

- [9] Assessment of the Use of Patient Experience Data in Regulatory Decision-Making. Eastern Research Group, Inc. June 18, 2021.
- [10] Johnson F R, Zhou M. Patient preferences in regulatory benefit-risk assessments: a US perspective[J]. Value in Health, 2016, 19(6): 741-745.
- [11] Holmes E A F, Plumpton C, Baker G A, et al. Patient - Focused Drug Development Methods for Benefit–Risk Assessments: A Case Study Using a Discrete Choice Experiment for Antiepileptic Drugs[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2019, 105(3): 672-683.
- [12] Chachoua L, Dabbous M, François C, et al. Use of patient preference information in benefit–risk assessment, health technology assessment, and pricing and reimbursement decisions: a systematic literature review of attempts and initiatives[J]. Frontiers in Medicine, 2020: 682.
- [13] Mühlbacher A C, Juhnke C, Beyer A R, et al. Patient-focused benefit-risk analysis to inform regulatory decisions: the European Union perspective[J]. Value in Health, 2016, 19(6): 734-740.
- [14] Johnson F R, Zhou M. Patient preferences in regulatory benefit-risk assessments: a US perspective[J]. Value in Health, 2016, 19(6): 741-745.
- [15] FDA-NIH Biomarker Working Group BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource Last Updated: May 2,

2018.

[16] Ho MP, Gonzalez JM, Lerner HP, et al. Incorporating patient-preference evidence into regulatory decision making. *Surg Endosc*. 2015, 29(10):2984-2993.

[17] FDA: Developing and Submitting Proposed Draft Guidance Relating to Patient Experience Data Guidance for Industry and Other Stakeholders.

药物临床试验方案提交与审评工作规范

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。

《化学药品创新药Ⅲ期临床试验前会议药学共性问题及相关技术要求(试行)》

2023 年 3 月

一、前言

为鼓励创新，加快新药研发，《药品注册管理办法》规定药品注册申请人（以下简称“申请人”）在药物临床试验关键阶段，可以就重大问题与药品审评中心等专业技术机构进行沟通交流。

创新药 II 期临床试验结束（EOP II）/III 期临床试验前药学沟通会议（以下简称 Pre-III 期药学会议）是临床试验期间的重要沟通交流会议。申请人在提出 Pre-III 期药学会议申请时，需明确会议目的，提出具体的沟通交流问题，准备详细的资料和研究数据，以尽早确定并解决后续研究的关键药学问题。本技术要求主要阐述化学药品创新药 Pre-III 期药学会议共性问题及一般性要求，提高申请人和药品审评机构沟通交流的质量与效率。

本技术要求的适用范围包括化学创新药和改良型新药。应用本技术要求时，建议申请人同时参考相关指南，按照创新药研发一般规律开展工作。

本技术要求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，本技术要求中的相关内容将不断完善与更新。

二、总体考虑

申请人是创新药研发和注册申报的责任主体。

申请人应伴随 I / II 期临床试验的开展，结合药物自身特

点和 I/II 期临床试验研究阶段积累的认知和生产经验，尽早针对临床试验通知书中药学相关遗留问题，并对照《创新药（化学药）III 期临床试验药学研究信息指南》等技术要求完善相关研究。申请人需梳理已有药学研究内容，明确需要沟通交流的问题，准备详细的资料和研究数据。

对于工艺复杂和质控难度大的原料药（例如多肽、小分子核酸、聚合物产品、含多个手性中心、含发酵工艺或者天然来源等药物）、复杂制剂（例如微球/微乳/脂质体、胶束、透皮制剂、吸入制剂、混悬型注射剂等）以及复杂药械组合产品等，Pre-III 期药学会议尤其重要，请申请人在 III 期临床试验前就药学研究中的关键技术问题与药品审评机构进行充分讨论。

对于拟采用药品加快上市注册程序（如附条件批准程序等）的创新药，关键临床试验前（如 II 期临床试验前）的沟通交流可参照本技术要求开展，药学研究计划应与临床试验研究计划相统一，建议申请人及时与药品审评机构沟通。此类药品申报上市需符合上市申请技术要求。

三、共性问题

（一）原料药

1、起始原料的选择

共性问题：起始原料选择不合理；选择依据不充分。

一般性要求：申请人应参照 ICH Q11 及其问答（Q&A）

合理选择起始原料，与药品审评机构讨论起始原料选择的合理性，提供起始原料选择的相关支持性研究资料，与药品审评机构达成共识。

同一起始原料有多个生产商的，需结合生产商采用的制备工艺制定相应的质控要求。

对于拟定起始原料生产中涉及微生物发酵的，申请人需参照 ICH Q11 指导原则评估起始原料选择的合理性，必要时应前延工艺路线，将微生物发酵步骤纳入药品生产质量管理规范管理。

