

# 药物研发及申报临床常见问题技术指导原则 (征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 11 月

# 目 录

一、概述.....	1
(一) 前言 .....	1
(二) 目的和适用范围 .....	1
二、常见问题和技术要求.....	2
(一) 新药临床试验申请前 .....	2
1. 目标适应症人群的选择是否合理? .....	2
2. 现有研究数据能否支持开展 I 期临床试验? .....	3
3. I 期临床试验方案是否可行? .....	3
4. 已完成境外 I 期临床试验, 国内 I 期临床试验能否简化? .....	5
(二) 药物 II 期临床试验前 .....	6
1. 现有 I 期数据是否可支持开展 II 期试验? .....	6
2. II 期试验受试人群的选择是否合理? .....	7
3. 拟研发药物用于新适应症, 是否需要在该人群中开展新的 II 期探索试验? .....	7
4. 对给药方案 (剂量、间隔、周期) 的探索是否充分? .....	9
5. II 期试验中对盲法设计应如何要求? .....	9
(三) III 期临床试验前 .....	10
1. 现有数据能否支持开展 III 期临床试验? .....	11
2. III 期试验受试人群的选择是否合理? .....	11
3. 对照药如何选择? .....	12

4. 给药方案的确定依据是否充分? .....	13
5. 主要及次要疗效指标应如何选择? .....	14
6. 样本量问题.....	16
7. 估计目标统计假设及伴发事件处理? .....	17
8. 临床试验风险管理计划是能充分保障患者安全?	
9. 何时可采取选择性收集安全性数据方式? .....	17
(四) 新药上市许可申请前 .....	18
1. 已经完成了 I、II、III 期临床试验, 现有数据能否支持 获益大于风险, 支持其上市许可申请? .....	18
2. 是否可分阶段提交临床研究数据? .....	18
3. 是否可基于境外数据直接申请境内上市, 开展境内上市 后研究? .....	19
(五) 药品加快上市注册程序 .....	20
是否可纳入加快审评审批工作程序? 评估时有哪些关注 点? .....	20
(六) 改良型新药 .....	22
本品作为改良型新药, 是否具有明显的临床优势? .....	22

# 一、概述

## （一）前言

为鼓励 and 促进创新药物的科学研究及申报，加快新药好药上市，满足患者迫切的临床用药需求，本指导原则基于审评工作实践，系统梳理了新药研发和申报中的常见临床问题，并基于当前法规要求及审评认识提出关键技术建议，以期为药物研发企业和各相关方提供有益参考。

申请人在新药研发和申报过程中的关键时间节点，如首次人体临床试验前、III期临床试验前、上市许可申请前，就临床试验前研究的充分性、临床研发计划和试验设计、支持上市临床试验数据的技术要求、申报策略、风险控制计划及上市后研究计划等关键技术问题，与监管机构审评团队进行及时高效的充分探讨并尽可能达成一致意见，有望提高创新药物的研发和申报效率。

## （二）目的和适用范围

本指导原则旨在为药物研发和申报中常见的临床共性沟通交流问题提供技术指导性建议，以进一步提高申请人与监管机构的沟通交流效率。本技术指导原则适用于创新药及改良型新药，未涉及化学仿制药、生物类似药或预防用生物制品。

本指导原则无法穷尽所有临床相关沟通交流问题，对于指导原则中未涉及的内容，申请人可与监管机构进一步沟通。

对于药物研发和申报需要遵从的法规要求、一般原则以及与其他指导原则的重复内容，在本指导原则中将不再赘述。

## 二、常见问题和技术要求

在药物研发及申报的不同时间节点，申请人提出沟通交流的临床问题具有阶段性特点，故本指导原则按照药物研发及申报的时间节点，分别呈现沟通交流中的临床常见问题及技术要求。

### （一）新药临床试验申请前

#### 1. 目标适应症人群的选择是否合理？

申请人应基于拟研发药物的作用机制特点、目标疾病或疾病状态的病理生理机制、非临床研究支持性证据、同靶点药物的有效性和安全性文献数据、临床需求等综合评估目标拟定适应症人群的科学性和合理性。拟开展临床试验的适应症人群，应为明确的罹患某种疾病或处于某种疾病状态的人群。如申请人不能明确界定适应症，应在充分调研文献、咨询临床专家的基础上，与药审中心进一步沟通。既往曾有申请人以“治疗帕金森病”为目标适应症提交某药物的沟通交流申请，基于当前的科学认识，审评认为该描述尚未在临床实践中形成明确的疾病诊断或诊断标准，其治疗目标缺乏疾病特异性，难以准确定位适应症人群，故建议申请人慎重研发。

