

1 药物临床试验方案审评工作规范（征求意见稿）

2 目 录

3	一、背景	2
4	二、适用范围和基本要求	2
5	三、沟通交流中临床试验方案的提交与回复.....	3
6	（一）临床试验申请前的沟通交流	3
7	1.沟通交流的申请	4
8	2.对沟通交流问题的审核与回复	4
9	（二）确证性（或关键性）临床试验前的沟通交流.....	5
10	1.沟通交流的申请	5
11	2.对沟通交流问题的审核与回复	5
12	（三）临床试验期间的其他沟通交流	7
13	（四）对于附条件批准上市的沟通交流	7
14	（五）会议纪要或书面回复意见的撰写	7
15	四、临床试验申请中试验方案的提交与审评.....	8
16	（一）临床试验方案的提交.....	9
17	（二）对临床试验方案的审评.....	9
18	五、临床试验方案变更.....	10
19	六、临床试验登记与信息公示	11

20

21

22 药物临床试验方案审评工作规范

23 (征求意见稿)

24 一、背景

25 国家药品监督管理局于 2018 年 7 月发布了《关于调整
26 药物临床试验审评审批程序的公告》(2018 年第 50 号),对
27 药物临床试验的审评审批做出了调整,在明确 60 日默示许
28 可的同时,也对沟通交流、临床试验申请提出明确规定。其
29 中,沟通交流会议资料的准备以及临床试验申请时申报材料
30 要求中都明确了对临床试验方案的提交与评价。

31 临床试验方案作为承载临床试验目的、设计、方法学、
32 统计学考虑和组织实施等详细内容的文件,是国家药品监督
33 管理局药品审评中心(以下简称药审中心)对临床试验申请
34 开展审评和基于临床试验方案进行沟通交流的核心资料,临
35 床试验方案设计关系到药物临床试验的质量,同时也是保障
36 受试者安全和获得高品质数据的关键内容。

37 按照《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国
38 疫苗管理法》以及《药品注册管理办法》的相关规定,为提
39 高申请人撰写临床试验方案的质量、规范针对临床试验方案
40 的沟通交流和各类注册申请,提高临床试验方案的审评质量,
41 加强对申请人的技术指导,保证审评工作依法依规、公开透
42 明,特制定本工作规范。

43 二、适用范围和基本要求

44 按照相关法律法规的规定,申请人可在药物研发的不同
45 阶段,通过沟通交流、临床试验申请、补充申请等方式提交

46 临床试验方案。按照时间顺序，大体分为临床试验申请前沟
47 通交流、临床试验申请、临床试验期间特别是确证性临床试
48 验开展前沟通交流、临床试验期间方案变更的沟通交流或补
49 充申请以及临床试验方案登记等。本工作规范适用于上述临
50 床试验申请、补充申请和沟通交流申请中涉及临床试验方案
51 的资料提交与审评，尤其是针对确证性临床试验（或关键性
52 临床试验）方案。

53 申请人对药物的临床研发负主体责任，提交药物临床试
54 验申请和与临床试验相关的补充申请、沟通交流申请时，应
55 提交完整的临床研发总体计划以及临床试验方案。申请人起
56 草临床试验方案时，应遵守相应的法律法规，技术层面可参
57 考 ICH 系列指导原则、我国发布的临床试验相关的技术指导
58 原则、相关适应症和个药指导原则等。如国内尚无相关指导
59 原则，可参考国外严格监管机构发布的指导原则、同类产品
60 临床试验以及上市审评经验等。

61 药审中心应按照相关的法律法规、技术指导原则等对申
62 请人提交临床试验方案的科学性、完整性、可操作性和风险
63 可控性进行评价。对于仅提交临床试验方案框架未提供完整
64 临床试验方案、临床试验方案存在重大缺陷或无法保证受试
65 者安全的临床试验申请或补充申请，药审中心应当不批准开
66 展临床试验；对出现相同情况的沟通交流申请，药审中心应
67 退回给申请人，要求申请人重新整理完善资料后再次提交。