2、工艺杂质和降解产物

共性问题：原料药潜在杂质分析不充分；杂质检查方法的检出能力不足。

一般性要求：创新药临床研究期间，申请人应持续完善原料药的杂质谱分析和杂质控制策略。

申请人应提供有关物质方法学研究阶段性总结资料，根据研究需要重点说明采用不同分析方法（分离原理、固定相选择、洗脱程序、检测器、检测波长等）的对比研究考察结果，样品可从定向制备的杂质、粗品或粗品母液、合理设计降解试验样品、影响因素试验样品、加速及长期放置末期样品等样品中根据需要进行选择，根据研究结果优选对潜在杂质具备良好分离和准确检测的有关物质分析方法。

鼓励申请人在临床试验期间参照 ICH Q3A 等指导原则

对超过鉴定限的工艺杂质以及加速、长期试验中的降解产物进行归属鉴别，并结合理论分析，积累原料药杂质谱认知。

建议根据研究进展及时开展杂质在原料药工艺中的转化与清除研究，制定起始原料、中间体与原料药的杂质控制策略。如原料药生产工艺发生变更，需分析可能产生的新杂质，必要时应优化有关物质检查方法。

用于III期临床试验原料药中的杂质（包括新杂质）水平如超过已有的动物安全性试验支持的水平，建议改进工艺降低临床样品的杂质水平，或提供支持相应杂质水平的安全性依据。

3、致突变杂质

共性问题：致突变杂质的研究与控制不充分。

一般性要求：建议申请人按照 ICH M7 与 S9 对致突变杂质研究进行评估和补充完善，包括工艺杂质（起始原料及其引入的杂质、中间体、反应副产物、溶剂和试剂等）和降解产物评估研究的全面性等。

对于 ICH M7 中 1 类、2 类及关注队列杂质，通常应建立专属灵敏的检测方法，参照 ICH M7 及问答文件中此类杂质临床试验期间相关要求进行研究，制定合理的控制策略。

对于原料药生产工艺发生变更的，应参照 ICH M7 及问答文件等^[6,7]开展新杂质的致突变性研究。建议申请人基于已有的致突变杂质研究结果拟定后续研究方案与控制策略，并

与药品审评机构共同讨论。

亚硝胺类杂质需参照亚硝胺杂质相关技术要求^[11-13,21]进行风险评估和必要的研究，制定合理的控制策略。

4、晶型的控制

共性问题：原料药晶型的研究与控制不充分。

一般性要求：

建议申请人提供原料药晶型研究资料，包括晶型筛选、晶型溶解度与溶解速率、结晶工艺的开发、晶型稳定性等。通常采用热力学稳定的晶型进行药物开发，避免采用混晶。如选择亚稳态晶型作为开发晶型，需特别关注药物晶型的稳定性，并采取适当的措施避免贮藏期间的晶型转变。

建议申请人根据研究进展，参照 ICH Q11 等指导原则，加强原料药生产结晶工艺研究和工艺控制，关注批量放大过程对结晶工艺的影响，保持批间原料药晶型的一致。

5、原料药质量控制

共性问题：原料药质量标准质控项目不全面；变更研究不充分。

一般性要求：根据研究需要，III期临床试验原料药质量标准需重点关注的质控项目包括有关物质、异构体杂质、残留溶剂、晶型、粒度和粒度分布、含量测定（或效价）等，用于注射剂等原料药还应关注微生物限度、细菌内毒素。申请人需汇总 I/II 期临床试验期间原料药质量标准的变化情

况（包括项目、方法和限度），注意III期临床试验与 I/II 期临床试验原料药质量标准的衔接，质量标准如发生变更，应参照《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》开展变更研究。III期临床试验期间需继续积累研究数据，完善质量标准。

建议申请人根据研究需要控制原料药的粒度和粒度分布，采用可靠的检查方法测定临床试验样品原料药的粒度和粒度分布，积累数据。

（二）制剂

1、处方工艺

共性问题：处方工艺变更研究不充分；处方工艺变更对临床试验样品质量影响的评估不充分。

一般性要求：申请人需汇总 I/II 期临床期间的处方工艺变更情况及相关支持性研究，与药品审评机构共同讨论III期临床试验样品的处方工艺及批量等问题。

对于复杂制剂、皮肤外用制剂等，建议用于III期临床试验样品的产地、处方工艺及生产批量等与申请上市许可保持一致。对于吸入制剂、药械组合产品，申请上市许可时宜采用与III期临床试验相同的给药装置。

用于III期临床试验样品的处方工艺如发生变更，需参照《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》等相关要求开展药学变更研究，充分评估处方工艺变

