

以患者为中心的临床试验设计技术指导原则
(征求意见稿)

2022 年 08 月

目 录

一、 引言	1
二、 一般原则	2
三、 以患者为中心的临床试验设计的考虑	3
(一) 以患者为中心的临床整体研发计划	3
(二) 收集患者体验数据的研究	4
1. 患者体验数据收集的对象	4
2. 患者体验数据的内容	5
3. 收集患者体验数据的研究方法	5
(三) 以患者为中心的临床试验设计要素	6
1. 以患者需求为导向的研究目的	6
2. 选择合适的目标人群	7
3. 选择对于受试者最佳的对照	8
4. 基于临床结局评估的有效性评价	9
5. 在安全性监测中纳入患者体验	14
(四) 早期与审评机构沟通	15
1. 关键临床试验的主要终点应用 COA 的合理性与可行性	16
2. 开发与验证 COA	16
四、 结语	17
五、 参考文献	17

以患者为中心的临床试验设计技术指导原则

一、引言

作为药物临床试验的受试者和医疗实践的对象，患者对疾病状态和治疗有亲身体会，可为药物研发提供更贴近患者群体期望和有价值的信息。“以患者为中心”的药物研发是指以患者需求为出发点、视患者为主动参与者、以临床价值为最终目的，该理念已成为当前药物研发的核心指导思想。监管机构正在探索如何设计和实施“以患者为中心”的药物临床试验，并将患者需求纳入药物的获益-风险评估体系中。

患者体验数据（patient experience data, PED）是指所有由患者端（但不限患者本人）提供的有关患者对疾病和治疗的经验、需求、观点、偏好等信息。在临床试验设计中落实“以患者为中心”的理念，应不断了解患者需求，在符合科学性的原则下将有意义的患者体验数据纳入临床试验设计要素的考量中，充分体现患者的临床获益，并关注其参与临床试验的感受，而不仅将患者视作按照方案被动完成临床试验的受试者。

本指导原则旨在阐明以患者为中心的临床试验设计的一般原则，说明以患者为中心的整体临床研发计划和试验设计关键要素、如何收集患者体验数据，以及与审评机构沟通的重要内容等，为申办者在药物临床研发中落实以患

者为中心的理念提供参考。

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、一般原则

以患者为中心的临床试验设计，仍应满足临床试验设计的一般原则。建议同时参考 ICH 系列指南和国家药监局出台的《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：

1. 将患者需求贯穿药物研发全程

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，根据实际需要收集患者体验数据，从而了解未满足的临床需求和重要的临床结局。

2. 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、对照选择、安全有效性评价方法等要素的选择，应从患者的角度出发。在临床试验中采用适用于目的（fit-for-purpose）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、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。

3.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感受，采用受试者易于接受的设计。在保障科学性的前提下，通过优化临床试验的设计（例如：给药方式与频率安排，采样/检查时间点安排）和新技术、新方法或新型试验模式（例如远程访视），以此来提高临床试验便利性、减轻受试者负担，从而达到降低脱落率、提升临床试验受试者代表性和依从性的目的。

需要强调的是，以患者为中心的临床试验设计，对于针对任何疾病的任何药物、任何研发阶段都是重要的原则。但整体临床研发计划、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。

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

在清晰的以终为始的整体研发计划中，贯穿以患者为中心的思想。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。比如，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（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、在某个可能合并有肝肾功能不全的目标适应症的研究中纳入肝肾功能不全受试者等等），需要在早期阶段，结合临床需求和药物特点，完成相应的非临床和临床研究。再比如，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验证。