68 三、沟通交流中临床试验方案的提交与回复

69 （一）临床试验申请前的沟通交流

70 1.沟通交流的申请

71 按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的规定，
72 申请人在首次新药临床试验申请前，原则上应当向药审中心
73 提出沟通交流申请。

74 申请人在提出此类沟通交流时，应提交临床研发总体计
75 划、完整的首次临床试验方案、风险管理计划以及后续临床
76 试验方案或方案框架、非临床研究资料等，并明确拟沟通交
77 流的问题。

78 2.对沟通交流问题的审核与回复

79 药审中心在收到沟通交流申请后，项目管理人员对申请
80 人提供的资料按相关要求初步审核，存在资料不全等不
81 符合要求的，直接终止沟通交流，退回申请人进行完善；符
82 合要求的，送达相关专业审评团队。

83 审评团队应针对临床试验方案的科学性、完整性、可操
84 作性、风险可控性等进行审评，重点关注药物的立题依据、
85 安全性以及风险管理措施是否支持开展临床试验。除明确回
86 复申请人提出的具体问题外，应基于受试者保护原则，审核
87 提交的临床试验方案，并提出针对临床试验方案的意见或建
88 议，列出应修改和关注的内容。

89 审评团队可采用召开会议（面对面会议或者线上会议）
90 或书面答复的方式与申请人进行沟通交流，并将沟通交流会
91 议纪要或书面回复反馈申请人。会议纪要或书面回复内容包
92 括但不限于：药物研发基本情况；申请人本次提交的临床试
93 验方案题目、编号、版本号及日期；申请人对问题意见的阐

94 述及药审中心对申请人所提问题的回复；对该临床试验方案
95 的修订意见等。

96 经审评团队审核，认为申请人提交的资料不支持沟通交
97 流申请的，可终止该申请。对于申请人未就临床试验方案与
98 药审中心沟通，或未能达成一致意见的，申请人按此方案申
99 请临床试验需承担不能获得默示许可的风险。

100 (二) 确证性（或关键性）临床试验前的沟通交流

101 1. 沟通交流的申请

102 在《药物临床试验批准通知书》中，通常会要求申请人
103 “在完成探索性临床试验，开展确证性（或关键性）临床试验
104 前，向药审中心提出沟通交流申请，对后续临床试验方案进
105 行评估。”

106 申请人应对已开展的早期临床试验结果进行初步总结，
107 并基于已有的临床试验数据，设计科学合理、完整可行的确
108 证性（或关键性）临床试验方案。

109 申请人在提交沟通交流申请时，应同时提交已完成的临
110 床试验总结报告、拟开展临床试验的完整方案以及风险管理
111 计划。

112 2. 对沟通交流问题的审核与回复

113 药审中心基于拟开展的确证性临床试验方案进行审评。

114 审评团队首先对申请人提交的早期临床试验的总结报
115 告及其对后续临床试验的支持性进行评价，明确目前获得的
116 早期临床试验的安全性和有效性结果是否充分，是否支持开
117 展确证性临床试验。针对确证性（或关键性）临床试验方案，

118 重点关注目标人群的适宜性、给药剂量及周期和主要终点指
119 标的科学性、统计假设的可接受性、样本量估算的合理性、
120 风险管理计划的可操作性以及获益/风险评估要素的可评价
121 性，评估该临床试验方案的设计要素是否可支持上市注册的
122 要求，并对临床试验整体方案的科学性、完整性、可操作性、
123 风险可控性等进行综合评价。

124 审评团队对于确证性临床试验方案的审评结论应明确，
125 除回答申请人提出的问题外，还应明确临床试验方案中存在的
126 问题及修订建议，是否同意按此方案开展临床试验。必要
127 时可要求申请人完善临床试验方案后再次沟通交流。

128 审评团队可采用召开会议（面对面会议或者线上会议）
129 或书面答复的方式与申请人进行沟通交流，将沟通交流会议
130 纪要或书面回复反馈申请人。会议纪要或书面回复内容包括
131 但不限于：