更对制剂质量、安全性和可衔接性的影响，必要时考虑开展体内桥接研究。

2、降解产物

共性问题：制剂降解产物分析不全面；降解产物分析方法检测能力不足。

一般性要求：结合原料药降解产物的研究与制剂处方工艺研究，分析制剂生产与稳定性考察期间、临床样品配制及使用中等可能产生的降解产物。申请人应提供降解产物方法学研究阶段性总结资料，根据研究需要重点说明采用不同分析方法（分离原理、固定相选择、洗脱程序、检测器、检测波长等）的对比研究考察结果，样品可从定向制备的降解产物、合理设计降解试验样品、影响因素试验样品、加速及长期放置末期样品等根据需要进行选择，根据研究结果优选对潜在降解产物具备良好分离和准确检测的有关物质分析方法。同时，关注空白辅料对降解产物测定的干扰，必要时合理确定空白辅料峰的扣除方法。

鼓励申请人在临床试验期间参照 ICH Q3B 等指导原则对加速、长期试验以及临床样品配制及使用中超过鉴定限的降解产物进行归属鉴别，并结合降解途径分析，积累制剂降解途径与降解产物的认知。如制剂的处方和/或生产工艺变更，需分析可能产生的新降解产物，必要时应优化有关物质检查方法。

用于III期临床试验制剂中的降解产物水平如超过已有的动物安全性试验支持的水平，鼓励通过优化处方、加强工艺控制、采用合适的包装和贮藏条件等，避免或减少相应降解产物的生成，或提供支持相应降解产物水平的安全性依据。

亚硝胺类杂质需参照亚硝胺杂质相关技术要求^[11-13,21]进行风险评估和必要的研究，制定合理的控制策略。

3、溶出度、释放度研究

共性问题：溶出度或释放度研究不充分；缺乏区分力的研究。

一般性要求：申请人应根据药物 pH-溶解度曲线以及制剂质量控制的需要，持续完善溶出度或释放度方法研究，对溶出度或释放度研究进行汇总和评估，提供方法选择的合理性依据，制定溶出度或释放度方法区分力研究方案。

制剂辅料种类、用量或生产工艺等发生重大变更的，需重新评估确认溶出度或释放度方法的可行性。

4、制剂质量控制

共性问题：制剂质量标准质控项目不全面；变更研究不充分。

一般性要求：根据研究需要，III期临床试验制剂的质量标准需重点关注的质控项目包括降解产物、溶出度或释放度、含量测定（或效价）、pH 值、无菌、原料药晶型、粒度和粒度分布等。申请人需汇总 I / II 期临床试验质量标准变化情况

(包括项目、方法和限度), 注意与 I/II 期临床试验制剂质量标准的衔接, 质量标准如发生变更, 应参照《创新药(化学药) 临床试验期间药学变更技术指导原则(试行)》开展变更研究。III 期临床试验期间积累研究数据, 完善质量标准。

建议参照 ICH Q3D 制定制剂中的元素杂质评估与控制研究计划。

对于吸入、口服、黏膜、皮肤和鼻腔给药的水溶液非无菌制剂, 一般应参照相关技术要求^[14]对洋葱伯克霍尔德菌进行研究, 制定相应的控制策略。

参考文献

1. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances. 2006.
2. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3B(R2): Impurities in New Drug Products. 2006.
3. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3D(R2): Guideline for Elemental Impurities. 2022.
4. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q11: Development Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities). 2012.
5. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite

Guideline Q11 Q&As: Questions & Answers – Selection and Justification of Starting Materials for the Manufacture of Drug Substances. 2017.

6. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline M7(R1): Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. 2017.

7. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. 2009.

8. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: IND Meetings for Human Drugs and Biologics, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. 2001.

9. European Medicines Agency. Guideline on the Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials, EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Rev. 2. 2022.

10. European Medicines Agency. Guidance for Applicants Seeking Scientific Advice and Protocol Assistance, EMA/4260/2001 Rev. 13. 2022.

11. European Medicines Agency. Nitrosamines EMEA-H-A5(3)-1490 - Assessment report, EMA/369136/2020. 2020.

12. European Medicines Agency. Questions and answers for marketing authorization holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products, EMA/409815/2020 Rev.12. 2022.

13. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Control of nitrosamine impurities in human drugs. 2021.

14. USP NF. General Chapters<60> Microbiological Examination of Nonsterile Products—Tests For Burkholderia Cepacia Complex.2022.

15. 国家药品监督管理局.《新药 I 期临床试验申请技术指南》.2018 年 1 月.

16. 国家药品监督管理局.《化学药品创新药 I 期临床试验申请药学共性问题相关技术要求》.2020 年 11 月.

17. 国家药品监督管理局.《创新药（化学药）III期临床试验药学研究信息指南》.2018 年 3 月.

18. 国家药品监督管理局.《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》.2021 年 3 月.

19. 国家药品监督管理局.《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题及相关技术要求》.2021 年 11 月.

20. 国家药品监督管理局.《创新药人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》.2022 年 1 月.

