

附件 2

# 罕见疾病药物临床研究统计学指导原则

(征求意见稿)

2021 年 11 月

# 目 录

一、概述 .....	1
二、罕见疾病药物临床研究设计和分析 .....	2
(一) 一般考虑 .....	2
(二) 研究设计 .....	6
1. 序贯设计 .....	7
2. 应答适应性设计 .....	7
3. n-of-1 设计 .....	8
4. 适应性无缝设计 .....	9
5. 篮式设计 .....	10
6. 贝叶斯方法 .....	10
7. 单臂试验 .....	11
8. 真实世界研究 .....	13
(三) 样本量的确定 .....	13
(四) 统计分析 .....	14
1. 统计学模型的假设 .....	14
2. 统计分布 .....	15
3. 协变量 .....	15
4. 重复测量 .....	15
三、罕见疾病临床研究实施中的注意事项 .....	16
四、证据评价 .....	18
(一) 有效性和安全性证据评价 .....	18
(二) 获益风险评估 .....	21
五、与监管机构的沟通 .....	22
六、参考文献 .....	22
附录 1: 中英文对照表 .....	25

# 1 罕见疾病药物临床研究统计学指导原则

## 2 (征求意见稿)

### 3 一、概述

4 与常见疾病相比，罕见疾病具有以下特点：①大多数罕  
5 见疾病都是严重或危及生命的疾病，其中许多属于先天遗传  
6 性疾病且多始发于儿童期；②对于罕见疾病，通常流行病学  
7 和疾病自然史等数据有限，医疗信息不充分，缺乏公认的研究  
8 终点及评价方法；③患者群体小，开展临床研究的机会有限，  
9 药物研发经验较少；④疾病可能存在多种亚型，不同亚  
10 型患者的症状、体征、患病率及进展模式等可能各不相同，  
11 患者可能呈现较高的异质性；⑤适用于小样本研究的方法有  
12 限。因此，罕见疾病临床研究的实施和结果解释通常面临挑  
13 战，罕见疾病的临床用药普遍存在未被满足的需求。

14 鉴于罕见疾病的特点，在药物研发过程中，需要选择合  
15 适的设计和分析方法以确保研究质量和结果的可靠性。临床  
16 研究设计是决定研发成功与否的重要因素之一，良好的试验  
17 设计不仅有助于达到试验目的，同时能提高研究质量和研发

18 效率；合理的统计分析有助于结果的解释。本指导原则针对  
19 罕见疾病药物临床研究中的关键统计学问题进行阐述，旨在  
20 为申办者开展罕见疾病药物临床研究提供指导。本指导原则  
21 主要适用于以支持药品注册上市为目的的临床研究，也可供  
22 以非注册为目的的临床研究参考。

## 23 **二、罕见疾病药物临床研究设计和分析**

### 24 **(一) 一般考虑**

25 在临床研究设计阶段，申办者应根据研究目的确定合适  
26 的入排标准、研究终点、研究及治疗持续时间、数据收集频  
27 率等临床试验的关键要素，并确定研究的估计目标。

28 疾病自然史是指在没有干预患有该疾病个体的情况下  
29 该疾病所经历的过程，即从疾病发作到疾病消退或患者死亡  
30 之前的过程。自然史研究是一项旨在跟踪疾病过程的预先计  
31 划的观察性研究。其目的是确定与疾病的发展和结局相关的  
32 人口统计学、遗传、环境和其他因素（例如治疗方式、伴随  
33 用药），因此，疾病自然史数据是获得疾病诊断、进展、转化、  
34 结局等方面信息的重要方式，对相关药物开发和上市后使用

35 提供重要的定位和指导。基于罕见疾病的特点，疾病自然史  
36 数据在罕见疾病药物开发中的各个阶段均起到非常重要的  
37 作用，特别是在患者人群的识别、疗效阈值的确定、研究终  
38 点的选择、生物标志物的开发、对照的选择等方面。早期临  
39 床研究数据应与疾病自然史数据相结合，从科学上构成完善  
40 且逻辑充分的证据链，以支持药物的后期开发。

