

药物临床试验方案提交与审评工作规范

目 录

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

一、背景

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

临床试验方案作为承载临床试验目的、设计、方法学、统计学考虑和组织实施等详细内容的文件，是国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）对临床试验申请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，同时也是保障受试者安全和获得高质量数据的关键内容。

根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》《药品注册管理办法》的相关规定，为提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，加强对申请人的技术指导，保证审评工作依法依规、公开透明，特制定本工作规范。

二、适用范围和基本要求

根据相关法律法规的规定，申请人可在药物研发的不同

阶段，通过沟通交流申请、临床试验申请、补充申请等方式提交临床试验方案。按照时间顺序，大体分为临床试验申请前沟通交流、临床试验申请、临床试验期间特别是确证性临床试验开展前沟通交流、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的资料提交与审评，尤其是针对确证性临床试验（或关键性临床试验）方案。

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

药审中心应按照相关的法律法规、技术指导原则等对申请人提交临床试验方案的科学性、完整性、可操作性和风险可控性进行评价。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者安全的临床试验申请或补充申请，药审中心应不批准开展

临床试验；对于仅提交临床试验方案框架未提供完整临床试验方案、临床试验方案存在重大缺陷或无法保证受试者安全的沟通交流申请，药审中心退回给申请人，要求申请人重新整理完善资料后再次提交。

三、沟通交流中临床试验方案的提交与回复

（一）临床试验申请前的沟通交流

1. 沟通交流的申请

根据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的规定，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提出沟通交流申请。

申请人在提出此类沟通交流时，应提交临床研发总体规划、完整的首次临床试验方案、风险管理计划以及后续临床试验方案或方案框架（如适用）、非临床研究综述、药学研究综述等，并应明确拟沟通交流的问题。如果申请人未提供支持拟沟通交流问题的必要信息，无法就申请人拟咨询问题进行有效交流的，药审中心可告知申请人重新整理完善资料后再次提交。

2. 对沟通交流问题的审核与回复

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

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

审评团队可采用召开会议（面对面会议或者线上会议）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括但不限于：药物研发基本情况；申请人本次提交的临床试验方案题目、编号、版本号及日期；申请人对问题意见的阐述及药审中心对申请人所提问题的回复；对该临床试验方案的修订意见等。

（二）确证性（或关键性）临床试验前的沟通交流

1. 沟通交流的申请

《药物临床试验批准通知书》要求申请人“在完成探索性临床试验，开展确证性（或关键性）临床试验前，向药审中心提出沟通交流申请，对后续临床试验方案进行评估。”的，申请人应提出沟通交流申请。

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

申请人在提交沟通交流申请时，应同时提交已完成的临床试验初步总结、拟开展临床试验的完整方案以及风险管理计划、非临床研究综述、药学研究综述等。

2.对沟通交流问题的审核与回复

药审中心基于拟开展的确证性临床试验方案进行审评。

审评团队首先对申请人提交的早期临床试验的初步总结及其对后续临床试验的支持性进行评价，明确目前获得的早期临床试验的安全性和有效性结果是否充分，是否支持开展确证性临床试验。针对确证性(或关键性)临床试验方案，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标的科学性、统计假设的可接受性、样本量估算的合理性、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性等内容，对临床试验整体方案的科学性、完整性、可操作性、风险可控性等进行综合评价。

审评团队对于确证性临床试验方案，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问题及修订建议，是否同意按此方案或修订后的方案开展临床试验。必要时可要求申请人完善临床试验方案后再次沟通交流。

审评团队可采用召开会议（面对面会议或者线上会议）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但不限于：药物研发基本情况；申请人本次提交的临床试验

方案题目、编号、版本号及日期；明确该临床试验是否是用于注册的关键性临床试验；明确是否同意按照该临床试验方案或修订后的方案开展临床试验；对申请人所提问题是否与申请人达成共识，明确双方的共同观点、分歧意见等；药审中心对该临床试验方案的修订建议。

如有只提供临床试验方案框架导致无法评价等情况，必要时，可在会议纪要或书面回复中要求申办者完善方案后，再次提出沟通交流申请。

（三）临床试验期间的其他沟通交流

在临床试验期间，如申请人认为有必要就探索性临床试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时，可随时提出申请，明确拟沟通交流的问题。具体可参照本规范三（一）、三（二）相关内容执行。

（四）申请附条件批准上市的沟通交流

对于申请附条件批准上市的沟通交流可在临床试验期间的任何阶段提出，相关内容根据《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》执行。具体的申请和审评要求同三（二）。需要特别关注的是确证性（或关键性）临床试验方案的替代终点或中间临床终点或期中分析等是否合适。