21. 国家药品监督管理局.《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》.2020 年 5 月.
22. 国家药品监督管理局.《化学仿制药晶型研究技术指导原则（试行）》.2022 年 1 月.
23. 国家药品监督管理局.《化学药品吸入液体制剂药学研究技术要求》.2021 年 11 月.
24. 国家药品监督管理局.《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》.2020 年 11 月.

临床试验期间生物制品药学研究 和变更技术指导原则 (征求意见稿)

二〇二三年 七月

一、前言

为规范临床试验期间生物制品药学研究和变更，满足阶段性临床试验用样品的基本要求，加快生物制品临床试验及上市进程，促进生物制品全生命周期管理，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》和《药品注册管理办法》，特制定本技术指导原则。

临床试验期间生物制品药学研究具有渐进性、阶段性特征，遵循生物制品的研发规律，推进药学研究和变更，保证临床试验期间获得充分的药学研究数据支持，是生物制品完成临床试验和申报上市的基础。

本指导原则与生物制品临床试验申报药学技术要求相衔接，并以满足上市许可为目标，在参考、借鉴国内外相关指导原则的基础上，旨在从技术角度阐述临床试验期间持续开展生物制品药学研究的思路、方法，以及研究内容的阶段性要求；通过例举临床试验期间可能影响安全性的重大药学变更示例，引导和规范临床试验期间生物制品药学变更申报及管理。

本指导原则适用于在中国境内获得临床试验默示许可的生物制品，包括预防用生物制品和治疗用生物制品。涉及获得临床试验默示许可后到提交上市许可申请前的整个“临床试验期间”发生的药学方面的变化或更新，包括生产用原材料、生产工艺、质量研究、稳定性及容器密封系统等。基因治疗、细胞治疗类生物制品临床试验期间的研究和变更也可借鉴。

生物制品复杂多样，本指导原则属生物制品临床试验期间药学研究和变更的一般性要求，仅反映现阶段的认知和观点，在进行临床试验期间生物制品药学研究和变更时，可参考本指导原则并结合

品种特点以及研究和变更具体情形开展评估和研究。

二、一般原则

（一）基本考量

1. 科学规划

为保证生物制品研发有序开展，减少非预期变更造成的影响，应对临床试验期间药学研究和变更策略进行科学地规划和管理。早期研发数据有限，主要基于研发经验及平台知识进行可预期的规划。随着临床数据的获得和药学研究数据的积累，还需对该规划进行相应地完善和细化。

2. 阶段性考量

在临床试验期间逐步完善生物制品药学研究符合药物研发的规律。临床试验期间药学变更实质上属于药学研究信息不断充实、完善和修订的过程。不同于首次申请临床试验前研究，也不同于上市后变更研究，临床试验期间药学研究和变更是以不增加临床受试者安全性风险为前提，平衡风险与获益，使前期药学研发数据能够支持后期临床试验的开展，并为生物制品最终上市提供充分的支持。

在早期临床试验阶段，生物制品药学研究和变更需结合临床进程，着重关注安全性风险，如原材料变化可能引入的外源因子，工艺变更可能对病毒/细菌的清除产生的影响等。

原则上，生物制品临床试验期间药学变更应在确证性临床试验阶段完成，生产工艺应基本稳定，制剂处方应确定，工艺规模和控制应与未来商业化生产相当，使确证性临床试验阶段的规模、工艺等方面与商业化生产的衔接更加密切。

由于生物制品研发具有不确定性，完成确证性临床试验后的药

学变更（如原材料短缺、临床试验期间对工艺认识更新等）难以避免。即便如此，对可能影响生物制品安全性和有效性的重大药学变更，一般不建议在该阶段实施，除非有充分的数据支持。

3. 不同类型生物制品的考量

不同类型生物制品临床试验期间药学研究和变更的侧重点不同。对于创新型生物制品，随着药学研究的推进，对药物、生产工艺的理解不断加深，应逐步确立关键质量属性、生产工艺与关键质量属性的联系，检测方法及质量标准也随之完善。在早期临床试验阶段，一般应建立安全相关的过程控制参数和可接受限度，并对非安全相关的过程控制参数进行必要的监测。在确证性临床试验阶段，原则上采用拟商业化生产规模的工艺，并进行质量标准的更新、完善。

已上市生物制品（包括生物类似药）因有同类产品可借鉴，研究基础成熟度相对较高，建议开展全面的临床前研究，临床试验期间宜在商业化生产规模的基础上，着重于局部调整优化和衔接性研究，为上市做准备。在减免阶段性临床试验及人体数据要求时，发生重大药学变更，药学研究数据不仅需确保受试者的安全性，还应支持药物有效性的评价。

改良型生物制品可根据药物特点、改良程度、改良与安全的相关性等信息，结合临床试验期间研发策略适时完成各阶段的药学研究和变更工作。

4. 不同类别生物制品的考量

基因工程重组蛋白类产品种类繁多，常见的包括抗体类、融合蛋白类、多肽类及偶联/修饰的蛋白或多肽类产品。该类生物制品能被高度纯化，并可采用一系列适宜的分析方法进行质量研究。应