如申请人拟将某个药物用于多种不同的适应症的研发，建议针对不同的适应症单独提出相应的沟通交流申请。如拟

针对药物作用特点、作用靶部位或靶器官相同的多个适应症的  
的研发计划提交单个沟通交流申请，应提交充分的依据来支持  
拟研发药物用于不同适应症的相似性。

## 2. 现有研究数据能否支持开展I期临床试验？

申请人应基于符合技术要求的、充分的药学研究和非临床  
研究数据，评估拟研发药物是否已具备开展首次人体临床  
试验和/或其他I期临床试验的条件，以及在临床试验过程中  
健康志愿者或患者受试者的安全是否能得到保障。

在制定药物研发计划时以及开展临床试验前，申请人应  
确保试验用药品的质量和理化性质的表征符合药学研究相  
关技术指导原则的技术要求。同时，药物的处方应与药物研  
发阶段和目标患者人群相匹配。此外，还应特别关注在研发  
过程中的药学变更，并开展变更前后的可比性研究，以支持  
变更前后研究结果的可桥接性。

非临床研究的评估，包括药理学和毒理学研究，其范围  
及相对于临床试验的实施时间取决于影响药物研发的各种  
因素。在开展临床试验之前，应获取足够的非临床信息支持  
初始人体剂量和暴露持续时间的选择。

## 3. I期临床试验方案是否可行？

申请人应参照《创新药临床药理学研究技术指导原则》、  
《健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的  
估算指导原则》、《化学药创新药临床单次和多次给药剂量

递增药代动力学研究技术指导原则》、《ICHE8 (RI)：临床研究的一般考虑》等技术指导原则，基于研究药物的药学特征、非临床研究数据和整体研发计划，制定符合研究目的I期临床试验方案。

通常，对创新药首次人体临床试验方案可行性的评估内容主要包括受试者选择、样本量设定、起始剂量的选择及依据、剂量递增方案、最高剂量选择、剂量递增终止标准、单次和多次给药方案（给药剂量、给药间隔、给药持续时间等）、药物安全性评价指标和方法（包括但不限于观察周期的设定、免疫原性、以及剂量限制性毒性（DLT）的评价）、PK和PD采样方案等。其中，首次人体临床试验的首要目标通常是初步考察药物的安全性和耐受性，故试验设计时应特别关注与保障受试者安全的相关内容。

创新药的首次人体临床试验通常是非治疗性的，可能在健康志愿者（如轻度高血压）或某类患者（如细胞毒类药物在肿瘤患者）中进行。如拟研发药物的目标适应症人群仅为儿童或以儿童患者为主，则除了初始的安全性和耐受性数据通常在成人中获得外，申请人应尽早考虑在探索性临床试验中纳入儿童受试者。

通常，为了更早和更好地了解剂量-暴露-效应关系，在单次剂量递增（SAD）和多次剂量递增（MAD）研究中应尽可能考察药物在较宽剂量范围内的药代动力学

（ Pharmacokinetics, PK ）及药效动力学（ Pharmacodynamics, PD ）特征，建立剂量-暴露-效应关系，为后续临床研究方案的选择提供依据。

I期临床试验应设置充分的观察周期，对安全性和耐受性的观察和评估周期通常应基于药物作用机制和半衰期特征拟定，并及时调整。如非临床研究表明某药物的半衰期约为15-20天，当剂量递增阶段性安全性观察期仅设置为10天时，可能不足以充分观察安全性。或某药物血浆半衰期很短，但与靶器官结合后起效时间可持续数月，剂量爬坡及概念验证研究观察期设置较短，也可能不足以充分观察其安全性，可考虑延长观察期，获得前一个剂量的完整PK、安全性及PD数据后，再考虑进入下一个剂量。

此外，对于一些情形应视具体情况而定，如在 I 期临床试验设置阳性药对照组，需考量对照药物给药剂量的合理性。

#### 4. 已完成境外I期临床试验，国内I期临床试验能否简化？

如研究药物已完成境外I期临床试验，申请人应首先按照《ICHE5（R1）：接受国外临床试验数据的种族因素》基于境外I期试验获得的临床数据，评估境外I期临床试验中是否已经比较了不同种族受试者的PK、PD特征和量-效关系、药物代谢途径和代谢酶的特点是否受种族因素影响、治疗窗的宽窄、相同靶点药物和相同药理学特征药物是否存在种族差异、境内外临床实践是否存在差异等，进而分析将境外I期临