在上市申请前沟通交流时，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床试验方案，并以会议纪要或书面回复的形式进行确认。

（五）会议纪要或书面回复意见的撰写

沟通交流会议纪要或书面回复，是药审中心与申请人就沟通交流中的问题进行讨论的结果以及后续技术审评的重要参考，应慎重撰写每一条信息。沟通交流会议纪要应完整呈现和反映沟通交流会的情况，鼓励双方当场完成会议纪要的起草和确认。对于无法当场完成的，审评团队应在时限内完成修订并与申请人确认。会议纪要中不应增加会议中未讨论的内容。

会议纪要或书面回复中，语言应准确、简练、明晰，内容完整，结论明确。不能使用模棱两可或容易引起误解的语言，如让申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、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是否达成一致。如未完全达成一致，应如实、明确列出各自的观点和依据。针对未达成一致的内容，后续可通过沟通交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条件，应明确目前的研发情况不支持开展确证性（或关键性）临床试验或者列出确证性（或关键性）临床试验方案的缺陷，明确不能以此临床试验方案开展临床试验。待完善临床试验方案后，应再次与药审中心通过沟通交流确认后，方可开展临床试验。

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

四、临床试验申请中试验方案的提交与审评

(一) 临床试验方案的提交

申请人在提交临床试验申请时,应根据《中药注册分类及申报资料要求》《化学药品注册分类及申报资料要求》《生物制品注册分类及申报资料要求》提交完整的临床研发计划、拟开展临床试验的完整方案(至少为首次临床试验方案)、风险管理计划以及后续临床试验方案框架(如适用)。

(二) 对临床试验方案的审评

审评团队应对所提交临床试验方案中的关键要素进行科学性、完整性、可操作性、风险可控性的评价。必要时,可召开专家咨询会。

对于经综合审评认为可批准开展临床试验的,技术审评结论和“临床试验批准通知书”中应明确适应症、临床试验方案题目、编号、版本号、版本日期等,必要时可提出对临床试验方案的修订意见或建议;同时还应注明:在开展后续分期药物探索性临床试验前,应当制定相应的药物临床试验方

案，经伦理委员会审查同意后开展；在完成探索性临床试验，开展确证性（或关键性）临床试验前，向药审中心提出沟通交流会议申请，对后续临床试验方案进行评估（如适用）；药物临床试验应当在批准之日起3年内实施，3年内未有受试者签署知情同意书的，本件自行失效。

对于经审评认为临床试验方案中需修订内容较多的，可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在的问题和修订意见，并要求申请人根据《药品审评中心补充资料工作程序（试行）》在规定的5日内提交经修订的临床试验方案，以确保审评通过的临床试验方案具备科学性、可行性。

对于经审评认为申请人提交的临床试验方案不具备可行性，或存在导致受试者安全无法保证的缺陷，或存在其他严重缺陷等问题，且在问询函所规定的时限内申请人无法修改完善的，应不同意本次临床试验申请。在审评结论和“药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暂不支持开展临床试验的理由，记录临床试验方案的题目，并明确临床试验方案中的具体缺陷（如不完整、不科学、不符合法规、相关指导原则要求、风险不可控等），并提出如申请人再次申报，建议修订或关注的内容。

五、临床试验方案变更

随着科学的发展以及临床试验的进展，需要对临床试验

方案进行变更时，申办者可根据《药品注册管理办法》《药物临床试验期间方案变更技术指导原则》等相关要求，首先对变更的情况进行自评估，根据自评估结果，开展进一步的工作。临床试验期间的方案变更，分为以下三种情况：

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

（二）申办者评估认为不会显著增加受试者安全风险，但可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性变更，若为确证性（或关键性）临床试验方案，申请人应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的变更，申办者认为必要的，也可向药审中心提出沟通交流申请。

（三）申办者评估认为是非实质性变更的，经伦理审查同意或备案后即可实施。

对于前两种情况，申办者应参照《药物临床试验期间方案变更技术指导原则》相关要求提交资料。审评团队对临床试验方案变更补充申请的审评/沟通交流的审核，应针对变更事项，逐条明确是否同意方案变更，对于不同意变更的事项，应表述明确并说明理由。

六、临床试验登记与信息公示

根据《药品注册管理办法》规定，申办者应当在开展药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

记平台) 登记药物临床试验方案等信息。申办者应参照《药物临床试验登记填写指南》提交资料, 药审中心根据现行法律法规、药物临床试验许可文件、登记平台填写指南、沟通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规范性和逻辑性审核。如登记的临床试验方案涉及变更的, 必要时, 可经审评团队确认后再予以公示。

本工作规范所规定的期限以工作日计算。

与已发布文件要求不一致的, 按照本工作规范执行。

本工作规范自发布之日起施行。