

# 药物临床试验申请临床评价技术指导原则

## （征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 09 月

# 目录

|                        |    |
|------------------------|----|
| 一、概述.....              | 1  |
| (一) 背景和目的.....         | 1  |
| (二) 适用范围.....          | 1  |
| 二、总体考虑.....            | 1  |
| 三、临床评价的主要内容.....       | 2  |
| (一) 临床需求评估.....        | 2  |
| (二) 前期研究数据评价.....      | 3  |
| (三) 临床整体研发计划评价.....    | 3  |
| (四) 临床试验方案评价.....      | 4  |
| 1.I 期临床试验方案.....       | 4  |
| 2.II/III 期临床试验方案.....  | 8  |
| (五) 临床试验规范及相关风险控制..... | 15 |
| (六) 临床试验过程中安全性评估.....  | 16 |
| 四、参考文献.....            | 17 |

# 药物临床试验申请临床评价技术指导原则

## （征求意见稿）

### 一、概述

#### （一）背景和目的

临床研发是药物创新的关键环节，临床整体研发计划和临床试验设计的科学性对药物有效性和安全性充分评价至关重要。为了进一步提升药物临床研发的效率和临床试验的科学设计，本指导原则对药物临床试验申请时临床评价的关键技术考虑提出具体建议，以期供申请人、研究者和监管机构参考。

#### （二）适用范围

本指导原则适用于化学药品和治疗用生物制品临床试验申请的评价。

应用本指导原则时，还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）和其他国内外已发布的相关指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，其中的相关要求为推荐性技术要求。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。

### 二、总体考虑

药物临床研发应首先基于疾病发病机制和病理生理学特点、研究药物药效学和毒性等特点，综合考虑确定目标适

应症，并关注适应症临床需求。在此基础上，基于前期研究数据，针对拟定适应症合理制定临床试验计划和临床试验方案。所提供的临床试验方案中关键要素的设计应有前期非临床和/或临床研究数据支持，针对研究药物非临床毒性、前期临床安全性证据（如有）、同机制/靶点药物（如有）已知安全性等，制定相应的安全性风险控制措施。

### 三、临床评价的主要内容

临床评价主要基于目标适应症的临床需求、前期研究证据，对临床整体研发计划及具体临床试验方案进行评估，并权衡现阶段的获益和风险以明确是否能够开展临床试验。

#### （一）临床需求评估

主要关注研究药物的临床治疗学需求，包括目标适应症特点、临床治疗学现状及需求、以及研究药物理论上的潜在临床优势及拟解决的临床需求。

目标适应症特点包括：流行病学、病理生理学、发病机制、临床表现、疾病发展及预后等特点，以及是否有国家/地区间以及种族间存在差异的报道。

临床治疗学现状及需求包括：目标适应症现有治疗手段及其优缺点，是否存在全球或地区的标准治疗方案，是否存在区域间临床医疗实践的差异，以及当前存在的临床治疗学需求。

## （二）前期研究数据评价

聚焦于后续评价需要，关注前期研究与安全有效性相关的关键信息，包括：（1）前期非临床研究：可能影响临床决策的研究药物非临床药效、药代和毒理研究关键信息；（2）前期临床研究：研究药物临床药代动力学（PK）、药效学（PD）、PK/PD、有效性和安全性的关键发现。分析需要重点关注的安全性问题以及缺失数据相关安全性风险，分析种族敏感性（如适用）；（3）同类药物临床研发和上市情况：相同活性成份或相同靶点药物临床研发和上市情况，及安全有效性方面的重要问题。

## （三）临床整体研发计划评价

在药物临床试验前及临床研发过程中，受试者的安全性是评价的首要考虑，其次需考虑新药整体研发计划的科学性和可行性，以及拟定的临床试验在整体研究计划中的作用。

评价程度与内容依据研究新药的新颖性、开发阶段、有无同类药物以及对同类药物安全性的了解程度、潜在的安全性风险等而有所不同，具体评价内容包括：（1）整体研发计划是否围绕研究新药目标适应症人群的安全有效性评价为目标进行；（2）研发计划是否有前期数据的支持；（3）人体PK和PD试验等计划是否充分。如：临床药理研究是否依据前期非临床和临床研究的发现进行恰当设计，并且其研究结果可用于支持后续临床试验的开展；相关数据能否用以确认