床试验试验数据外推至境内人群的科学性和可行性。

在药物研发实践中，常见的情形是全球同步研发的创新药物，在某个或某些境外国家或地区率先完成了包含首次人体临床试验在内的一项或多项临床药理学研究，拟在后续II期、III期临床试验中增加中国境内受试者。申请人应参照《境外已上市境内未上市药品临床技术要求》、《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》、ICH E5等相关指导原则进行综合评估。如经申请人评估，境外I期临床试验数据已显示该药物在PK、PD特征和量-效关系方面未见种族差异，药物不受代谢酶的影响，治疗窗宽、既往已有同靶点同药理学特征药物通过临床试验或上市后经验证明对种族因素不敏感、境内外临床实践无明显差异，则可适时提交简化该创新药物在境内I期临床试验的沟通交流申请。对于是否需要开展额外的研究，以及开展研究的类型和设计应具体问题具体分析。

## （二）药物 II 期临床试验前

### 1. 现有I期数据是否可支持开展II期试验？

本技术指导原则中所述II期临床试验是安全性和有效性的探索性研究。II期临床试验可在多项试验中考察药物在特定患者群体中的初步安全性和有效性，包括探索有效剂量和治疗方案、细化目标人群、探索剂量-暴露量-效应关系、提供有关识别和确定疗效的大小以及影响因素的信息、论证确证性试验中研究终点的科学性等。

在开展Ⅱ期临床试验前，申请人应已完成符合研发阶段相应技术要求的药学和非临床研究，并从Ⅰ期临床研究中获取了初步安全耐受性、剂量-暴露-效应等方面的信息。Ⅱ期临床试验的设计应基于非临床研究和Ⅰ期临床研究数据，如Ⅱ期推荐剂量，应基于PK、PD、安全性和免疫原性数据等的综合评估。通常Ⅱ期临床试验中的给药剂量不应超过Ⅰ期临床试验中探索的安全剂量范围。同时，Ⅱ期方案还应包含基于非临床研究和Ⅰ期安全性数据制定的详尽风险控制措施，包括安全性监测计划、停药标准、剂量调整方案等。

## 2. Ⅱ期试验受试人群的选择是否合理？

申请人应根据研究药物的临床定位选择适宜的目标人群开展探索性临床试验，并结合非临床研究和临床药理学研究进一步细化目标人群。一般而言，在早期探索性试验中，为降低受试者安全性风险或提高试验检测某种效应的敏感性，研究人群可能被用严格的筛选标准限制在狭小的范围内，如处于某种特定的、较单一疾病状态的患者人群。当研究向前推进时，受试人群可适当扩大以反映在临床实践中可能接受该药物治疗的人群。Ⅱ期临床试验中人群的选择，应为确证性临床试验人群的选择提供有益参考信息。如某过敏性鼻炎治疗药物的临床定位为二线治疗，则应考虑在Ⅱ期临床试验中筛选对一线治疗反应不佳的受试者。

## 3. 拟研发药物用于新适应症，是否需要在该人群中开展

新的II期探索试验？

在多数情况下，为新适应症开展一项或多项II期探索性临床试验是必要的。II期临床试验的目的之一是为确证性临床试验中给药方案的设计提供充分的剂量探索依据。不同疾病、不同人群（如病理生理状态、合并症、合并用药等）可能导致药物在体内的代谢（药代动力学）和效应（药效学）存在较大差异，故原适应症的有效剂量和给药方案在新适应症中可能无效或不安全。如某强效血小板聚集抑制药物，其在急性冠脉综合征患者中的疗效与安全性，不能直接外推至脑卒中患者。

如缺少必要的II期探索性试验，直接进入III期确证性试验，可能会因为剂量选择错误、目标人群不明确等原因导致试验失败，让患者暴露于无效或非最优的治疗之下，严重影响药物的研发进程。

在某些特定情况下，申请人可与监管机构沟通，申请在原适应症的数据基础上，直接进入新适应症的III期试验或采用其他开发策略，这类情形应具体问题具体分析。申请人可考虑从以下方面分析其科学依据：（1）疾病机制和药物靶点高度相似：新适应症与原适应症在疾病发病机制上几乎完全相同，并且有充分证据表明药物的作用靶点在疾病的发生发展中发挥了至关重要的作用，例如同一种药物用于治疗同一疾病的不同阶段（如晚期胃癌扩展至早期胃癌），或用于

177 预防同一疾病的发生（如治疗扩展至预防）；（2）已有大量  
178 真实世界证据或高质量的临床研究文献表明，某药物已在该  
179 新适应症人群中积累了大量的高质量研究数据，能够为确证  
180 性临床试验的设计提供关于剂量、有效性和安全性的有力支  
181 持。（3）“篮式试验”是一种创新的临床试验设计，主要用  
182 于评估具有相同分子特征（预测风险因素，例如基因突变或  
183 生物标志物）但患有不同疾病的患者对同一种治疗的反应。  
184 在篮式试验中，根据靶向特征将患者分组，不再依赖疾病类  
185 型。不同的疾病患者可以被分配到同一个“篮子”中，为跨  
186 多种疾病类型的靶向治疗研究提供了新的途径。