76 结合对药物结构确证的研究逐步全面确认一级结构、高级结构、翻
77 译后修饰、产品相关物质和杂质等。对于偶联/修饰的蛋白或多肽类
78 等产品，还需参考相关技术指导原则对修饰/偶联的位点、比例等质
79 量属性进行研究。临床试验期间发生变更时，充分的药学可比性研
80 究有助于减少非临床/临床桥接研究。血液制品生产用人血浆属稀缺
81 性资源，临床试验期间研究和上市前工艺验证规模、批次可结合提
82 高综合利用率和可代表性工艺综合考虑。

83 传统预防用疫苗通常具有物质基础复杂、纯化困难、难以全面表
84 征等特点，且临床受试群体不同，因此临床试验期间药学研究和变更
85 的要求应有所区别，但基本理念和原则一致。为确保受试者安全，发
86 生重大变更时，除进行药学可比性研究，建议进一步开展非临床桥接
87 研究，如免疫原性和必要的安全性比较等。虽然疫苗的评价指标与保
88 护效力相关性需待确证性临床研究最终确认，在早期临床试验阶段的
89 药学变更在重点关注安全性的同时，还宜兼顾影响有效性评估的药学
90 研究，如体液免疫、细胞免疫等效力数据比较分析。对于多联多价疫
91 苗，应在临床试验期间逐步完善各项活性成分（抗原）的药学研究，
92 并开展疫苗安全性和有效性的综合评估。

93 5. 原液和制剂的关联性

94 原液和制剂是生物制品药学研究中不可分割的整体，两者引入
95 的风险会共同体现在临床试验用样品中。原液和制剂各自的药学研
96 究和变更均应随临床试验的推进逐步完善，同时原液与制剂之间可
97 能相互影响，因此临床试验期间药学研究和变更需重点关注原液和
98 制剂研发进程的关联性，若原液变更对制剂有影响，需同时开展原
99 液和制剂的研究。

100 6. 关联变更

101 临床试验期间药学变更往往不是独立发生的，一项变更可能伴随
102 或引发其他变更。建议根据实际情况进行风险评估，总体上按照较高
103 甚至累加的安全性风险开展相关的可比性研究工作。

104 (二) 药学变更风险评估和可比性研究

105 为保证受试者安全，桥接变更前的非临床/临床研究，临床试验
106 期间药学变更应通过充分的风险评估，对可能影响药物质量、影响
107 工艺可控性、增加受试者安全性风险的药学变更均需开展可比性研
108 究予以确认。

109 1. 风险评估

110 生物制品临床试验期间安全性、有效性数据的逐步获得，质量
111 控制体系的逐渐完善，决定了药学变更的风险考量会有所不同。即
112 使是同样的变更，在不同临床试验阶段、不同类型和不同类别生物
113 制品中的风险也存在差别。但通常越到临床试验后期的药学变更，
114 通过现有临床试验充分论证的难度越大，相应的风险等级可能也随
115 之提高。因此，应遵循具体情况具体分析的原则，综合分析、判断
116 生物制品变更的潜在风险因素和关联影响。临床试验期间应逐步完
117 善风险评估，使其更加全面、系统。在对完成确证性临床试验后的
118 变更进行风险评估时，要将药物的质量管理体系是否完善考虑在
119 内，同时兼顾临床试验结果的科学性。

120 2. 可比性研究

121 临床试验阶段的可比性研究常受研发进程、分析方法适用性、
122 对工艺和药物的认知程度等影响。在早期临床试验阶段，可比性研
123 究通常不如上市后的广泛，在未对安全性产生负面影响的基础上，
124 质量存在差异也是可以接受的（鼓励质量不断提高）。随着知识和工
125 艺经验的积累，用于可比性研究的信息会逐渐增多，一般而言，越

到临床试验后期的药学变更，在可比性研究的全面性、系统性方面的要求越高。如果变更未经确证性临床试验验证，应按照上市后变更的要求进行全面的可比性研究，以保证变更后的产品安全、有效和质量可控。

重大变更的可比性研究通常从过程控制（如适用）、放行检验、扩展的表征研究、强制降解/加速和长期稳定性等方面全面评估工艺控制能力和药物质量。

某些可能对临床试验产生重大影响的变更，仅药学研究可能不足以评估变更带来的影响，还需要考虑开展非临床和/或临床桥接研究，如新主种子批变更、特殊辅料变更、延长减毒活疫苗生产用毒种代次、重新亚克隆筛选等。

若可比性结果显示药学变更对临床试验的安全性或有效性可能产生负面影响（如改变免疫原性、产生新杂质等），或当仅用药学分析数据无法排除变更可能对有效性和安全性的负面影响时，可能需要包括 PK/PD 和毒理数据在内的非临床研究，甚至需要进行变更后的临床桥接研究。