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

1. 患者体验数据收集的对象

患者体验数据的收集对象取决于试验药物的研究目的。研究目的决定了目标人群的特征，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（不同年龄、性别、种族、社会经济状态）、文化背景和语言、教育程度（不同的阅读、书写水平以及叙述能力、计算能力）、临床特征（疾病严重程度、症状和/或功能性影响、合并症、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：患者对疾病的看法（患者最关注的症状、对生命质量的影响）、患者对于现有治疗的看法（可及性、安全有效方面的局限性、依从性）、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、患者参与药物临床试验的负担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、定量或二者混合的研究方法。定性方法一般包括深度访谈、观察性研究、开放性提问、视频及音频调研、社交媒体及患者组织声音收集等；定量方法通常包括问卷调查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混合研究，例如首先通过问卷对患者进行调研，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。调研问题的设计应避免不完整、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，例如，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，注意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（征求意见稿）》。

（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（ICH E8-R1）。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

在药品研发过程中，申办者应当结合疾病特点、药物作用机制、已知安全性特征、现有治疗等，纳入获益-风险比最优的受试者，并从各方面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受试者，以保障受试者的权益。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。再比如，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、标志物阴性受试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，包括儿童、老年人、孕妇、器官功能损伤的患者等。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，在后期临床试验中纳入肝功能不全受试者。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。也可以在有效性终点的主要分析中使用较窄的人群作为分析集，而在次要分析中使用更宽的人群。

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《以患者为中心的临床试验实施技术指导原则（征求意见稿）》。

3.选择对于受试者最佳的对照

临床试验中的对照组选择应充分保障受试者权益，维护受试者的疗效，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，以及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，并保障患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、客观指标的改善，而应当同时关注患者身心感受、功能状态和生存状态的获益。可以使用基于临床结局评估（**clinical outcome assessment, COA**）的有效性评价方法，在临床试验中收集患者体验数据。

4.1 临床结局评估（COA）的定义

COA 是来自患者及其照护者、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，通常需要主观评估过程而非直接的事实呈现。根据不同报告者，COA 分为医生报告结局（**ClinRO**）、患者报告结局（**PRO**）、观察者报告结局（**ObsRO**），还包括基于测试评估患者表现的功能结局（**PerfO**）；具体可参考《以患者为中心的临床试验获益-风险评估技术指导原则（征求意见稿）》。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（**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。

在临床试验中使用 COA 评估关注的结局时，要基于

COA 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指标，从而通过统计分析来回答特定的研究问题。对终点指标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“第 12 周某量表评分的得分较基线改变的平均值”可作为评价有效性的终点指标之一。

4.2 基于 COA 的有效性终点的定位

根据前期收集的患者体验数据，结合研究目的、目标适应症的疾病机制、药物作用机理及临床定位等因素，综合考虑是否在关键试验中采用基于 COA 的主要终点、共同主要终点或关键次要终点，还是仅作为探索性终点。COA 的度量性能对于 COA 用于主要或共同主要终点的情景尤为重要。对于不同疾病，基于 COA 的终点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，可能选择基于 COA 的主要终点或共同主要终点。此外，在评价药物对于患者生存时长的改善时，可以将生存时长和其他重要的临床事件同时作为共同主要终点或纳入

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指标来评价临床疗效，这种场景下，可能通过患者体验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，当同类产品的临床特征相似时，COA 可以为评估整体获益提供更多依据。

表 1 不同应用场景下 COA 的定位举例

应用场景	COA 定位	COA 选择举例
治疗中重度活动性克罗恩病	共同主要终点	达到症状缓解的受试者比例和达到内镜缓解的受试者比例
成人便秘型肠易激综合征（IBSS-C）患者	主要终点	基于量表 DIBSS-C 的腹部症状评分（参见（3）选择适用于目的的 COA）
急性冠脉综合征患者	主要复合终点	首次发生心血管相关死亡、心肌梗死或卒中事件的时间
嗜酸细胞性食管炎	共同主要终点	食管炎症指标（实现组织学疾病缓解的患者比例）和患者报告的吞咽困难症状问卷（DSQ）的基线变化
抗 HIV 病毒感染	次要终点	HIV-SI (症状指数) 量表