### 187 3. 对给药方案（剂量、间隔、周期）的探索是否充分？

188 探索性临床试验的研究目的之一是为确证性临床试验  
189 给药剂量和给药方案的确定提供支持性依据。探索性试验应  
190 进行充分的给药剂量和给药方案的探索，通常不少于3个给  
191 药剂量和/或给药方案的探索。此外，申请人还应根据药物代  
192 谢特点和药效特征设定足够长的有效性和安全性观察周期。  
193 在探索给药间隔时，应有足够的给药次数。对于局部给药局  
194 部起效的药物，在早期研究阶段应探索不同药物浓度、不同  
195 给药面积的局部和全身暴露情况等，评估其药效特点及安全  
196 性风险，为后续给药方案设计提供充分支持性证据，具体可  
197 参考《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》。

### 198 4. II期试验中对盲法设计应如何要求？

199 申请人应根据Ⅱ期临床试验的研究目的，考虑盲法的要求。  
200 研究目的不同，对盲法的要求可以不同。如研究旨在探  
201 索量效关系、筛选给药方案、探索初步疗效和安全性，通常  
202 应尽可能采用盲法设计，但在实践中根据实际情况的不同，  
203 其要求和可行性也存在差异。盲法的根本目的是为了控制偏  
204 倚，保证试验结果的科学性和可靠性。只要具备可行性，应  
205 首选采用双盲设计。如研究旨在评估特殊人群的剂量-暴露效  
206 应特点、药物-药物相互作用等，可考虑单臂设计。

207 Ⅱ期试验可能因药物剂型或给药方案无法模拟、需依据  
208 阶段性研究数据调整给药剂量、严重毒性、独特的不良反应  
209 等难以实现盲法。如果无法实现双盲，申请人应在临床试验  
210 方案中详细阐述无法设盲的原因，以及拟采用的使偏倚最小  
211 化的具体措施，如采用独立的第三方盲法评估、使用客观指  
212 标作为评价终点等。不推荐采用开放设计、或仅评估者盲的  
213 单盲设计。如申请人拟在关键Ⅱ期临床试验中采用非双盲设  
214 计，应与监管机构进行沟通，以确保偏倚控制措施可保证数  
215 据的可靠性。

### 216 （三）Ⅲ期临床试验前

217 本指导原则中所述Ⅲ期临床试验指确证性临床试验。在  
218 Ⅲ期临床试验前的沟通交流中聚焦为问题有：（1）现有研究  
219 数据是否支持开展Ⅲ期临床试验？（2）拟定的Ⅲ期临床试  
220 验方案的关键设计要素，如研究整体设计、研究人群、对照药

221 选择、主要疗效终点、估计目标和伴发事件、样本量估算以  
222 及研究周期等的设计是否科学合理？

223 1. 现有数据能否支持开展III期临床试验？

224 申请人应基于早期临床研究数据、非临床和药学研究数  
225 据组成的完整证据链，充分说明现有数据可支持开展拟定的  
226 III期临床试验。应评估和说明的内容包括但不限于以下方面：

227 （1）药学：临床试验期间的变更前后的可比性研究可支持变  
228 更前后研究结果的可桥接性；（2）非临床研究是否已经全面  
229 和系统地开展，如重复给药毒性试验、遗传毒性试验是否符  
230 合相关技术指导原则的要求；（3）合理设计并规范完成的探  
231 索性临床试验中已完成了对安全耐受性、药代动力学和 / 或  
232 药效动力学（经典PK、必要的群体PK、必要的药物-药物相  
233 互作用）、剂量-暴露-效应关系、在目标适应症人群中初步有  
234 效性和安全性等的探索。

235 2. III期试验受试人群的选择是否合理？

236 III期临床试验中纳入的受试人群是药物上市申请时确  
237 定适应症描述的关键依据。研究人群应由严格且恰当的、可  
238 准确反映目标适应症人群特征的、并可支持研究目的的入排  
239 标准明确定义。通常确证性研究中的研究人群应尽量接近在  
240 临床实践中拟接受研究药物治疗干预的人群。此外，申请人  
241 还应考虑III期试验是否可为受关注的亚组人群提供充分的  
242 安全性和有效性数据，如性别、种族、年龄、体重、疾病严