研究药物的剂量-暴露-反应关系；是否对特殊人群的安全性评估进行了考虑（如，新生儿、儿童、孕妇、肾功能受损和肝功能受损患者）；整体研发计划是否结合疾病特点和治疗学需要，进行了必要的药物-药物相互作用研究设计等。

#### (四)临床试验方案评价

##### 1.I 期临床试验方案

##### 1.1 受试者的选择

基于药物毒性、作用机制特点、伦理学要求等，评估受试者选择的合理性。如安全性风险可控、且符合伦理学要求，通常选择健康志愿者进行首次人体研究，否则，需考虑选择目标患者人群进行研究（如，一类精神药物，麻醉药，细胞毒性药物等）。

##### 1.2 给药方案

根据非临床药效、毒理、药代、作用机制等发现，评估临床试验方案中拟定的起始剂量、剂量递增方案、最大耐受剂量和持续时间、给药间隔的选择是否适当，是否满足认可的安全性范围；前期非临床研究数据是否足够支持拟定给药方案；非临床缺失数据有哪些可能影响安全性分析；在每次递增剂量前，是否支持获得足够的安全性等信息（如，观察持续时间、实验室检查数据、临床观察数据等），考虑累积数据的计划是否适当。

##### 起始剂量

非临床评价应提供信息，指导选择新药人体首次试验的安全且适当的起始剂量。起始剂量的选择需重点考虑，如何在动物种属间外推数据，如何用动物数据预测人体反应。通常而言，人体初始剂量是最敏感动物种属未观察到不良效应（NOAEL）的剂量水平的 1/10-1/100。在某些情况下，此起始剂量可能较高，这取决于药物分类的属性和动物应用后产生的不良效应的性质。

当存在以下情形时，建议考虑使用较低的起始剂量：（1）毒性剂量-反应曲线较为陡峭；（2）非临床显示有严重的毒性；（3）发现的毒性在受试者中进行监测存在困难；（4）效应存在不可逆性；（5）引发毒性所需剂量或暴露量在种属间存在巨大可变性；（6）全新的治疗药物；（7）免疫调节药物（如：刺激细胞因子释放的药物）；（8）采用的动物模型与人体疾病相关性有限；（9）采用了新辅料或新佐剂；（10）对药物的 PK 和 PD 特征所知甚少。

在开展 I 期初步临床试验选择剂量范围之前，应考虑到所有相关的非临床数据和国外人体数据。

#### 剂量递增、最大耐受剂量和持续时间

基于受试者安全的考虑，研究新药的首次人体研究通常应首先进行单次给药的剂量递增研究，在初步了解药物的 PK 和安全性基础上，方可开展多次给药的耐受、药代和安全性研究。

110 剂量递增设计通常采用剂量增量成线性或对数增加的方法，  
111 也可在保障受试者安全的前提下，依据疾病和药物作用特点，  
112 对剂量递增的速率进行调整。对于治疗窗窄、动物模型相关性差、  
113 存在毒性担忧的情形，剂量递增的幅度应适当减小。  
114

115 最大耐受剂量的选择更为复杂。对于预设最大耐受剂量的情形，  
116 通常需根据动物数据或有关药物特点，预计此剂量足以产生所需较高  
117 血药浓度和效应，且能被受试者很好耐受。但此种设计存在局限性。  
118 为能提供更高暴露下的结果信息，并用于发现毒性且能被很好耐受  
119 的最大耐受剂量，应谨慎设计，并确保可充分监测到试验期间的安  
120 全性数据（不良事件、实验室检查、心电图、QT/QTc 间期、等）、  
121 PD、PK、免疫原性等，确保监测内容和采集数据时间点设计合理。  
122