- 132 ● 药物研发基本情况；
- 133 ● 申请人本次提交的临床试验方案题目、编号、版本号及
134 日期；
- 135 ● 明确该临床试验是否是用于注册的关键性临床试验；
- 136 ● 明确是否同意按照该临床试验方案开展临床试验；
- 137 ● 对申请人所提问题是否与申请人达成共识，明确双方
138 的共同观点、分歧意见等；
- 139 ● 药审中心对该临床试验方案的修订建议。

140 如有只提供临床试验方案框架导致无法评价等情况，必
141 要时，可在会议纪要或书面回复中要求申办者完善方案后，

142 再次提出沟通交流申请。

143 如申请人未申请确证性（或关键性）临床试验开展前的
144 沟通交流，或未就该临床试验方案与药审中心达成一致，自
145 行开展试验，则申办者需承担因试验设计导致该确证性临床
146 试验失败且不能支持上市的风险。

147 （三）临床试验期间的其他沟通交流

148 在临床试验期间，如申请人认为有必要就探索性临床试
149 验方案或临床试验中遇到的问题与药审中心进行沟通交流
150 时，可随时提出申请，明确拟沟通交流的问题。具体可参照
151 （一）、（二）相关内容执行。

152 （四）对于附条件批准上市的沟通交流

153 如申请人拟申请附条件批准上市，应按照相关指导原则
154 要求提交申请附条件批准上市的理由、用于支持附条件批准
155 上市的早期临床试验数据和/或确证性临床试验方案、上市后
156 临床研究计划。具体的申请和审评要求同（二）。需要特别关
157 注的是确证性（或关键性）临床试验方案的替代终点、中间
158 临床终点、期中分析等是否合适。在上市申请前沟通交流时，
159 还应对“所附条件”中在相同适应症人群开展的临床试验方案
160 进行审评，特别是基于早期临床试验数据或替代终点申请附
161 条件批准上市的情况，应详细审核支持常规批准的确证性临
162 床试验方案，并以会议纪要或书面回复的形式进行确认。

163 （五）会议纪要或书面回复意见的撰写

164 沟通交流会议纪要或书面回复，是药审中心与申请人就
165 沟通交流中的问题进行讨论的结果以及后续技术审评的依

166 据之一，应慎重撰写每一条信息。沟通交流会议纪要应完整
167 呈现和反映沟通交流会的情况，审评团队应及时起草会议纪
168 要，并尽可能当场完成双方对会议纪要的确认。对于无法当
169 场完成会议纪要的，应在一周内完成。会议纪要中不应增加
170 会议中未讨论的内容。

171 会议纪要或书面回复中，语言应准确、简练、明晰，结
172 论明确。不能使用模棱两可或容易引起误解的语言，如让申
173 请人与研究者讨论协商、对方案中的关键问题在批准后完善、
174 对关键问题持保留意见等。对于问题的回复应慎重选择双方
175 是否达成一致。如未完全达成一致，应如实、明确列出各自
176 的观点和依据。针对未达成一致的内容，后续可通过沟通交
177 流会议等形式再沟通。如目前不具备开展临床试验的基础或
178 条件，应明确目前的研发情况不支持开展确证性（或关键性）
179 临床试验或者列出确证性（或关键性）临床试验方案的缺陷，
180 明确不能以此临床试验方案开展临床试验。待完善临床试验
181 方案后，应再次与药审中心通过沟通交流确认后，方可开展
182 临床试验。

183 对于创新药的确证性（或关键性）临床试验前沟通交流，
184 由于涉及临床、统计和临床药理等专业，各专业间应尽可能
185 统筹组织召开面对面会议（或者线上会议）；如以书面形式回
186 复申请人，在各专业单独、及时反馈的基础上，由主审报告
187 部门对各专业意见进行协调汇总后，再由业务管理处统一反
188 馈给申请人。

