得出这些比较结果，通常需要一组未接受药物或接受其他治疗的受试者组的信息。该组称为对照组（参见 ICH E10）。对照组的选择可能受研究目的、伦理考虑和研究可行性的影响。

对照组数据来源可来自于研究的内部或外部。使用内部对照组时，研究中的所有受试者均采用相同的流程进行选择，同时通过相同的程序来获得数据，以达到研究中

观察到的受试者之间的唯一差异是受试者接受的治疗。使用外部对照组，受试者从外部来源中选择，对照组受试者可以在更早的时间（历史对照组）或在同一时间但在研究中的受试者以外的其他环境中接受治疗。

外部对照受试者在随访和研究结果的测量及其他数据因素方面可能与参与研究的受试者有所不同。此外，外部对照受试者在人口统计学和背景特征（例如：病史、并发疾病等）方面可能与研究受试者有所不同，可能反映出有所不同的受试者群体，在研究设计和分析中应考虑到这一点。

单个临床研究可能同时使用内部和外部对照受试者。例如：可以通过向内部对照组补充外部对照组的更多数据来促进研究的进行。

在某些情况下，受试者可以作为他们自己的对照，在不同的时间点接受研究药物和对照药物，而不是使用另一组对照受试者。干预性和非干预性研究都可以使用这种方法。这种方法的例子包括干预性研究的交叉设计和非干预性研究的病例交叉设计。

一些关键质量因素与对照组的选择和使用相关，包括研究目的、对照数据的可及性和质量、开展研究的可行性、伦理考虑，治疗 and 对照人群之间的可比性以及结局确证的可比性。

对于外部对照组的某些选择，可能无法获得受试者水平的数据，但如果外部来源可提供综合测量，则可以使用这些数据来形成与治疗受试者进行比较的基础，以估计和检验关于药物疗效的假设。然而，在这种情况下，治疗组之间的可比性，此关键质量因素不能通过调整受试者水平的协变量来得到。

当无法获得足以支持比较的对照数据时，可将研究中观察到的治疗反应与对照反应率的相关且合理的目标值进行比较（例如：肿瘤学中的肿瘤反应率；抗感染药物的治愈率）。即使在可获得可比较的对照数据的情况下，外部目标值仍可用于评估研究中观察到的反应率。

5.1.4 反应变量

反应变量是可能受药物影响的受试者水平的感兴趣的属性。反应变量可能涉及药代动力学、药效学、有效性、安全性或批准后药物的使用，包括符合风险最小化的措施。研究终点是选择用于评估药物效果的反应变量。

主要终点的选择对研究质量至关重要。主要终点应为能够提供与研究的主要目的直接相关的最具临床相关性和有说服力的证据的变量，同时要考虑到可行性（ICH E9）。次要变量是与主要目的相关的支持性测量或与次要目的相关的效应测量。终点的选择对于目标人群应该是有意义的并且应考虑到患者的观点。

每个研究终点的定义应该是具体的。具体性应包括研究终点是如何确定的，以及在受试者的药物治疗和随访过程中的时间点是如何确定的。用于确定研究终点的方法应具有足够的准确性、精确性、反应性（对变化的敏感性）、重现性、可靠性和有效性。

实效性试验可以利用来自医疗保健系统的现有数据来获得反应变量，而不是通过研究中特定数据的收集，类似于上述提到的医疗数据可用于选择研究人群（参见第 5.1.1 节）。

对药物的知识、临床背景和特定研究的目的都会影响应被收集的反应变量。例如：概念验证性研究可能采用短期替代终点而非客观的临床结果。临床结果将被用来确证大规模确证性研究中的临床上有意义的效果。在其他情况下，例如：在批准后的研究中，如果药物的安全性特征被明确确认，则安全性数据收集的范围可以根据研究目的进行调整。

5.1.5 减少或评估偏倚的方法

研究设计应提出可能破坏结果可靠性的偏倚来源。尽管不同类型的研究受到不同偏倚来源的影响，但本节说明的是更常见的来源。ICH E9 主要在干预性研究的背景下讨论控制和减少偏倚的原则。