123 需评估方案中是否依据非临床发现，制定了明确的剂量递增原则  
124 和剂量递增的停药标准，以助于预防或及时处理非预期的严重毒性。  
125 通常，在获得低剂量组的安全性基础上，方可进入下一较高剂量组  
126 的研究。对于全新作用机制药物的首次人体试验，基于风险评估情况，  
127 必要时可考虑在每个剂量组内逐例开展研究，以减少暴露于药物安  
128 全性风险的患者数量。  
129

130 需评估每个剂量组接受治疗的受试者人数是否适当，在每个剂量  
131 组内前一例受试者给药至下一例受试者给药之间、



以及较低剂量组给药与递增至下一较高剂量组给药之间的观察时间设计是否充分。

### 1.3 停止入组或停药标准

根据观察到的毒性（预期或非预期毒性），将试验期间实施的按计划改变的给药方案称作安全性停药标准。

方案中应明确：（1）可接受的毒性列表（即：如果在特定指标中观察到毒性，应列出造成改变受试者入组和给药的毒性标准）；（2）处理其他毒性发生的程序（即：未在可接受的毒性列表中列出的毒性）。多数程序指定下述任一情况：（1）在进一步研究毒性数据之前，受试者停止给药或试验停止入组；（2）评价特定剂量组中或每个剂量组中未暴露较高剂量的其他受试者，从而使试验更为敏感地反应不良事件数据；（3）较为缓慢地递增两个剂量组间剂量；（4）排除认为某一不良事件发生风险更高的受试者。鼓励设计执行 I 期试验的停药标准。

### 1.4 安全性监测

应评估安全性监测方案是否适当全面；是否包括了不良事件、实验室检查（血常规、血糖、血脂、肝功、肾功、电解质等）、心电图、胸片、QT/QTc 间期等安全性监测内容，是否制定了合理的安全性随访时间和评估方法。方案是否结合非临床研究发现的药物已知毒性、药理学活性相关的风险以及其它潜在风险，制定了针对性的监测内容、监测计划及

154 应对措施。

155 针对多中心试验，是否制定了安全性数据与临床研究者、  
156 申请人充分共享的计划。

### 157 1.5 PK 及 PD 数据采集

158 应评估方案中拟定的采集 PK 数据和/或 PD 数据的设计  
159 是否适当。应评估药物的 PK 特征、血药浓度与效应间的关  
160 系（如：PK/PD 关系、总体 PK 信息、以及进一步 PK 和 PD  
161 研究计划）。

162 了解母体药物和活性代谢产物的 PK、PD 特征，对后期  
163 临床试验设计、剂量和给药时间间隔的选择至关重要，对预  
164 计哪些受试者可能出现药物蓄积、哪些合并用药可能导致相  
165 互作用均很重要。因此，早期获得这些数据有助于支持后续  
166 研究设计的关键决策。

### 167 1.6 免疫原性

168 对于生物制品，是否设计了免疫原性数据的采集。

### 169 1.7 受试者风险控制措施

170 基于研究药物非临床毒性、同机制/靶点药物（如有）已  
171 知安全性等，评价临床试验风险管理计划的可行性。

## 172 2.II/III 期临床试验方案

173 在启动 III 期临床试验前，应评价研究药物所有已开展的  
174 临床试验数据和计划开展的临床试验方案，从而确保临床试  
175 验受试者风险可控，且开发计划将解决相关审评技术要求和

审评问题。

## 2.1 支持III期临床试验的前期证据

III期临床试验方案设计应有早期临床试验数据的支持，关注前期研究项目和结果对拟开展临床试验的支持程度和局限性。早期临床试验中是否已包括合理设计并规范完成的临床耐受性、药代动力学和 / 或药效动力学（经典 P K、必要的群体 P K、必要的药物-药物相互作用）、剂量-效应关系研究等。早期临床试验应探讨了足够宽的剂量范围下的安全性和有效性。