重程度、病程、肝肾功能不全、风险因素、基线抗体水平等。

III期试验的目标人群选择应有前期临床试验数据支持。

目标人群的选择应充分考虑疾病特征和新药作用机制和靶点。如某抗流感病毒药物主要通过阻断新形成的病毒从感染细胞中释放发挥抗病毒作用，对已复制的病毒和已被感染的细胞无清除作用，其主要在病程早期起效，故III临床试验中应严格入选流感症状出现 $\leq 48h$ 的患者。

目标人群的选择应同时关注药物的疗效特点。III期试验中可能会根据前期研究数据提示，选择可能产生最大获益且有明确临床需求的患者人群。

### 3. 对照药应如何选择？

III期临床试验中设置对照时，当无有效治疗药物时，通常选择安慰剂对照；有确证安全有效的药物获批上市后，可选择阳性对照。

值得关注的是，同一适应症的新药临床研发过程中，试验设计和对照药的选择不是一成不变的，临床研发过程中要关注目标适应症领域治疗手段的革新，试验设计应能充分体现新药的临床价值，满足患者当下未被解决的临床需求。如在致盲性眼底疾病年龄相关性黄斑变性的药物研发领域，当前已有多款抗VEGF(血管内皮生长因子)药物在完成采用激光治疗作为阳性对照的确证性临床试验后获批上市，该疾病领域的临床实践已发生重大变化，故后续研发的创新药多采

用已上市的抗VEGF药物作为阳性对照。

然而，对于某些特殊疾病或疾病状态，当已有上市药物的治疗效应有限，且存在个体差异较大、安慰剂效应高、拟适应症疾病严重程度较低、接受安慰剂风险低、主要疗效指标为主观指标等情形时，为了更好地确证新药的疗效，推荐采用安慰剂对照或包括安慰剂、阳性对照在内的三组设计，不推荐阳性对照的非劣效设计。如某流感治疗药物开展的单纯性流感适应症的临床试验中采用了安慰剂和阳性药对照的三组设计，不仅确证了相对安慰剂的绝对疗效和安全性，也说明了其相对于阳性药的疗效和安全性，证明了其基于当前临床实践的价值。

#### 4. 给药方案的确定依据是否充分？

Ⅲ期临床试验方案中给药方案的设定应有充分的Ⅱ期临床试验数据支持，需充分考虑Ⅱ期剂量探索研究中是否基于前期临床研究设置了多个剂量组，剂量选择是否包括了起始剂量和剂量调整方式，各试验组的暴露人数和暴露时间是否充分，剂量-暴露-效应关系是否明确及量效关系不明确的可能原因，PK和/或PD数据能否支持拟定的给药方案，PD指标设置是否合适，PD指标变化程度以及持续时间能否表征所需治疗效应，PD结果是否稳健等。

前期剂量探索的结果应以临床实际人群中的需求为出发点。在前期剂量-暴露-效应关系证据不充足时，难以支持Ⅲ



期剂量选择及样本量评估。

此外，试验方案中还应对背景治疗、基础治疗、可能的补救治疗等进行明确。

## 5. 主要及次要疗效指标应如何选择？

III期临床试验一般应选择临床终点作为主要疗效指标。确证性研究中的主要疗效指标应能够提供与研究主要目的相关的具有临床相关性和有说服力的证据，为监管决策提供决定性依据。次要疗效指标是与主要目的相关的支持性测量指标，或与次要目的相关效应的测量指标，为全面表征药物的疗效特征提供重要支持性依据。确证性临床试验中设定的主要疗效指标、次要疗效指标，以及探索性疗效指标，共同构成了全面、充分表征药物疗效特征的评价体系，应能提供多维度、多层面的药物有效性信息。

以中重度银屑病治疗药物的研发为例，主要疗效指标一般设计为**PASI 75**（银屑病面积与严重程度指数较基线改善**75%**）的应答率以评估药物对疾病严重程度和受累面积的改善、**sPGA 0/1**（静态医生整体评估改善为0分或1分）的应答率以对全身银屑病的红斑、浸润和脱屑三个核心体征的整体严重程度进行评估；次要疗效指标通常可包含更高标准的**PASI**应答率，如**PASI 90**应答率、**PASI 100**应答率，以评估皮损更高程度的改善。起效速度，如达到**PASI 50**或**PASI 75**的中位时间等以评估评估药物起效有多快。疗效的持久性与维