在进行对照研究时，随机分配是确保试验组可比性的首选方法，从而将治疗分配中的偏倚可能性降至最低。

随机化可以解决随机化时两组之间的差异，但不能防止随机化后产生的差异。随机化后的事件（并发事件）也可能影响各组的可比性。例如：各组之间的随访模式可能存在差异，比如一组受试者因不良事件或缺乏疗效而退出研究。仔细考虑并发事件的潜在影响将有助于识别关键质量因素，如防止脱落，检索脱落数据以及定义脱落时的治疗效果。

隐藏治疗分配（盲法或掩蔽法）减少临床研究的实施和解释过程中有意识或无意识的偏倚的发生，这些偏倚可能影响治疗过程、监测、终点确定和受试者反应。研究受试者不知道治疗分配的研究称为单盲研究。当参与受试者治疗或临床评估的研究者和申办方工作人员也不知道治疗分配时，研究是双盲的。维持中期研究结果的保密性也有助于减少偏倚。

在开放研究（单臂或非盲对照）中，可通过对研究行为方面（如治疗分配、受试者管理、安全报告和反应变量确定）使用预先制定的决策规则来减少盲法缺失的后果。

观察性研究对偏倚的控制提出了独特的挑战。解决这些挑战通常需要多种设计要素，包括解决与（1）受试者选择相关的偏倚方法，（2）与选择治疗相关的预后因素的差异（混淆），以及（3）确定反应变量和其他重要的研究变量。

5.1.6 统计分析

研究的统计分析包括实现研究目标所必须的重要因素。研究方案应包括适用于目标和研究设计的统计方法部分（ICE E6 和 E9）。单独的统计分析计划可以用于提供研究执行过程中的必要细节。方案应在研究前完成，统计分析计划应在研究数据揭盲前完成，或在开放研究开始前完成。上述这些步骤将增加信心，即分析计划的重要方面并非基于研究中的数据积累或外部数据的使用不当（这两者都会对研究结果的可靠性

产生负面影响)。例如：随机临床试验中分析方法的选择在检查非盲研究数据后不应改变，外部对照受试者不应根据与治疗研究受试者进行比较分析时使用的结果进行选择。

应描述以实现有效性和安全性为研究目标的主要和次要终点的统计分析，以及任何中期分析和/或计划的设计调整（E9）。分析计划应描述对于假定药效的评估和测试的分析方法，提出治疗分组方法、反应变量的测量方法、分析人群，以及其他与适合于研究设计的计划分析策略相关的关键质量因素。该计划应提及对并发事件的处理，如治疗中断、使用救援药物、访视缺失和其他违反协议的情况。

统计分析计划应说明如何在特定研究设计和数据源背景下解决上述各种偏倚来源（见第 5.1.5 节）。

对于利用现有数据源而非主要数据收集的研究（见第 5.2 节），预先规范尤其重要，不仅应有用于研究计划的统计分析，还应有用于评估现有数据适用性的任何可行性分析。例如：对于具有外部对照的单臂干预性研究，在研究的介入行为之前，应指定具体的外部对照。应制定确保措施，即使设计研究之前对数据进行任何审查也不会威胁到研究的完整性。

应计划敏感性分析，以测试对主要分析做出的假设对研究结果的影响。例如：如果主要分析依赖于对数据缺失原因的特定假设，则应计划敏感性分析，以评估这些假设对研究结果的影响。观察性研究的例子可能是考虑额外的混杂因素。

5.2 研究数据

研究数据应可靠地包含进行、监测和分析研究所需的信息。研究数据可以通过各种方法获得，包括纸质和电子采集。使用技术（例如：数字健康工具）、电子健康记录数据库和患者登记处的数据可有助于研发新的研究药物或用于进一步评估已批准的药物。

研究数据可以大致分为两类：（1）专门为本研究生成的数据；（2）从本研究外部获得的数据。这两种类型之间的区别可能并不总是清晰的。例如：临床研究数据可以通过病例报告表、实验室检测和其他机制在预定的研究访问期间收集，同时也包括从现有医疗记录中获得的信息。在这种情况下，这两种数据源的数据构成了临床数据库。