41 一方面，由于总体患者人群小，罕见疾病药物临床研究  
42 可考虑适当放宽入排标准使相对多的患者进入研究，这不仅  
43 有利于患者招募，也能在目标治疗人群中更全面充分地评价  
44 药物的获益及风险。另一方面，对于异质性较高的罕见疾病，  
45 可考虑在临床研究中采用合理的富集策略以减少患者非药  
46 物相关的异质性，增强研究确证药物疗效的能力。

47 如果研究的目标人群是患有罕见疾病人群的亚群，申办  
48 者应提供在非目标亚群中评估该药物的计划，以确定试验结  
49 果是否可以推广到更广泛的患者人群。对于同时影响成人和  
50 儿童的罕见疾病，申办者应考虑将儿童患者尽早纳入临床研  
51 究。

52 申办者应从充分且设计科学合理的研究中获得确证目  
53 标人群的有效性证据，在伦理和实际操作可行的情况下，应  
54 尽量使用平行对照（例如安慰剂，标准治疗，阳性药物，剂  
55 量对照等）设计。在使用非阳性对照时，为避免其影响受试  
56 者招募或造成受试者脱落的增加，申办者可采取适当的试验  
57 设计，例如剂量对照、延迟启动、随机撤药、交叉设计、具  
58 有期中分析的适应性设计等，这些设计保留了安慰剂对照试  
59 验的优势，并且能够减少安慰剂的暴露，增加使用试验治疗  
60 的机会。

61 良好的研究设计应获得试验药物相比安慰剂或其他阳  
62 性药物疗效的无偏估计。同时，由于患者人数有限，应该尽  
63 可能最大限度地利用每个受试者的数据。因此，从药物研发  
64 早期研究开始，就应尽可能对患者进行随机分组，以确保结  
65 果的可靠性和可解释性。如有必要，可采用合理的分层随机  
66 化提高试验组间的可比性，并且通过预先指定的分层分析提  
67 高检验效能。

68 盲法是控制偏倚的重要手段之一。如果临床试验只能使

69 用开放设计，应说明其合理性，且必须采取所有可能的措施  
70 来控制潜在的偏倚。

71 应严格将试验的总 I 类错误率控制在一定水平。如果研  
72 究的主要目的包括对多个人群（例如生物标志物阳性人群和  
73 所有受试者人群）或多个终点进行假设检验，或者计划实施  
74 因有效性而提前终止试验的期中分析，应选择合适的多重性  
75 控制策略，并在方案以及统计分析计划中事先进行详细规定。  
76 计划因有效性而提前终止研究的同时需要考虑评价安全性  
77 的数据是否充分。

78 许多罕见疾病目前尚无公认的研究终点，建议在早期研  
79 发阶段建立新的终点评估方法或改进现有的方法。对于包含  
80 多个组成部分的复合终点，各个组成部分也应单独分析以确  
81 保整体结果不会过多依赖于少数组成部分；如果要对某些组  
82 成部分做假设检验，则应事先规定控制总 I 类错误率的方法。

83 在终点选择时需注意，罕见疾病临床研究可能纳入比常  
84 见病更广泛的疾病分期（例如疾病严重程度、并发症）或表  
85 型的患者，对于不同分期不同表型的患者，研究药物的有效

86 性、灵敏度、可靠性或可解释性可能存在差异。另外，儿童  
87 患者和成人患者的终点指标也可能不同。

## 88 (二) 研究设计

89 通常情况下，随机对照试验通过随机分组最大限度地减  
90 少影响估计药物疗效的因素，研究结论的可靠性高，是评价  
91 药物疗效和安全性最有效、最准确的“金标准”。事实上，  
92 大多数已获批的罕见疾病药物均基于随机对照试验。对于常  
93 规的随机对照试验及可能适用于罕见疾病的剂量对照、延迟  
94 启动、随机撤药、交叉设计等设计方法详见相关指导原则；  
95 本节就可能适用于罕见疾病的一些研究设计进行简要介绍，  
96 主要包括在常规随机对照试验中加入其他设计元素的方法  
97 （例如序贯设计、应答适应性设计、n-of-1 设计、适应性无  
98 缝设计、篮式设计、贝叶斯方法等）、单臂试验、真实世界研  
99 究等。