持率，如长期给药第48周、96周时，维持PASI 75/90/100和sPGA 0/1应答的受试者比例。患者报告结局，如DLQI（皮肤病生活质量指数），以评估银屑病对患者生活质量各方面（如症状、感受、日常活动、休闲、工作和人际关系）的影响。探索性疗效指标可包含检测与银屑病发病机制相关的细胞因子（如IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ ）水平在治疗前后的变化，以探索其与临床疗效的相关性。上述疗效指标体系，从银屑病患者的皮损改善、药物的起效快慢、疗效的维持、对生活量的影响等多个维度全面评估了药物的有效性。此外，针对皮损的改善这一核心治疗目标，设计了PASI 75/90/100和sPGA 0/1应答率，表征了不同程度的改善，可充分评估药物的疗效强度。

在疗效指标的选择上，需同时考虑患者的观点。每个疗效指标的定义需包括评估时间点、标准化的评估或测量方法。

III期临床试验有时会采用已经过验证的替代终点作为主要疗效终点，特别是当药物拟用于严重且缺乏有效治疗药物的疾病，观察临床终点（如总生存期）需要很长时间、需要极大的样本量时。替代终点是临床试验中用来代替直接测量患者感觉、功能或生存状况的终点指标，其不能直接测量临床获益，但可通过流行病学与统计学、诊断治疗学、病理生理学等理论依据来推断临床获益。对于很可能预测临床获益的替代终点，在某些特殊情形下拟申请附条件批准时，申

331 请人需将替代终点开发和验证数据等提交给药品监管部门，  
332 通过沟通交流等方式讨论是否可运用此替代终点支持审评  
333 决策。申请人应充分阐述采用替代终点的理由、替代终点与  
334 临床结局的相关性及相应证据、替代终点用于预测临床结局  
335 的灵敏性和特异性、用于检测替代终点的测量工具的可靠性  
336 等。

## 337 6. 样本量问题

338 研究中的受试者数量（样本量）应足够大，既要满足解  
339 决主要有效性评价所需的受试者数量（参见 ICH E9），同时  
340 还要满足安全性评价的需求。评价无生命威胁条件下长期治  
341 疗药物的临床安全性需满足ICH E1要求，这里需注意不仅是  
342 需持续服药的慢病，也包括需要反复短疗程用药的情形，均  
343 应满足E1的要求。

344 样本量计算、非劣效/等效界值等的确定应有充分的客观  
345 数据支持并在方案中描述。如果研究目的包括获得某些亚组  
346 的信息，则应保证这些亚组的样本量足够多以具有充分的代  
347 表性。在国际多中心研究中需考虑各区域样本量分配问题  
348 （ICH E17）。

349 如某药物已有其他适应症安全性数据，当计算新增适应  
350 症III期临床试验的样本量时，临床研发总体设计应确保暴露  
351 量和暴露时间足以评价用于新增适应症的安全性。其他适应  
352 症已获得的安全性数据可作为支持性资料，应关注到不同适

353 应症人群的相似性，以及不同适应症临床试验中的药物剂量、  
354 疗程、暴露持续时间差异等。

#### 355 7. 估计目标统计假设及伴发事件处理？

356 估计目标统计假设需要有明确的前期或同类品种的明  
357 确客观数据支持。构建估计目标时策略的选择必须清晰明  
358 确。申请人应充分考虑并使用不同的策略来明确体现不同  
359 伴发事件的临床问题，如疗法策略、假想策略、复合变量  
360 策略、在治策略等。具体可参见ICH E9。

#### 361 8. 临床试验风险管理计划是能充分保障患者安全？

362 申请人需结合前期非临床及临床研究提示的安全性问  
363 题、本品已知风险及潜在风险，并结合靶点药物安全性  
364 信息、相关指南等制定完善的临床试验风险管理计划，并  
365 应根据临床试验结果进行动态完善。风险管理计划一般需  
366 包括药物警戒活动计划和风险控制措施。申请人应在遵守  
367 我国药品管理的相关法律法规等的同时，参考ICH和我国药  
368 品监管机构发布的相关技术指导原则制定药物警戒活动计  
369 划。唯有确保安全监测措施充分全面、风险管理计划科学  
370 完善，才能保障受试者安全。

#### 371 9. 何时可采取选择性收集安全性数据方式？

372 保护受试者个体的安全和健康，以及获得用于评估试验  
373 药物风险特征的安全性信息是临床试验中安全性监测的主  
374 要目的。在充分考虑所有因素并确定药物的安全性特征得到

充分描述后，在以下情况中可考虑选择性收集安全性数据：

（1）旨在支持获批药物新适应症的临床试验人群特征及合并治疗等方面和原适应症人群相似，或者支持获批适应症的试验人群充分代表了新适应症的患者人群，如患者同时存在两种疾病；（2）旨在扩展获批药物说明书信息的临床试验，在同一患者人群中研究其他的终点；（3）安全性特征已得到充分描述，旨在进一步研究潜在安全问题的安全性试验，可重点关注特定数据；（4）旨在提供额外有效性证据的临床试验，且药物的安全性特征已得到充分描述。相关注意事项及具体实施措施可参考ICH E19指导原则。