术语“主要数据收集”是指使用确保足够质量水平的用于研究目的的数据。术语“次要数据使用”是指使用为其他目的而收集的数据，而不是仅为研究而收集的数据。请注意，次要数据本身可能在其获取过程中实施了仔细的质量控制程序，即使该程序设计时未考虑到本研究的目的。可用于临床研究的次要数据源示例包括国家死亡数据库、疾病和药物登记处、投诉数据以及常规医疗实践的医疗和行政记录。

使用次要数据时，应考虑可用数据的适用性。例如：当使用现有的电子健康记录数据确定研究终点而不是通过主要数据收集时，健康记录中有关结果的信息需要转换为研究终点。应考虑记录结果的敏感性、特异性和时间。在某些情况下，次要数据的使用可能不足以满足研究的所有方面，可能需要主要数据的补充。

在使用次要数据时，还有一些额外的注意事项。在次要数据使用中通常不存在测量和记录数据时隐藏的药物名称。缺乏关于病症或事件的确证信息并不一定意味着该症状不存在。例如：医疗记录中没有吸烟状态可能并不意味着患者不是吸烟者。事件与它们存在的现有数据源之间也可能存在延迟。

将数据标准用于研究数据的术语、存储、交换和访问，有助于提高数据的可靠性和对数据的正确解释。数据标准也有助于数据分析的简便性和正确性。国际数据标准适用于多种研究数据来源。应为新出现的研究数据源制定数据标准。

对于所有数据源，应确保执行个人数据保密性的程序。研究设计应明确解决个人数据的保护问题。应遵循与受试者数据隐私相关的当地规定。

6 实施和报告

6.1 研究实施

本指导原则中规定的原则和方法，包括质量源于设计的原则和方法，应提供临床研究的实施和报告所采取的方法，以及为确保关键质量因素的完整性而采取的控制措施的相称性。研究应根据本指南中所述的原则以及 ICH E6 和其他相关 ICH 指南（见附件 2 和附件 3）进行。

6.1.1 方案遵守

遵守研究方案是必要的，在研究的关键质量因素中，应考虑遵守多个方面。如果必须要修改方案，应在方案修订（ICH E6）中明确说明修改的理由。

6.1.2 培训

研究的利益相关者，如申办者、研究者、协调员和其他区域研究中心的工作人员；研究中心监查员；稽查员和数据监测委员会成员；以及第三方服务提供商（如中心实验室或读取中心人员），应在第一个研究对象注册前接受全面培训。在研究开展期间，应进行更新培训，以强化遵守研究程序的重要性，并解决在研究过程中观察到的与关键质量因素有关的问题。

6.1.3 数据管理

正如 ICH E6 中所讨论的，收集和管理研究数据的方式和时间线对总体研究质量至关重要。操作检查和统计监督可以在纠正措施可行的时候识别重要的数据质量问题。数据管理程序应考虑临床研究中使用的数据源的多样性（见第 5.2 节）。

6.1.4 访问中期数据

在进行研究期间不恰当地访问数据可能会损害研究的完整性。在含有计划的中期分析的研究中，应特别注意哪些人可以访问数据和结果。即使在没有中期分析计划的研究中，也应特别注意对数据的持续监测，以避免不适当的访问。

6.2 受试者安全

第 2.1 节描述了临床研究中伦理行为的重要标准和对受试者的保护。本节描述了在进行研究期间的安全性相关的考虑因素。

6.2.1 安全性监测

安全性监测的目的是保护研究对象和描述药物的安全特性。应明确规定识别、监测和报告安全问题的程序和系统，包括研究期间的报告时点。该方法应反映对于研究受试者的风险以及对于药物和研究人群的了解情况。已有向有关当局报告安全性数据和安全性报告内容的指导原则[ICH E2 药物警戒（A、B 和 D）和 ICH E6]。

6.2.2 中止标准

对于停止研究治疗但保留在研究中或完全退出研究，有必要制定明确的标准用以确保受试者受到保护。但如果可能的话，应考虑在保护受试者安全和权利的同时尽量减少关键数据损失的方法。