100 实际药物开发中，申办者应根据试验目的和具体情形选  
101 择合适的设计。若采用单臂试验、真实世界研究等作为注册  
102 申报的关键性证据，申办者应说明其合理性，事先与监管机

103 构沟通并达成一致意见。

## 104 1. 序贯设计

105 序贯设计是指在控制总 I 类错误率的情况下，当每一例  
106 /组新的受试者达到研究终点时，基于累积数据进行期中分析，  
107 通过事先设定的合适的边界和样本量来判断疗效并决定试  
108 验是否继续。序贯设计适用于研究终点能够快速（相对于患  
109 者招募率）获得的临床试验，不适用于通过长期随访才能得  
110 到研究终点的临床试验。对于患者群体小、招募速度很慢的  
111 罕见疾病临床试验，该方法可能适用。

## 112 2. 应答适应性设计

113 应答适应性设计是指新纳入受试者的随机分配概率基  
114 于已入组受试者的应答情况而调整。这种设计的具体形式很  
115 多，常见的为“胜者优先”设计，即根据已入组受试者的应  
116 答，如果一种治疗显示了更好的疗效，那么新纳入研究的患  
117 者更有可能在盲态下被分配到该治疗组中。这种设计不是基  
118 于随机分配概率固定的标准假设，统计分析非常复杂，且需  
119 注意盲态的保持。此类设计可增加患者在潜在相对有效的治

120 疗组中的暴露机会，同时可减少在剂量选择和确证性试验阶  
121 段的总体样本量。与序贯设计相同，该设计适用于能较快获  
122 得研究终点的试验。

### 123 3. n-of-1 设计

124 n-of-1 试验又被称为结构化的患者自身随机多交叉对照  
125 试验设计，简称自身多阶段随机对照试验。典型的 n-of-1 试  
126 验包括多个治疗周期 ( $\geq 3$ )，每个治疗周期内包括若干个阶  
127 段，受试者在每个阶段中接受某种治疗。第一个治疗周期内  
128 的治疗顺序（例如试验-对照、对照-试验）随机确定，之后每  
129 个治疗周期内的治疗顺序可以随机确定或使用系统性的平  
130 衡设计（例如，试验有两个组别，第一次随机确定的治疗顺  
131 序是对照-试验，下一个治疗周期不采用随机确定，直接分配  
132 试验-对照的治疗顺序）。这种设计的主要目标是确定单个受  
133 试者的优先治疗。当有多个受试者进行了相同设计的 n-of-1  
134 试验时，可采用与交叉设计和 meta 分析相似的方式合并多个  
135 n-of-1 试验的结果。一系列 n-of-1 试验通常能够更好地显示  
136 出疗效趋势。以两个组别为例，n-of-1 试验设计见图 1。