DIBSS-C=Diary for Irritable Bowel Syndrome Symptoms-Constipation

4.3 选择适用于目的的 COA

考虑利用现有的文献和数据资源，充分挖掘已有的 COA，分析是否能够满足需求，应关注 COA 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 COA 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 COA。若尚无可用的 COA，可考虑开发新的 COA。

明确定义 COA 的评估内容，包括概念、维度和条目及其相互之间的关系。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：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，COA 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 COA 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、事件的报告或反映病人感受和功能的行为的报告（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（**PASI**）。**PerfO** 测量可用于通过一项或一系列的标准化任务，以标准化的方式评估患者的功能（例如：运动功能和认知功能等）。

对于患者的症状和/或功能状态有较大异质性的疾病（例如，很多罕见疾病表型复杂、临床表现多样化），可能涉及不止一个相关的临床结局，在临床试验中有不同的评估方法，包括：（1）对于多个维度的 **COA**，可采用共同终点/复合终点的形式，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的症状缓解通过复合 **VAS** 评分来评价，定义为非喉部发作的 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）。这种情况下，应注意控制 I 类错误。（2）使用多维度响应者指数（**multidomain responder index, MDRI**）方法将不同受试者不同的基于 **COA** 的终点结果转化为单个的二分类事件终点。

（3）个体化的终点，即在同一个临床试验中，不同的患者可能有不同的终点测量，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。(4) 不同 COA 类型的汇总评分，例如，在儿童试验中使用 PRO 和 ObsRO 相结合的形式。(5) 相同 COA 工具的不同收集形式的汇总评分，例如来自电子设备、纸质、访谈的信息。

4.4 其他考虑

为解释 COA 终点的结果，申办者应提出适当的阈值（例如，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，而不仅是统计学的显著性。这一阈值的大小同样需要以相关指南、专家共识等公认的标准和患者体验数据为基础。

评估 COA 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，对于已建立或重新开发的 COA 都很重要，尤其对于 COA 用于主要终点或共同主要终点的情况。探索性研究是检查 COA 度量性能的最佳时机，从而更好地选择和/或完善 COA 以便将其带入关键试验。

试验方案中应预先明确定义 COA 的要素，包括概念、COA 测量工具、计量方式、终点类型和有临床意义的阈值等。

5.在安全性监测中纳入患者体验

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。在前期收集患者体验数据的研究中，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 COA 评估试验药物的安全性和耐受性。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 健康调查简表、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、安全性风险较高的人群，必要时考虑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，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，可能需要试验药物的剂量调整，以及设置更严格的监测计划和停药标准；对于 HIV 感染患者，需要充分、动态评估其免疫功能等。

（四）早期与审评机构沟通

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，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：

1.关键临床试验的主要终点应用 COA 的合理性与可行性

申办者应在药物研发的早期确定是否计划在其临床试验中使用 COA，并与审评机构讨论 COA 应用策略。通过前期收集的患者偏好数据和其他信息，或探索性阶段的 COA 初步评估结果，论证 COA 作为关键试验主要终点的合理性和可行性。鼓励申办者尽早向审评机构提供 COA 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、COA 评估工具（当前的草案版本，或将在临床试验中实施的最终版本）、COA 的评估内容、支持内容效度的证据和支持其他度量性能的证据、COA 的评分信息和评分解释等。

2.开发与验证 COA

申办者应与审评机构沟通以下关键问题：（1）COA 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 COA 评估的内容。（2）COA 是否能有效且可靠地评估与临床相关、对患者重要的指标。应说明 COA 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）COA 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 COA 度量性能的评估，包括证实 COA 的内容效度和结构效度、

信度和检测变化的能力等。

四、 结语

本指导原则重点阐述了如何将“以患者为中心”的理念落实到整个临床研发阶段的试验设计中。应将患者需求贯穿药物研发全程，通过调研评估开展收集患者体验数据的研究及研究内容，并采用体现患者需求的临床试验设计。同时，在临床试验中改善受试者体验、减轻受试者负担。