已完成的非临床和早期临床试验中尚存在哪些缺失数据，这些缺失数据是否需在开展III期临床试验前提供，以支持III期临床试验的开展。

早期临床试验发现的研究新药一般安全性及特定亚组人群的安全性数据是否支持III期临床试验拟定患者人群的安全性。

## 2.2 试验设计

随机化和盲法是降低试验偏差、确保试验结论可靠的两种主要方法。对照组设计则可将试验药物的效应与其他因素（如：受试者特征、疾病自然转归、和研究者的预期等）的影响予以区分。因此，对于 III 期临床试验，需评价其试验方案是否考虑了随机、盲法、对照（安慰剂或阳性药物）的设计。如未进行相关设计，则需评估拟定设计是否合理有据，

以及该设计对试验结果评价的可能影响等。

方案是否描述了试验假设和类型，是否依据对照组的选择，考虑了相应的优效性或非劣效性设计。对于非劣效设计，应制定合理的非劣效界值。方案是否依据试验前发现的重要协变量（预测风险或预后的变量）等因素对受试者进行了必要的分层随机化。

方案拟定的试验周期是否适当，是否有前期临床试验安全有效性数据的支持。研究周期中是否包括了筛选期、治疗期、观察期、撤药期（必要时）。为了合格入组受试者，是否需要一段筛选期，方案是否充分描述此筛选期设计，设计是否合理；人口统计学基线信息和重要基线信息的采集是否适当。

## 2.3 研究人群

方案是否明确定义了研究人群；受试者的入选和排除标准能否反映研究新药的目标适应症人群特点；应鉴别目标适应症人群与有效性和安全性的研究人群之间存在的差异（如疾病阶段或严重程度、风险因素、人口统计学），并审查这些差异对结果评价的普适性、特定人群结果的适用性以及说明书内容的影响。

计划开展的临床试验（连同正开展试验和已完成试验）能否提供药物在广泛人群中（包括受关注的亚组人群）得到的充分数据；特别是包括按下述分类定义的亚组人群：性别、

220 种族、年龄、体重/体表面积、代谢的遗传学差异、风险因素、  
221 疾病严重性、患者身患一种病症还是身患多种伴随病症、免  
222 疫缺陷（若适用）、怀孕（如果预计在怀孕期间使用）、合用  
223 药物、肾功能不全/肝功能不全/排泄器官受损等。

224 是否排除了不必要排除的人口统计学因素（如：年龄在  
225 75 岁以上）或伴随病症的人群，从而减少了被研究人群的范围。  
226

227 申请人是否提供了初步儿科研究计划（PSP），是否依据  
228 适应症发病人群特点考虑了必要的儿科研究计划，特殊情况  
229 下，还包括豁免或延期等请求。

## 230 2.4 对照的选择

231 方案是否设计了对照组，对照组的选择是否适当。

232 对照组可以是同期对照，也可以是历史对照。同期对照  
233 是将人群分为两个组或两个以上组，通常按随机法分组，同  
234 期对照组主要包括四类情形：安慰剂组、不接受治疗组、试  
235 验药物不同剂量组、及不同活性药物组。历史对照将接受试  
236 验药物治疗的治疗组与其他时间接受其他方式治疗的一组  
237 受试者相比较。

238 通常，对于 III 期临床试验，建议采用安慰剂对照和/或  
239 阳性药对照，有时，根据前期临床试验数据的基础，也可考  
240 虑同时设计试验药物不同剂量组的对照，以确证不同剂量水  
241 平下的有效性和安全性。因受到基线疾病评估、严重性、人

口学特征、试验前及试验中接受的治疗/辅助治疗、治疗反应的评估、安慰剂不同效应、缺乏关键协变量及在临床试验中测量转归数据的方式和时间不同等多种因素的影响，多数情况下不建议使用历史对照。仅在有限情况下，该对照可能可行，但通常需满足以下条件：该疾病自然病史已公认且可被高度预期，治疗效应足够明显以至于对其它因素引入的偏差不足以引起错误判断。对此情形需慎重评估。