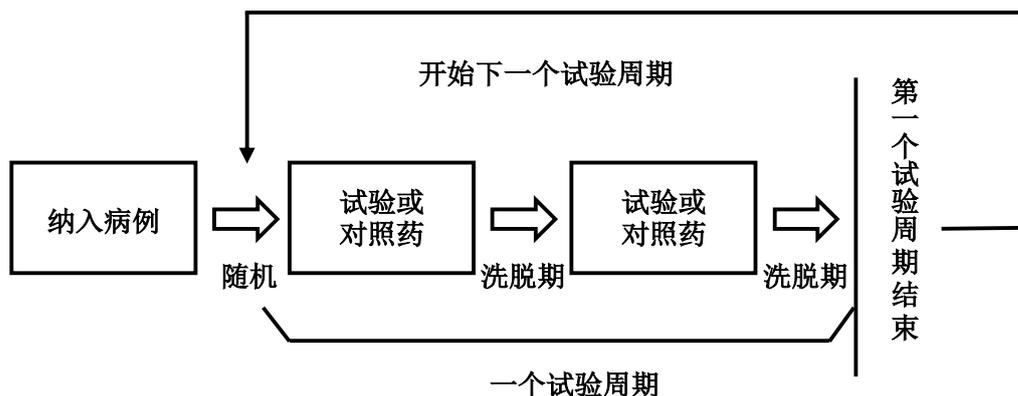


图 1 n-of-1 试验设计示意图

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

n-of-1 设计的优势在于利用患者自身对照设计的个体内抽样误差小，从而提高统计效率，减少样本量。同时能保证每个受试者都能得到阳性治疗。n-of-1 试验也有其局限性，例如，只适用于速效对症治疗和在治疗后迅速恢复到稳定基线值的疾病。对于疗程较长或起效较慢、以及自限性疾病，不宜使用 n-of-1 试验。

需要注意的是，与一般的交叉设计类似，n-of-1 试验的前后不同阶段可能存在延滞效应。因此在试验的每个治疗阶段之间需考虑洗脱期。另外，受试者的随访时间比平行设计要长，因此受试者脱落的可能性较高。此外，研究设计还需要考虑治疗顺序的随机化和盲态的保持。

#### 4. 适应性无缝设计

150 适用于罕见疾病的适应性无缝设计主要是推断无缝设计，  
151 这种设计允许使用早期临床试验数据，在患者人群数量  
152 有限的情况下可能适用。例如，适应性 II/III 期推断无缝剂量  
153 选择的设计通常可以缩短由 II 期试验结束到 III 期试验开始  
154 时的时间间隔、减少试验总样本量、缩短试验时长、减少试  
155 验费用等。另外，II 期入组的受试者有更长的随访时间，有  
156 利于更早观察到药物的长期疗效和安全性。

## 157 5. 篮式设计

158 适用于罕见疾病的主方案设计主要是篮式设计，常见于  
159 肿瘤研究中。篮式设计旨在评估一种药物治疗具有同一种生  
160 物学特征的不同疾病类型的治疗效果，每一子方案针对一种  
161 或多种类型的疾病。

## 162 6. 贝叶斯方法

163 贝叶斯方法是将先验信息与试验的样本信息综合得出  
164 后验分布，再根据后验分布进行统计推断的方法。即利用先  
165 验数据或先验“信念”的知识，校正研究结果。先验信息的  
166 来源包括但不限于历史研究、专家经验等，也可使用无信息

167 先验。借用各种来源可靠的证据作为先验信息，可减少当前  
168 试验的样本量、缩短试验时长、提高检验效能、减少费用和  
169 伦理风险，对于招募困难的罕见疾病可能适用。对于目标人  
170 群同时包括儿科适应症的罕见疾病，贝叶斯方法（例如分层  
171 贝叶斯模型）可用于人群外推，包括从成人数据借用信息和  
172 定量评估成人与儿科人群之间的相似性。

173 为了获得充分的统计学证据，保证研究的质量、有效性和  
174 完整性，需注意先验信息的合理性，申办者应充分评估先  
175 验信息的合理性以及对统计学结论和最终结论可能带来的  
176 影响。因此，建议使用其他合理的先验分布作为敏感性分析，  
177 以确保结论不会过分依赖于先验信息。

## 178 7. 单臂试验

179 当罕见疾病患者数量极少、临床试验实施难度较大，尤  
180 其是当前缺乏有效治疗手段且危及生命的重大疾病，开展随  
181 机对照试验往往存在医学伦理风险，此时可考虑采用单臂试  
182 验设计。单臂试验的对照通常有两种形式，一种是基于使用  
183 历史研究的汇总统计量作为对照；另一种是基于使用个体层

184 面数据作为外部对照。

185 第一种对照形式通常被称为单组目标值法，指根据前期  
186 研究（来自 meta 分析或某一个具有最佳参考意义的研究）或  
187 行业内广泛认可的效应值制定本次研究预期获得的效应值，  
188 将其作为试验组至少应取得的目标效应。单组目标值法须在  
189 研究设计和实施过程中考虑控制选择偏倚，保证入组患者的  
190 代表性，并在统计分析时对可能的选择偏倚进行评估。由于  
191 缺乏同期平行对照，其研究结果可能有偏或无法解释，其论  
192 证强度远低于随机对照试验，因此应谨慎使用。