现阶段，落实以患者为中心的临床试验设计可能存在一定的困难与挑战，患者意见是否能够被充分表达且被采纳和执行的环境及措施尚未完全成熟，国外已实行的措施需要结合我国的文化背景、患者接受度等因素逐步推进，实现符合中国国情的以患者为中心的临床试验设计。对于本指导原则未能覆盖的问题，鼓励申请人积极探索可行的方法，积极与审评机构进行沟通交流，在符合科学性的原则下，开展以患者为中心的药物临床试验。未来也将不断地完善和补充本指导原则，进一步深入、具体地展开讨论相关话题。

五、 参考文献

[1] International Council on Harmonisation. E8(R1) Guideline on General Considerations for Clinical Trials. [ich.org
https://database.ich.org/sites/default/files/E8-R1_Guideline_Step4_2022_0204%20%281%29.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E8-R1_Guideline_Step4_2022_0204%20%281%29.pdf) (2021).

[2] U.S. Food and Drug Administration. 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). fda.gov. <https://www.fda.gov/media/159500/download> (2022).

[3] U.S. Food and Drug Administration. Discussion Document for Patient-Focused Drug Development Public Workshop on Guidance 4. fda.gov. <https://www.fda.gov/media/132505/download> (2019).

[4] 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) . <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=80595fbe5802cf1b95f2246a67b2896d>

[5] 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) . <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=8a900c1173e7aaf72ea3724796cebbeb>

[6] International Council on Harmonisation. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics

[7] U.S. Food and Drug Administration. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria,

Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry. fda.gov. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enhancing-diversity-clinical-trial-populations-eligibility-criteria-enrollment-practices-and-trial> (2020).

[8] U.S. Food and Drug Administration. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases. fda.gov. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cancer-clinical-trial-eligibility-criteria-brain-metastases> (2020).

[9] U.S. Food and Drug Administration. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with HIV, Hepatitis B Virus, or Hepatitis C Virus Infections. fda.gov. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cancer-clinical-trial-eligibility-criteria-patients-hiv-hepatitis-b-virus-or-hepatitis-c-virus> (2020).

[10] U.S. Food and Drug Administration. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies. fda.gov. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cancer-clinical-trial-eligibility-criteria-patients-organ-dysfunction-or-prior-or-concurrent> (2020).

[11]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）. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d4e0b296a6ca491b977434b1ad220936>

[12] Kartolo A, Gyawali B. Should the control arms of randomized trials have an expiry date? Nat Rev Clin Oncol 2022; : 1–2.

[13]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）. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=57e99f1ea57773db428c0f27507554de>

[14] U.S. Food and Drug Administration. DDT COA #000005: Diary for Irritable Bowel Syndrome Symptoms – Constipation (DIBSS-C). [fda.gov](https://www.fda.gov). <https://www.fda.gov/drugs/clinical-outcome-assessment-coa-qualification-program/ddt-coa-000005-diary-irritable-bowel-syndrome-symptoms-constipation-dibss-c> (2021).

[15] 国家药监局药审中心. 克罗恩病治疗药物临床试验技术指导原则（2021）. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/506485b4cbb2fe8e45d5307fc4f43aa5>

[16] 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 ）

<https://www.cde.org.cn/main/att/download/d2e6cd9c9ff14ebaa6d1db45b64f9181>

[17] U.S. Food and Drug Administration. Eosinophilic esophagitis: developing drugs for treatment guidance for industry. <https://www.fda.gov/media/120089/download>

[18] Iwashyna, T. J. & Deane, A. M. Individualizing endpoints in randomized clinical trials to better inform individual patient care: the TARGET proposal. *Crit Care* 20, 218 (2016).

[19]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.

[20] Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med* 2010; 362: 865–9.

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

[22] 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). *JAMA Oncol* 1, 1051–1059 (2015)

[23] Pozniak, A. et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases* 14, 590–599 (2014).