如果已有安慰剂对照试验，则考虑是否还需有评估试验敏感性的阳性药物对照。

## 2.5 给药方案

给药方案设计是否适当，给药剂量、给药间隔和给药周期等设计是否有 II 期临床试验数据的支持；方案是否提供了内容详实的给药说明；是否充分说明了拟使用的合并治疗（包括背景护理和标准护理）；对于可能存在的疗效不佳导致疾病转归不良的情形，是否制定了必要的补救治疗方案，等。

## 2.6 有效性终点

方案中是否预先确定了所有有效性研究终点，包括主要终点和次要终点。对拟定的研究终点是否有明确的定义，定义是否说明了终点评估的具体内容和标准、评估时间点和具体评估方法，应评估终点的定义是否适当且可被接受，用于评估终点的方法是否得到充分验证；如果主要终点选择一个

替代终点，应评估此替代终点是否得到充分验证。

如果终点采用实验室检测指标，方案应详细说明分析的类型和采样数量。如果终点采用临床终点，则该终点的评价仅可由具有资格并经过培训的人员进行。如果拟由申请人外部终点评价委员会进行终点评价，则试验方案中应陈述研究者需要采集哪些数据并确定参比标准。

## 2.7 安全性评价

方案计划的总人群暴露量（受试者样本量、相关剂量水平下的暴露量、给药持续时间等）是否能充分评估安全性。根据已明确的目的和研究终点、对药物的预期应答和目标适应症特点，临床观察的持续时间是否充分。对于长期使用的药物，需要考虑 ICH E1A 指南中相关需要扩大数据库的情况。

受试者药物不良事件（AE）、实验室检查等安全性监测内容是否充分，包括评估工具（如：CRF）、评估频率、随访时间点、随访实施计划等设计是否合理。是否按非临床数据建议的或通常要求的充分评估了特定潜在安全性问题（如：QT 延长、肝毒性、免疫原性）。

对试验中出现不良事件的受试者，是否考虑到必要的随访频率的增加、随访期是否足够长，以充分了解事件发生、发展、处理及转归情况。试验室检查数据是否包含了所有器官系统的常规评价。对于可能或已知受药物不良影响的器官

系统、以及需特别关注的不良事件/反应，是否制定了更为详细的评价计划。

方案中是否制定了试验过程中安全性评估相关的计划和方法。

## 2.8 终止标准

方案中是否针对前期研究发现的危险性风险、以及试验过程中可能出现的非预期严重不良事件/实验室异常情况制定了停药标准、和/或终止标准；制定的标准是否合理可行。

## 2.9 药物-药物相互作用

研究设计能否充分评估重要的药物-药物相互作用。

## 2.10 统计学考虑

在临床试验方案计划中，所需的样本量应具有足够大的检验效能，以确保得到主要疗效终点的可靠结果；同时保证有足够的药物暴露量和暴露时间评估药物的安全性。

试验中受试人群应有富集特征，包括降低异质性的富集（如：排除疾病或症状可自行缓解的患者）、预后性富集（如：选择达到临床终点可能性更大的患者）、预测性富集（如：基于与药物作用机制相关的疾病特征，选择更可能对治疗产生应答的患者）。

申请人是否对先前治疗的目标人群进行评估，并拟用于患者筛选、随机分层或其他目的；受试者是否在试验中心随机入组；试验设盲计划是否适当。



主要终点的分析方法是否明确合理；方案中是否说明期中分析和其他多重性分析计划及理由，以及一类错误率的控制方法；如何处理缺失数据；如果开展协方差分析，是否描述了具体分析方法；是否明确了受试者中途退出试验的处理计划；在疾病结局分析中是否预先设定了人口学和基线信息的应用。