193 第二种对照形式是利用真实世界数据（医疗实践中接受  
194 当前标准治疗患者的个体数据）作为外部对照，包括平行对  
195 照或基于清晰的疾病自然史的历史对照。考虑到罕见疾病的  
196 患病率低及招募困难的特点，此类研究可采用回顾性队列作  
197 为外部对照，但所采用的历史数据需事先经科学评估，表明  
198 其具有较好的适用性和数据质量。外部对照研究终点的选择  
199 应与试验组保持一致，如果某些临床终点的测量在外部对照  
200 与试验组并非完全一致，需事先评估其影响并在设计时提出

201 应对措施。试验组的样本量计算仍需基于统计学假设或估计  
202 精度，外部对照样本量需考虑人群异质性、数据质量、失访、  
203 亚组分析、匹配因素等方面，因此外部对照样本量通常多于  
204 试验组。

## 205 **8. 真实世界研究**

206 若申办者考虑利用真实世界研究作为支持罕见疾病药  
207 物上市的关键证据，建议参照《真实世界证据支持药物研发  
208 与审评的指导原则（试行）》、《用于产生真实世界证据的真实  
209 世界数据指导原则（试行）》等相关指导原则进行科学严谨的  
210 设计，并就方案、数据治理/管理计划、统计分析方法等与监  
211 管部门沟通并达成一致意见。

### 212 **（三）样本量的确定**

213 对于罕见疾病临床研究，所需的样本量应保证能够充分  
214 评估药物的获益和风险。罕见疾病样本量的确定通常采用传  
215 统的估计方法，即基于临床试验目的、设计类型、原假设和  
216 备择假设、预期疗效以及个体变异，估计在一定的检验水准  
217 和检验效能下获得具有统计学意义结果所需的样本量。罕见

218 疾病临床研究最大的挑战是患病率低，没有足够多的患者可  
219 纳入研究，因此可采用序贯设计等灵活的设计方法，从而在  
220 一定程度上减少研究所需的样本量。如果采用非传统方法确  
221 定样本量（例如使用贝叶斯方法的设计），样本量估算方法的  
222 合理性（例如，先验分布和参数设置是否合适）需经充分论  
223 证，必要时可采用不同的方法和/或基于不同的模拟参数进行  
224 估计，相关参数需与监管部门充分沟通并达成一致意见，在  
225 综合考量后确定最终样本量。样本量计算应有完整详细的记  
226 录，包括但不限于相关依据、文档、代码及结果，以支持监  
227 管部门进行必要的审核和验证。

#### 228 (四) 统计分析

##### 229 1. 统计学模型的假设

230 罕见疾病研究的样本量一般较少，通常需考虑复杂、高  
231 效、获取信息丰富的统计分析方法。其中许多方法涉及利用  
232 统计模型，只有在统计模型满足其前提假设的情况下，利用  
233 临床研究数据对疗效做出的推断才更合理。在小样本情况下，  
234 实际中难以检验预设统计模型的假设是否正确，因此设计时

235 应考虑在模型不同假设条件下及利用不同分析方法进行充  
236 分的敏感性分析，以评价结论的稳健性。

## 237       **2. 统计分布**

238       对统计分布的假设是使用统计模型的前提，当无法确定  
239 数据是否服从某特定统计分布（例如正态分布）时，可考虑  
240 使用非参数方法。

241       标准的渐进方法基于一个假定，即当样本量足够大时，  
242 假设检验统计量服从特定的分布。这在罕见疾病研究中样本  
243 量较小的情况下可能并不适用。当渐进假定不成立时，可考  
244 虑使用精确方法。

## 245       **3. 协变量**

246       在模型中纳入合适的协变量可能会提高疗效估计的精  
247 度和检验效能，但应注意协变量数量不宜太多。统计分析模  
248 型中应考虑纳入用于分层随机化的因素。