（三）沟通交流

良好的沟通交流有利于控制变更风险，也有助于申办者结合变更对产品的开发进程进行合理规划并确定申报策略。申办者可根据研发需要，与药品审评机构就本指导原则没有涵盖的临床试验期间生物制品药学研究和变更技术问题等进行沟通交流。为保证沟通交流会议的质量与效率，沟通交流会议前，需提供药物临床试验期间研究概况和详实的研究数据（及文献资料），自行评估现有的研究数据是否支持拟开展的临床试验，以及对安全性可能产生的影响，以及后续拟开展的研究方案计划。明确会议主题、拟讨论的问题及初

步的解决方案。沟通交流形成的共识可作为后续研发和评价的重要依据。沟通交流要求可参照相关管理规定。

临床试验申办者也可通过药品审评中心官网（www.cde.org.cn）的“申请人之窗”，就一般性技术问题进行交流咨询。咨询内容包括与中心职能相关的技术审评问题及相关管理问题。

三、药学研究阶段性要求

（一）原液（3.2.S）

1. 生产（S.2）

1.1 生产商(S.2.1)

明确临床试验用样品的生产商（包括生产、检验）的名称、地址和职责，包括合同商、生产和检验所涉及的各个拟定生产场地或设施。

若临床试验期间改变原液生产商，需结合原液工艺、质量、稳定性等，充分评估变更是否带来药物质量、安全性相关的风险。

1.2 生产工艺和工艺控制(S.2.2)

明确工艺流程(图)，包括工艺参数和过程控制(IPCs)。如对 IPCs 进行修订，应重新考虑检测项目和相应的可接受限度的适用性。适时对工艺参数和过程控制结果进行评估，进行趋势分析和统计分析（如适用），并评估对药物质量的影响，以确保工艺和药物质量可控。明确原液的贮存和运输条件。根据开发进度更新对照细胞(若涉及)、未加工收获液（未加工粗品）的外源因子安全性评估信息（如适用）。

早期临床试验阶段，初步建立工艺参数的操作范围，并应建立安全相关的过程控制参数和可接受限度，并对非安全相关的过程控制参数进行必要的监测。逐步完善过程控制信息，适时对可接受限度进行回顾性修订。

确证性临床试验阶段，逐步确定过程控制参数及可接受限度。结合产品目标质量概况充分评估关键质量属性，对工艺参数及质量属性进行全面评估，识别和确证关键工艺参数。确定生产批量和规模。

若临床试验期间发生对药物安全性产生影响的生产工艺和过程控制的变更，应开展必要的可比性研究。

1.3 物料控制(S.2.3)

细胞库/种子批系统：如适用，更新细胞库/种子批建立、检定和贮存的信息。对细胞库/种子批进行全面检定，确保符合预期要求。临床试验期间持续开展外源因子安全性评估，应满足《中国药典》及其他相关指导原则的要求。对于基因工程重组蛋白类产品在整个临床试验期间应关注种子批/细胞库的单克隆性，持续监测目的蛋白质量属性的变化。

如在早期临床试验阶段未建立工作细胞库，在确证性临床试验前应完成符合《中国药典》及其他相关指导原则的细胞库建立和检定。

早期临床试验阶段应具备初步的传代稳定性研究数据。确证性临床试验阶段应开展全面的传代稳定性研究，并拟定合理的体外限传代次。对于疫苗制品，二倍体细胞最高使用代次需限定在细胞群体倍增水平的前 2/3 内。传代细胞尽量限定在细胞未出现致瘤性的安全代次内。对于微生物活菌制品，原始种子批和主种子批启开后传代次数不得超过 10 代，工作种子批启开后至发酵培养传代次数不得超过 5 代。

若临床试验期间建立 WCB/WSL、制备新的 WCB/WSL 或发生对 WCB/WSL 生长/传代特性产生影响的变更，经风险评估可能影响药物质量的，应进行可比性研究。

生产用原材料：明确原液生产中使用的原材料（包括但不限于起始物料、细胞培养基、生长因子、层析填料、试剂等）及其使用的生

产阶段，并对其进行必要的质量控制。对于生物源性材料（包括在细胞库/种子批系统制备过程中使用的原材料），要明确来源、生产工艺步骤（若自制）、质量标准，并进行外源因子安全性评估。对于关键复杂原材料（如亲和配基单克隆抗体、重组酶、偶联小分子等），明确生产工艺步骤（若自制）、质量标准，并进行杂质残留的安全性评估。对于可能引入具有遗传毒性的生产用原材料/中间产物，应充分评估遗传毒性物质安全性风险。

如适用，更新生物源性材料、起始物料临床试验期间变更的信息，若可能影响药物安全性，还需进行充分研究，并进行外源因子安全性评估（包括 TSE/BSE 风险）。

1.4 关键步骤与中间产物的控制(S.2.4)