安全性数据管理计划和统计分析计划是否适当。

## 2.11 受试者风险控制措施

是否依据试验设计特点并基于受试者安全性保护的考虑，制定了必要的风险控制计划和策略，包括必要的独立数据监查委员会等的设立。

基于研究药物非临床毒性、前期临床安全性证据、同机制/靶点药物（如有）已知安全性等，评价临床试验风险管理计划的可行性。

### （五）临床试验规范及相关风险控制

知情同意书是否包含全部必要元素，知情同意书内容是否准确，是否有误导性。有无特殊的涉及受试者保护的内容需要进一步讨论。

研究者手册的内容是否完整、充分；是否有误导性；是否是结合不断更新的前期研究数据完善的最新版本。

数据质量控制方法是否在方案中进行了描述，质量控制方法是否适当（如；研究者资格、培训、监测和稽查）。

是否提供了利益冲突回避的说明。如果研究者与试验的成败有特别的利益关系，如：金融或学术关系，如何安排第三方参与、跟踪和评估。

#### （六）临床试验过程中安全性评估

临床试验过程中，申请人应按要求提交非预期的严重不良反应报告（SUSAR），评价者需对该报告中信息进行评估，作出是否需要调整试验方案、知情同意书、研究者手册等加强风险控制的措施，或要求暂停或者终止临床试验的决策。

评价者需评估如下内容：

（1）SUSAR 报告中的安全性信息描述是否充分。

（2）报告中是否说明了受试者所应用的试验药物（必要时可破盲）；受试者是否存在非预期严重不良事件相关的伴随治疗和伴随疾病；不良事件发生时的应急处理情况；不良事件的性质、严重程度和持续时间（若适用，包括停药反应和再给药反应）；不良事件与给药相关的发生时间；不良事件的转归。

（3）不良事件的性质是否满足严重或非预期的定义。

（4）是否已报告受试者对同一种治疗或相关治疗产生类似反应，包括：来自其他国家试验中发现的安全性信息；研究新药其他适应症的上市后研究或试验；来自该研究药物其他制剂、其他给药系统、其他给药途径的试验；相关药物或代谢产物；非临床研究的发现。

（5）对不良事件与研究新药之间是否存在因果关系进行了评估，该评估是来自研究者，还是来自申请人；评价者应结合报告提供的相关信息对因果关系评估的合理性进行判定。

（6）是否有必要采取以下措施：修改研究方案、知情同意书、研究者手册。如：入选标准是否排除了有风险受试者，是否调整剂量或给药方案；是否存在待排除的伴随药物；是否监测新增毒性；新停药规则。要求暂停、终止临床试验。

（7）是否已通知研究者。

#### 四、参考文献

[1]FDA. Investigational New Drug Applications Prepared and Submitted by Sponsor-Investigators Guidance for Industry.May 2015. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-new-drug-applications-prepared-and-submitted-sponsor-investigators>

[2]ICH. E1: The extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-life-threatening Conditions. October 1994. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0>

[3]ICH. E5(R1): Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. February 1998. <https://www.cde.org.cn/>

374 ichWeb/ guideIch/toGuideIch/3/0  
375 [4]ICH. E8(R1): General Considerations for Clinical Trials.  
376 October 2021. [https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/](https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0)  
377 [toGuide Ich/3/0](https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0)  
378 [5]ICH. E9: Statistical Principles for Clinical Trials. February  
379 1998.[https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/](https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0)  
380 [0](https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0)  
381 [6]ICH. E10: Choice of Control Group and Related Issues in  
382 Clinical Trials. July 2000.[https://www.cde.org.cn/ichWeb/](https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0)  
383 [guideIch/ toGuideIch/3/0](https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0)  
384 [7]国家药品监督管理局.《药物临床试验的一般考虑指导原  
385 则 》.2017 年 1 月 . [https://www.cde.org.cn/zdyz/](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b32eaabf2c4cc56570c23c19f9608076)  
386 [domesticinfopage?zdyzIdCODE=b32eaabf2c4cc56570c23c1](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b32eaabf2c4cc56570c23c19f9608076)  
387 [9f9608076](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b32eaabf2c4cc56570c23c19f9608076)