## 249       **4. 重复测量**

250       采用受试者多时间点的（或身体的不同部位的）重复测  
251 量设计，可提高检验效能。需要注意的是，在重复测量设计

252 中，同一受试者的观测结果之间是非独立的。忽视这种非独  
253 立性可能导致使用错误的统计学方法或得出错误的结论。此  
254 时可采用广义估计方程方法、多水平模型等方法分析非独立  
255 数据。申办者应在方案或统计分析计划中对模型假定的合理  
256 性、所用分析方法的合理性进行充分说明，并与监管机构沟  
257 通达成一致意见。

### 258 **三、罕见疾病临床研究实施中的注意事项**

259 相对于常见疾病的药物临床研究，罕见疾病药物临床研  
260 究往往更常面对入组困难或入组时间长、样本量有限、入组  
261 受试者异质性高、缺乏有效治疗手段等问题，因而对临床研  
262 究实施中的质量有更高的要求。

263 第一，研究者往往缺乏足够的罕见疾病临床研究经验。  
264 因此，申办者需要谨慎选择临床研究中心，确保研究中心具  
265 备相应条件，以及研究者、研究参与人员具备相关经验，并  
266 对试验运行中可能产生的突发事件有充分的处置能力。

267 第二，罕见疾病患者，特别是儿童疾病和母婴疾病的患  
268 者，往往对于临床研究的相关知识了解很少，造成其对临床

269 研究的接受程度不高、参与临床研究的意愿不强。因此，申  
270 办者需和临床研究者共同提高患者的参与意识，使其充分了  
271 解临床研究的流程以及可能的获益与风险。

272 第三，罕见疾病临床研究往往入组难度大、入组时间长，  
273 从而导致整个临床研究周期较长。在一段相对较长的时段内，  
274 疾病诊断技术的发展可能导致试验入组受试者的特征改变，  
275 从而产生选择性偏倚；亦或由于标准治疗的改变导致对照组的  
276 选择困难。这些都可能给临床研究的实施和分析带来额外的  
277 困难，需要在研究设计阶段给予必要的考虑。

278 第四，为了确保研究人群的代表性以及足够的试验样本  
279 量，罕见疾病药物临床研究的入排标准有时相对较宽。这就  
280 要求入组过程必须严格遵循受试者的筛选条件，确保不会造  
281 成计划外的数据异质性增加。

282 第五，罕见疾病患者数量有限，且临床研究的数据可能  
283 有多个来源。这就要求试验数据的收集和整理必须科学规范。  
284 其中，标准化操作流程（SOP）、质量控制及数据质量保证都  
285 至关重要。

286 第六，罕见疾病临床研究应对受试者进行充分的随访，  
287 最大程度地降低脱落率。对于停止用药的受试者，应鼓励其  
288 继续参与研究并进行观测，使研究信息的完整性和可解释性  
289 最大化。

#### 290 **四、证据评价**

291 与常见疾病药物一样，罕见疾病药物开发的总体目标是  
292 确证药物治疗某疾病的有效性和安全性，评估药物的获益风  
293 险，并为药物说明书的撰写提供依据。因此，罕见疾病药物  
294 的开发和评价标准也应基于对药物安全性和有效性的合理  
295 评估。

##### 296 **(一) 有效性和安全性证据评价**

297 在与常见疾病药物评价统一的监管标准下，鉴于罕见疾  
298 病的特点，对相关药物的评价具有一定的灵活性。特别是罕  
299 见疾病药物开发证据的建立可能需要考虑多形式、多方面、  
300 或合并来自多个数据源的证据，而药物的评估也将基于对全  
301 部证据的分析，包括对不同终点治疗效果的临床意义，治疗  
302 效果的持久性，以及安全性的评估等。