早期临床试验阶段，应收集工艺步骤与中间产物控制信息，并对前期建立的初步可接受限度进行回顾性修订（如适用），以确保生产工艺得到有效的控制。对工艺过程中添加的可能影响安全性的关键材料和试剂进行监测/控制。若涉及，中间产物的保存时间和暂存条件应有初步的理化、生物学活性分析数据支持（如适用）。

确证性临床试验阶段，应明确关键步骤，对所有与安全性有关的生产工艺进行控制；完善中间产物可接受标准/限度，确保中间产物的质量能得到有效控制。中间产物的贮存时间及贮存条件应有数据支持。

1.5 工艺验证和/或评价(S.2.5)

1.5.1 病毒去除/灭活验证

病毒去除/灭活验证参照《中国药典》和相关指导原则进行。

对于基因工程重组蛋白类产品，病毒去除/灭活验证程度取决于药物的开发阶段，并在开展确证性临床试验期间到上市申报前，进行全面的病毒去除/灭活工艺验证研究和整体工艺病毒安全性风险评估。

对于病毒灭活疫苗, 继续进行灭活剂和灭活工艺的研究, 建立至少连续 5 批次样品的病毒灭活动力曲线, 以验证灭活效果。通常以能完全灭活病毒的 2 倍时间确定灭活时长。

临床试验过程中如发生对病毒去除/灭活直接或间接影响的变更, 应进行病毒清除安全性风险评估, 必要时需进行再验证。

1.5.2 工艺验证/评估

鼓励在整个临床试验期间收集用于建立和支持工艺验证的数据, 以支持在上市申请前完成工艺性能确认 (PPQ)。原则上, 上市申请前应在商业化规模条件下完成至少连续三批的工艺验证, 保证工艺的稳健性和药物质量的一致性。

通常上游培养工艺验证应关注细胞形态、生长特性、密度、活率、代谢水平、目的产物表达水平、体外细胞稳定性代次等; 如涉及菌毒种疫苗, 还需关注病毒滴度或细胞/菌种活性 (如适用)、目的抗原含量及纯度 (如适用) 等。对于多糖蛋白结合疫苗应关注衍生率、结合动力学、特定的载体蛋白单体或聚体形式等。纯化工艺验证应关注纯度、活性、药物相关杂质和工艺相关杂质去除能力等; 对于化学偶联修饰的药物还需确认修饰位点, 关注修饰度、未偶联蛋白比例、修饰偶联对蛋白质量的影响、收率等; 应关注超滤膜包/层析介质清洁/贮存/再生和循环使用寿命验证、一次性细胞培养袋/储液袋相容性评价、过滤器/管道相容性评价、运输验证等。

2. 特性鉴定 (S. 3)

2.1 结构和理化性质 (S.3.1)

在整个临床试验期间需不断完善特性研究 (包括理化特性、生物学活性、免疫化学特性、纯度和杂质等); 说明选择所用特性分析方法的依据及其适用性。

在早期临床试验阶段，应持续积累对结构和理化特性的认识；确证性临床试验阶段鼓励采用先进的技术手段和方法进行全面的表征，包括一级结构、高级结构、纯度及生物学活性研究等，为理解药物结构和功能的关系、确定药物的关键质量属性和制定分析控制策略提供依据。

对于生物类似药，在临床试验期间进行持续和足够批次的参照药全面的质量相似性研究。针对质量相似性研究所观察到的差异，应证明不会对药物安全性、有效性和免疫原性产生具有临床意义的影响。若临床试验期间发生可能影响药物质量的变更时，应考虑变更前后的可比性，及与参照药的相似性。

对于病毒/细菌类传统疫苗，在临床试验期间结合疫苗自身类型和特点，持续推进有效抗原特异性鉴别、理化性质、纯度和杂质分析、感染性（如涉及）、结构/序列变异（如涉及）、与疫苗免疫效果相关的生物学活性（如抗原性和免疫原性）等方面的研究。进一步确证疫苗的有效抗原，扩展研究有效抗原质量与预期免疫效果的相关性。对于佐剂疫苗或多联多价疫苗，还应在临床试验期间开展佐剂与抗原相互作用、各组分抗原相互作用等研究。

对于血液制品，应结合药物特性考虑对药物相关功能组分（如凝血因子 VIII 中 vWF）、药物激活状态、可能影响效价的组分（如纤维蛋白原中纤溶蛋白原）等进行扩展质量研究。

临床试验期间发生重大工艺变更时应对药物进行充分的表征研究和可比性分析。

2.2 杂质（S.3.2）

临床试验期间应不断完善对药物相关杂质（如前体、剪切体、降解产物、聚集物等）及工艺相关杂质（如宿主细胞蛋白、宿主细胞 DNA、

培养基残留物等)的分析研究。应明确杂质的定量信息(包括临床最大使用剂量时)。若有充足依据,可对某些杂质进行定性研究或对工艺相关杂质(如消泡剂等)仅进行清除程度的评估。对于新杂质(如适用)需进行定性定量研究,并综合考虑建立可接受限度。在上市申请前,应明晰药物全面的杂质谱、药物相关杂质的降解机制及贮存期间相应变化,并制定风险控制策略,以保证药物安全。