#### （四）新药上市许可申请前

1.已经完成了I、II、III期临床试验，现有数据能否支持获益大于风险，支持其上市许可申请？

申请人应参照上市许可申请申报资料要求，尽可能的提供完整的临床相关资料，并基于临床研究数据进行获益-风险评估。如研究数据包含境外数据，需在进行总体人群获益-风险评估的基础上提供种族敏感性分析报告，并重点关注中国适应症人群的获益-风险。

2.是否可分阶段提交临床研究数据？

对于需要长期用药的慢性疾病而言，临床试验数据应包含长期的有效性和安全性数据，通常申请人应在提交上市许可申请时提供长期给药的临床试验数据。

对于某些符合加快审评审批特殊情形，如适用于附条件批准上市、优先审评审批的上市申请，可按照相应的工作程序，提交所附条件的上市后研究数据或滚动递交研究资料。其中，对于需要长期给药的优先审评审批品种，通常是在申请优先审评审批时已完成长期给药研究，虽未形成最终试验报告，但提交的主要数据已可供评价，可在审评阶段滚动递交详细的临床数据。

3.是否可基于境外数据直接申请境内上市，开展境内上市后研究？

对于境外已上市境内未上市的药品，其境内临床试验的技术要求应参照《境外已上市境内未上市药品临床试验技术要求》。如经申请人评估，该药品符合上述指导原则的技术要求，可提出沟通交流申请。

对于整体临床试验数据中包括境外和境内数据的药品，需首先基于境内外数据评估总体人群获益是否大于风险，在总体人群获益大于风险的前提下，且无种族敏感性，可基于境内外数据申请境内上市。

对于仅有境外临床试验数据的药品，在境外数据支持总体获益大于风险且未见明显种族因素影响的前提下，需关注两个方面：（1）该药品的目标适应症是否属于严重或危及生命疾病、罕见病；（2）是否尚无有效治疗手段，或是否较现有治疗手段具有明显提高疗效或安全性等优势，如同时满足

上述两方面条件，则可考虑在严格风险控制的前提下基于境外数据直接申请境内上市，同时应开展上市后有效性和安全性临床试验以支持药品全生命周期获益-风险评估。

对于境内外均未上市的创新药或改良型新药，可考虑参照境外已上市境内未上市药品的临床试验技术要求。

#### （五）药品加快上市注册程序

是否可纳入加快审评审批工作程序？评估时有哪些关注点？

国家药监局已发布了突破性治疗药物程序、附条件批准程序、优先审评审批程序和特别审批程序4种药品加快上市注册程序。其中，特别审批程序是审评审批时限最短且最优先级的加快程序，仅在发生突发公共卫生事件的威胁时以及突发公共卫生事件发生后（具体适用情形见《药品特别审批程序》），可依法决定对突发公共卫生事件应急所需防治药品实行特别审批。其余3种加快程序的适用范围更广泛，但针对的研发阶段和发挥的作用有所区别，突破性治疗药物程序和附条件批准程序主要适用于临床研发期间的药物，通常是在获得早期临床数据或阶段性临床数据时提出；优先审评审批程序适用于上市许可申请阶段，大多数是在获得全部临床数据（除因附条件批准而优先外）时提出。

在评估能否纳入突破性治疗药物程序和优先审评审批程序时，通常需重点关注拟申请的适应症是否符合相应程序

的疾病适用范围以及是否具有明显临床优势。突破性治疗药物程序适用于防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病，严重危及生命是指病情严重、不可治愈或者发展不可逆，显著缩短生命或者导致患者死亡的情形；严重影响生存质量是指病情发展严重影响日常生理功能，如果得不到有效治疗将会导致残疾、重要生理和社会功能缺失等情形。优先审评审批程序的适用范围更广，除工作程序中明确的列举外，通常也可在一定程度上参考突破性治疗药物程序适用疾病范围。申请人在申报资料中需阐明符合突破性治疗药物程序或优先审评审批程序适用范围的充分依据。在评估临床优势方面，如果研发的目标适应症尚无有效防治手段，则需评估该药物早期研发数据是否可显示在重要临床结局上具有显著临床意义的疗效；如果拟定位于与现有治疗手段相比具有明显临床优势，则需提供与已上市药品进行直接或间接对比的数据。间接对比时需关注：本品临床试验与已上市药物关键临床试验的设计是否相同、研究人群是否相似、基线是否可比，与安慰剂或阳性药的疗效差异是否具有明显临床优势等。