6.2.3 数据监测委员会

在许多临床研究中，安全性监测的一个重要组成部分是使用数据监测委员会（DMC）。DMC 在进行研究时监控累积的数据，以确定是否继续、修改或终止研究。

在项目计划期间，还可以评估是否需要一个外部安全监测委员会来监测研发项目研究中的安全性数据。如果个别研究或整个研发项目需要一个数据监测委员会，则应建立管理其实施的程序，尤其是在保持研究完整性的同时审查非盲数据（ICH E9）。

6.3 研究报告

临床研究报告应按照其他 ICH 指南中概述的方法进行充分的记录。ICH E3 特别侧重于干预性临床研究的报告格式。其他类型的研究（如观察性研究）应使用适合研究类型和报告信息的报告格式。

药物研发临床研究的透明度包括在可公开访问和识别的数据库上注册临床试验，以及公开公布临床试验结果。在观察性研究中采用这种做法也有助于提高透明度。通过加强临床研究、减少不必要的临床研究以及在临床实践中告知决策的方式来公开客观和无偏倚的信息，可以有益于公共卫生以及个体患者群体。

7 确定关键质量因素的考虑

如第 3 部分所述，在研究规划时，应通过前瞻性、跨职能部门的讨论和决策来确定对质量至关重要的因素。根据第 4 至 6 部分中介绍的概念，不同的因素对不同类型的研究至关重要。

在设计研究时，应考虑以下适用的方面，以支持识别关键质量因素：

- 在研究计划和设计过程中考虑所有利益相关者（包括患者）的参与。
- 作为先决条件的非临床研究以及适用的临床研究是完整的，并足以支持所设计的研究。
- 研究目标涉及了与特定研究在研发项目中的作用相适应的相关科学问题，同时考虑到有关产品的已积累知识。
- 当与选定的内部或外部对照组比较时，临床研究设计支持进行有意义的药物疗效比较。
- 采取适当措施保护受试者的权利、安全和福祉（知情同意程序、机构审查委员会/伦理委员会审查、研究者和临床研究中心培训、匿名等）。
- 进行可行性评估，以确保研究在实施上可行。
- 入选的受试者数量，研究持续时间和研究访视频率足以支持研究目标。
- 入组标准应反映研究目的，并在临床研究方案中有详细记录。
- 关于研究受试者的信息，可能对了解药物的收益/风险很重要（例如：年龄、体重、性别、合并症，伴随治疗），这些信息在设计方案中进行了详细说明，并在设计、实施和分析中进行了适当的捕获和纳入。
- 反应变量的选择和评估方法定义明确，并支持对药物疗效的评估。
- 临床研究程序包括尽量减少偏倚的适当措施（如随机分组，盲法）。

- 预先制定统计分析计划，并定义适用于研究终点和获益人群的分析方法。
- 确保关键研究数据的完整性的适宜系统和流程。
- 研究监测的范围和性质根据具体的研究设计和目标以及确保受试者安全的需要而进行调整。
- 评估是否需要数据监查委员会。

这些考虑并不详尽，可能不适用于所有研究。可能需要考虑其他方面以确定每个单独研究关键质量因素。

附录 1：研究类型

药物研发理论上是一个合乎逻辑、循序渐进的过程。在这个过程中，来自小型早期研究的信息被用来支持和计划随后更大规模、更明确的研究。在下表中，研究类型按目的分类。提供了不详尽的说明性示例。一种类型下出现的示例也可能出现在另一种类型下。

研究类型	研究目的	研究举例
非临床试验，以支持和补充临床研究	<ul style="list-style-type: none"> • 评估非临床PK⁴/PD⁵ • 评估毒性 • 评估发育毒性 • 评估致突变性，致癌性 • 评估免疫原性和交叉反应性 • 了解靶点和作用机制 	<ul style="list-style-type: none"> • AMES¹ 试验 • ADME² 研究 • 动物致癌性 • 作用机制在动物疾病模型中的研究 • 动物毒理学 • 动物PK/PD
人体药理学	<ul style="list-style-type: none"> • 评估耐受性和安全性 • 定义/描述临床PK和PD • 探索药物代谢和药物相互作用 • 估计活性、免疫原性 • 评估肾/肝耐受性 • 评估心脏毒性 	<ul style="list-style-type: none"> • 禁食/喂养条件下的BA/BE³ 研究 • 剂量耐受性研究 • 单次和多次递增剂量下PK和/或PD研究 • 药物相互作用研究 • QTc延长研究
探索性	<ul style="list-style-type: none"> • 探索目标适应症的用途 • 评估后续研究的剂量/给药方案 • 探索剂量反应/暴露反应关系 • 为确证性研究设计提供依据（例如：临床终点、患者报告的结果测量、效果改良剂、目标人群等） 	<ul style="list-style-type: none"> • 在定义明确的狭窄患者群体中进行相对较短时间的随机对照临床试验中使用替代终点或药理终点或临床测量。 • 剂量发现研究 • 生物标志物探索研究 • 验证患者报告结果的研究