189 四、临床试验申请中试验方案的提交与审评

190 (一) 临床试验方案的提交

191 申请人在提交临床试验申请时, 应按照《中药(化学药
192 品、生物制品)注册分类和申报资料要求》提交完整的临床
193 研发计划、拟开展临床试验的完整方案(至少为首次临床试
194 验方案)、风险管理计划以及后续临床试验方案框架。

195 (二) 对临床试验方案的审评

196 审评团队应对所提交临床试验方案的科学性、完整性、
197 可操作性、风险可控性等进行评价。

198 对于经综合审评认为可批准开展临床试验的, 技术审评
199 结论和“临床试验批准通知书”中应明确适应症、临床试验方
200 案题目、编号、版本号、版本日期等, 必要时可提出对临床
201 试验方案的修订意见或建议; 同时还应注明:

202 ●在开展后续分期药物探索性临床试验前, 应当制定相
203 应的药物临床试验方案, 经伦理委员会审查同意后开展(如
204 适用);

205 ●在完成探索性临床试验, 开展确证性(或关键性)临床
206 试验前, 向药审中心提出沟通交流会议申请, 对后续临床试
207 验方案进行评估(如适用);

208 ●药物临床试验应当在批准之日起3年内实施, 3年内未
209 有受试者签署知情同意书的, 本件自行失效。

210 对于经审评认为临床试验方案中需修订内容较多的, 可
211 通过专业问询函与申请人进行沟通, 明确告知目前方案中存
212 在的问题和修订意见, 并要求申请人在规定的时间内提交经
213 修订的临床试验方案, 确保审评通过的临床试验方案具备科

214 学性、可行性。

215 对于经审评认为申请人提交的临床试验方案不具备可
216 行性，或存在导致受试者安全性无法保证的缺陷，或存在其
217 他严重缺陷等问题，且在问询函所规定的时限内申请人无法
218 修改完善的，可不同意本次临床试验申请。在审评结论和“药
219 物临床试验不予批准通知书”中应明确告知申请人目前资料
220 暂不支持开展临床试验的理由，记录临床试验方案的题目，
221 并明确临床试验方案中的具体缺陷（如不完整、不科学、不
222 符合法规、相关指导原则要求、风险不可控等），并提出如申
223 请人再次申报，建议修订或关注的内容。

224 五、临床试验方案变更

225 随着科学的发展以及临床试验的进展，需要对临床试验
226 方案进行变更时，申办者可根据《药品注册管理办法》、《药
227 物临床试验期间方案变更技术指导原则》等相关要求，首先
228 对变更的情况进行自评估，根据自评估结果，开展进一步的
229 工作。临床试验期间的方案变更，分为以下三种情况：

230 ● 申办者评估认为可能显著增加受试者安全性风险的实
231 质性变更，应当提出补充申请。

232 ● 申办者评估认为不会显著增加受试者安全风险，但可
233 能显著影响试验科学性、试验数据产生的可靠性的其他实质
234 性变更，若为确证性（或关键性）临床试验方案，申请人应
235 向药审中心提出沟通交流申请。若为其他阶段临床试验方案
236 的变更，申办者认为必要的，也可向药审中心提出沟通交流
237 申请。

238 • 申办者评估认为是非实质性变更的，可以直接实施。

239 对于前两种情况，申办者应提供详细的自我评估资料、
240 方案变更的依据以及变更后的临床试验方案。审评团队对临
241 床试验方案变更补充申请的审评/沟通交流的审核，应针对变
242 更事项，逐条明确是否同意方案变更，对于不同意变更的事
243 项，应表述明确并说明理由。

244 **六、临床试验登记与信息公示**

245 根据《药品注册管理办法》规定，申办者应当在开展药
246 物临床试验前在药物临床试验登记与信息公示平台（简称登
247 记平台）登记药物临床试验方案等信息。申办者应参照《药
248 物临床试验登记填写指南》提交资料，药审中心根据现行法
249 律法规、药物临床试验许可文件、登记平台填写指南、沟通
250 交流会议纪要等要求对申请人登记的药物临床试验信息进行
251 规范性和逻辑性审核。如登记的临床试验方案涉及变更的，
252 可能会经审评团队确认后再予以公示。