拟申请附条件批准上市的药物，通常需重点关注研发适应症是否符合《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》中规定的附条件批准的情形，以及现有数据是否满足附条件批准上市的技术要求。其中，如拟申报产品为“公共卫生方面



急需的药品”，此类情形需由相关部门或文件认定。基于现有数据进行获益-风险评价时，申请人应充分评估说明所选择的替代终点、中间临床终点或选择早期临床试验数据与预期的临床获益之间的相关性、合理性，并提供相应的证据。在提交附条件沟通交流申请时，申请人应同时提交上市后研究计划。

#### （六）改良型新药

本品作为改良型新药，是否具有明显的临床优势？

改良型新药应立足于患者未被满足的临床需求进行研发，更为鼓励的是能够明显提高有效性、改善安全性、显著提高依从性的改良，例如缓控释技术或其他的重大药学技术改良等。

对于提高有效性和改善安全性的情形，可参考《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》等开展相应的研究。对于改良研发不同剂型的口服速释制剂的情形，通常认为，就某一个化合物来说，片剂或胶囊、颗粒剂或干混悬剂、口服溶液剂或口服混悬液三种类型的普通口服常释剂型，均具有临床需求和临床价值，但应同时符合制剂学适宜原则。片剂与胶囊互改、颗粒剂与干混悬剂互改、口服溶液剂或口服混悬液互改，通常难以具有明显临床优势。

在已有上述普通口服常释剂型（片剂或胶囊、颗粒剂或干混悬剂、口服溶液剂或口服混悬液）的情况下，对于其他

485 的常释剂型建议慎重研发。如仍拟研发其他的常释剂型，应  
486 基于未被满足的临床需求为基础，结合适应症人群、制剂特  
487 点综合评估临床价值和临床优势。

#### 490 四、参考文献

491 [1] ICH. E1: The extent of Population Exposure to Assess  
492 Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term Treatmen  
493 t of Non- life-threatening Conditions [EB/OL]. Oct 1994. ht  
494 tps://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0

495 [2] ICH. E5(R1): Ethnic Factors in the Acceptability of Fo  
496 reign Clinical Data [EB/OL]. Feb 1998. https://www.cde.or  
497 g.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0

498 [3] ICH. E8(R1): General Considerations for Clinical Trials  
499 [EB/OL]. Oct 2021. https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/  
500 toGuideIch/3/0

501 [4] ICH. E9: Statistical Principles for Clinical Trials [EB/O  
502 L]. Feb 1998. https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGui  
503 deIch/3/0

504 [5] ICH. E10: Choice of Control Group and Related Issues  
505 in Clinical Trials [EB/OL]. July 2000.https://www.cde.org.c  
506 n/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0

507 [6] ICH. E17: General principle on planning and Designing  
508 Multi-Regional Clinical Trials [EB/OL]. Nov 2017. [https://](https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0)  
509 [www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0](https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0)  
510 [7] ICH. E19 : A Selective Approach To Safety Data Colle  
511 ction In Specific Late-Stage Pre-approval Or Post-Approval  
512 Clinical Trials [EB/OL]. Sep 2022. [https://www.cde.org.cn/ic](https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0)  
513 [hWeb/guideIch/toGuideIch/3/0](https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0)  
514 [8] 国家药品监督管理局.《药物临床试验的一般考虑指导原  
515 则》[EB/OL]. 2017年1月.  
516 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b32eaabf2c4cc56570c23c19f9608076)  
517 [32eaabf2c4cc56570c23c19f9608076](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b32eaabf2c4cc56570c23c19f9608076)  
518 [9] 国家药品监督管理局.《局部给药局部起效药物临床试  
519 验技术指导原则》[EB/OL]. 2022年5月.  
520 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=0](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=0696b4ad8d10ed92e6c68caa8098ea78)  
521 [696b4ad8d10ed92e6c68caa8098ea78](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=0696b4ad8d10ed92e6c68caa8098ea78)  
522 [10]国家药品监督管理局.国家药监局关于发布《突破性治  
523 疗药物审评工作程序（试行）》等三个文件的公告（2020  
524 年第82号）[EB/OL]. 2020年7月.  
525 [https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/2020070815170](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200708151701834.html)  
526 [1834.html](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200708151701834.html)  
527 [11]国家药品监督管理局.《化学药品改良型新药临床试验  
528 技术指导原则》[EB/OL]. 2020年12月.

529 <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=3>  
530 5d77016fdcd7dc0be456d8cf17ae238