303 所有形式的证据都提供了一定的信息，并且应该包含在  
304 最终的综合分析中。例如，在极罕见的疾病中，单病例研究  
305 的综合评价可能是提供证据的唯一途径。对于此类研究，应  
306 在研究方案中进行前瞻性计划和描述。对所有数据（包括其  
307 他来源的数据）进行系统的审查和综合分析将增加证据的强  
308 度，例如对个别病例报告或观察性研究进行的综合分析。

309 在罕见疾病药物开发中经常缺乏公认的试验终点和评  
310 价方法，因此建议收集所有合理或可能的终点（包括替代终  
311 点），并在最终研究报告中呈现所有分析结果，以获得更多的  
312 证据。同时，可以在临床试验期间对疗效指标合理性进行探  
313 索和研究，为疗效指标的选择的合理性提供证据。鼓励在临  
314 床试验期间研发适合罕见病的新的测量工具和终点指标。合  
315 理的替代终点也有可能被接受，但是它们与临床疗效的关系  
316 必须明确。否则应根据预先制定的计划，用进一步的证据支  
317 持临床有效性、安全性和获益风险的评价。

318 罕见疾病药物临床研究数据的分析和解读应遵循 ICH  
319 E9 及 E9 (R1)，充分考虑估计目标和伴发事件的影响。申报

320 资料通常应包括事先计划的统计分析，例如主要分析、敏感  
321 性分析、补充分析、亚组分析等；有时也包括事后的统计分  
322 析。对于罕见疾病研究，由于患者人数少，反而可能需要复  
323 杂的统计分析方法，但需注意进行充分合理的敏感性分析，  
324 以确保结论的稳健性。另外，需注意临床研究实施中的相关  
325 问题对研究结果的影响，例如缺失数据、异质性等，要尽可  
326 能的量化这些问题对结果的潜在影响。

327 在利用真实世界证据时，应充分评估研究方法的科学性、  
328 数据的质量和相关性以及研究结果的可靠性，重点针对研究  
329 中潜在的选择偏倚、信息偏倚和混杂偏倚进行分析，并分别  
330 阐述在研究设计、实施和统计分析过程中的相关控制措施。  
331 对于研究结果，应探讨其局限性，并进行敏感性分析，以检  
332 验研究结果的稳健性。

333 药物开发过程中安全性评价的目标是在合理的时间内，  
334 根据药物的预期用途，在合理数量的受试者中描述药物的安  
335 全性。对于罕见疾病药物，应考虑到该疾病患者数量有限所  
336 带来的可能挑战。为了尽可能增加上市前的安全性数据，申

337 办者应考虑使用增强安全性评估的方法（例如疾病自然史数  
338 据、剂量选择研究、对照组和辅助安全队列等）。充分可靠的  
339 自然历史数据有助于区分药物相关的不良反应和潜在的疾  
340 病表现。在伦理和实际操作可行的情况下，采用同步对照组  
341 设计可以促进对不良事件因果关系的解释。辅助安全队列可  
342 以提供更多的药物安全性信息。针对药物开发计划中可能面  
343 临的挑战，申办者应提出具体的应对策略。

## 344 **（二）获益风险评估**

345 虽然罕见疾病研发中的数据可能不够丰富，但仍需清晰  
346 呈现良好的获益-风险特征。申办者应遵循 ICH M4E(R2)的要  
347 求为药品的预期用途提供一个简洁、综合和可以明确解释的  
348 获益-风险评估。获益风险分析需考虑罕见疾病特点，例如目  
349 前是否具有有效的治疗手段、疾病的严重程度（是否严重乃  
350 至危及生命）、临床急需性、以及患者在未满足医疗需求的情  
351 况下对风险的耐受性等。获益-风险分析应首先明确定义获益  
352 及风险、提供关键获益和风险相关的数据，并对数据的局限  
353 性和不确定性进行充分分析。对于明确或潜在的风险，应提

354 出相应的风险管理计划。对数据分析结果的解读需要同时考  
355 虑统计学意义和临床意义，可将患者报告结局和医生临床观  
356 点纳入获益-风险分析，并将其作为重要的补充。

357 鉴于罕见疾病药物在临床研究中的局限性，通常需要在  
358 药物上市后进一步收集相关的安全性、有效性数据，为药物  
359 的获益风险评价提供更加充分的证据和信息。