确证性	<ul style="list-style-type: none"> •说明/确定疗效 •在更大，更具代表性的患者群体中建立安全性描述 •为利益/风险关系评价提供足够依据以支持注册 •建立剂量-反应/暴露 – 反应关系 •建立安全性概况并确认特定人群（如儿童，老年人）的疗效 	<ul style="list-style-type: none"> •以建立更大、更具代表性的患者群体的疗效的随机对照临床试验，通常采用临床终点，但也可使用替代终点或药理终点 •剂量 – 反应研究 •临床安全性研究 •研究死亡率/发病率结果 •特殊人群中的研究
批准后	<ul style="list-style-type: none"> •改进对药物在普通人群、特殊人群和/或环境中的获益/ 风险关系的认识 •确定较少见的不良反应 •改进剂量推荐 	<ul style="list-style-type: none"> •比较有效性研究 •长期随访研究 •额外终点研究 •大规模、简单的试验 •实效性试验 •药物经济学研究 •观察研究

¹ AMES: 致突变性试验

² ADME: 吸收、分布、代谢、排泄

³ BA 研究 -生物利用度是指活性成份或活性部分从药物中吸收并在作用部位起效的速率和程度

³ BE 研究 -生物等效性是指在适当设计的研究中，当以相同摩尔剂量在类似条件下给药时，药物等效物或药物替代物中的活性成份或活性部分在药物作用部位起效的速率和程度没有显著差异

⁴ 药代动力学

⁵ 药效学

附录2: ICH E 系列指导原则

ICH有效性指导原则是一套完整的指南，涵盖临床研究的设计、实施、分析和报告。ICH E8全面介绍了临床研发，临床研究中的质量设计，并将重点放在那些对研究质量至关重要的因素上。应以综合、整体的方式考虑和使用指导原则，而不是将一个或其他指导原则或小节单独孤立于其他指导原则。

E8: 临床试验的一般性考虑

设计和分析:

E4 剂量-反应研究

E9 临床试验的统计原则

E10 临床试验中对照组的选择

E17 多区域临床试验

实施和报告:

E3 临床研究报告

E6 药物临床试验管理规范

安全性报告:

E1 长期使用的药物的临床安全性

E2A - E2F 药物警戒性

E14 QT的临床评价

E19 安全性数据的收集

人群：

E5 种族因素

E7 老年人群的临床试验

E11 儿童人群的临床研究

E12 根据治疗类别进行临床评价

遗传学/基因组学：

E15 药物基因组学以及遗传药理学相关定义

E16 基因组生物标志物的资格认定

E18 基因组取样

*随着新的ICH指南的定稿或更新，该图表将会更新。

关键质量因素的示例	E1	E2A-E2F	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E14	E15	E16	E17	E18	
试验方案设计																		
资格标准						√	√	√	√		√	√	√	√		√		
随机化				√		√		√	√	√		√	√			√		
盲法/遮蔽						√		√	√	√								
对照组类型	√			√				√		√			√			√		
数据质量	√							√	√					√				
试验终点				√	√		√	√	√	√	√	√				√		
支持研究终点和数据完整性的程序					√	√		√	√	√	√	√				√		
研究产品 (IP) 处理和管理						√												
可行性																		
研究和研究中心的可行性																	√	√
入组									√		√		√					

第三方参与

申办者责任																		
授权						√												
合作						√												

*随着ICH指南的定稿或更新，此图表将会更新。