## 360 **五、与监管机构的沟通**

361 由于罕见疾病在研究设计、实施、分析和报告中的特殊  
362 性，鼓励申办者与监管机构就方案设计中的关键统计学问题  
363 进行及时沟通。进行沟通前，申办者应该向监管机构预先提  
364 供方案及关键统计学问题的详细资料。

## 365 **六、参考文献**

366 [1] Cornu C, Kassai B, Fisch R, et al. Experimental designs for  
367 small randomised clinical trials: an algorithm for choice.  
368 Orphanet J Rare Dis. 2013, 8:48.

369 [2] Fonseca DA, Amaral I, Pinto AC, et al. Orphan drugs: major  
370 development challenges at the clinical stage. Drug Discovery  
371 Today. 2019, 24 (3): 867-872.

372 [3] Friede T, Posch M, Zohar S, et al. Recent advances in

373 methodology for clinical trials in small populations: the InSPiRe  
374 project. *Orphanet J Rare Dis.* 2018, 13(1): 186.

375 [4] ICH. ICH E1A: The Extent of Population Exposure to Assess  
376 Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-term Treatment of  
377 Non-Life-Threatening Conditions. 1995.

378 [5] ICH. ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials. 1998.

379 [6] ICH. ICH E9(R1): Addendum on Estimands and Sensitivity  
380 Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical  
381 Principles for Clinical Trials. 2019.

382 [7] ICH. M4E(R2): The CTD - Efficacy. 2017.

383 [8] Public Policy Committee, International Society of  
384 Pharmacoepidemiology. Guidelines for good  
385 pharmacoepidemiology practice (GPP). *Pharmacoepidemiol*  
386 *Drug Saf.* 2016, 25(1): 2-10.

387 [9] Chow SC, Chang YW. Statistical considerations for rare  
388 diseases drug development. *J Biopharm Stat.* 2019, 29(5): 874-  
389 886.

390 [10] Schmid CH, Duan N. the DEcIDE Methods Center N-of-1  
391 Guidance Panel. Statistical Design and Analytic Considerations  
392 for N-of-1 Trials. In: Kravitz RL, Duan N, eds, and the DEcIDE  
393 Methods Center N-of-1 Guidance Panel (Duan N, Eslick I, Gabler  
394 NB, Kaplan HC, Kravitz RL, Larson EB, Pace WD, Schmid CH,  
395 Sim I, Vohra S). *Design and Implementation of N-of-1 Trials: A*

396 User's Guide. AHRQ Publication No. 13(14)-EHC122-EF.  
397 Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality;  
398 January 2014: Chapter 4, pp. 33-53.  
399

## 400 附录 1: 中英文对照表

## 401 中英文词汇对照

---

中文	英文
n-of-1 设计	n-of-1 Design
贝叶斯方法	Bayesian Method
单臂设计	Single-arm Design
单组目标值法	Single-arm Objective Performance Criteria
多水平模型	Multilevel Models
非独立	Non-Independent
分层贝叶斯模型	Bayesian Hierarchical Modeling
辅助安全队列	Auxiliary Safety Cohort
广义估计方程方法	Generalized Estimated Equations (GEE)
疾病自然史研究	Natural Disease History Study
剂量对照	Multiple Doses
渐进方法	Asymptotic Methods
交叉设计	Cross-over Design
精确方法	Exact Methods

中文	英文
篮式设计	Basket Trial Design
平行设计	Parallel Groups Design
胜者优先	Play the Winner
适应性 II/III 期推断无缝剂 量选择设计	Adaptive Phase II/III Inferential Seamless Dose-selection Design
适应性无缝设计	Adaptive Seamless Design
随机撤药设计	Randomized Withdrawal Design
随机对照试验	Randomized Controlled Trial (RCT)
序贯设计	Sequential Design
延迟启动设计	Delayed Start Design
应答适应性设计	Response-adaptive Design
有效性	Validity
阈值	Threshold
完整性	Integrity