3. 质量控制(S.4)

3.1 质量标准和制定依据(S.4.1&S.4.5)

临床试验期间工艺验证/评价数据尚不充分,所以对质量的控制不应仅限于质量标准中设定的检测项目。原液质量标准应包括药物的关键质量属性,如含量、鉴别、纯度与杂质、生物学活性(效价)、理化特性、微生物限度、细菌内毒素等。

早期临床试验阶段,原液质量标准中的含量、鉴别、纯度(主峰)的可接受标准不宜采用“报告结果”的方式;应合理地制定杂质和微生物安全限度;对于需要收集足够数据并结合药物表征研究才能制定合理限度的质量属性(如糖型含量、电荷异构体)可以采用“报告结果”的形式。

确证性临床试验期间至上市申请前应对质量标准中“报告结果”的指标制定相应的标准/限度。质量标准的制定应以相关开发数据、平台知识、非临床和临床研究中批次的放行和稳定性研究数据为基础,同时兼顾检测方法的检测能力。

对于已上市生物制品(含生物类似药),应保证药物质量不得低于《中国药典》的相关要求,与已上市同类产品的质量相当。

临床试验期间发生质量标准的变化时,应对既往质量标准进行回顾,根据临床开发阶段进行调整,并采用代表性样品批放行和稳定性

的检验结果作为支持。

3.2 分析方法及验证 (S.4.2&S.4.3)

早期临床试验阶段,初步证实检测方法的适用性。对关键质量属性的检测方法,应结合质量属性的重要性及研发阶段开展相应的研究。若涉及,应建立敏感、特异性的检测方法对新增杂质或降解产物进行安全性分析。鼓励尽早建立能反映药物作用机制、经确认的分析方法来检测生物学活性。

通常,应在确证性临床试验期间,工艺性能确认之前,参照药典或相关指导原则要求开展方法学确认或全面的方法学验证。

临床试验期间如发生分析方法的优化或改进,应进行方法的桥接研究和评估(如适用),原则上新分析方法的检测能力不低于旧分析方法。

3.3 批分析 (S.4.4)

汇总放行批次列表信息,包括批号、批量、生产场地、生产日期、质量标准和检测结果以及工艺版本等信息;包括用于支持申报的非临床和/或临床试验关键批次的批分析数据。

4. 对照品/标准品 (S.5)

由于生物制品结构复杂,为衡量临床试验期间不同批次药物的一致性,以及拟上市药物与临床试验研究用样品之间的可比性,应采用先进的分析方法对对照品进行充分的表征。鼓励尽早建立企业内部对照品。

若有药典标准品,则可以作为一级对照品,并用其标定企业内部对照品。应关注某些标准品的应用可能限于特定的检测方法(如生物学活性)。如适用,需对药物有关物质、药物相关杂质和工艺相关杂质分别建立内部对照品。

若没有国际或国家标准品，应建立企业内部对照品。对于临床试验过程中不同工艺制备的内部对照品应进行全面的表征和稳定性考察等，以确保不同阶段的对照品可溯源。通常建议以确证性临床的代表性工艺的批次建立一级对照品，对一级对照品进行完全表征后，可以用一级对照品建立标定工作对照品。

对于生物类似药，在临床试验早期，如需要，可采用参照药作为初始对照品，后期应选择临床试验代表性工艺的批次进行全面表征和标定后作为内部参比品。

5. 包装系统 (S. 6)

明确临床试验期间用于运输和/或贮存原液的包装系统，并证明容器系统不会对原液质量产生不良影响，确证性临床试验阶段开展原液贮存容器相容性、密封性研究。

若临床试验期间原液的包装系统发生改变，应评估对质量、稳定性的影响，并开展相容性、密封性研究。

6. 稳定性 (S. 7)

汇总相关的稳定性数据，标明批次、生产日期、工艺版本、组分、贮存条件、时间点、质量标准和考察结果。

稳定性考察可以使用与实际包装材料成分相同但规模缩小的容器。采用多种具有稳定性指示能力的分析方法，以最大程度检出原液的纯度、杂质谱和生物学活性（效价）等的变化特征。需对稳定性敏感指标进行趋势分析及评估。

早期临床试验阶段，逐渐积累稳定性研究数据和稳定性特征。稳定性研究的数据应能够支持后期临床试验的开展。

确证性临床试验阶段至上市申请前完成原液的影响因素试验（如极端 pH、光照、振荡、冻融、高温、氧化等），以确认原液潜在的降

解途径，并全面了解原液的稳定性特征，为贮存期的设定提供依据。

(二) 制剂 (3.2.P)

1. 产品开发及生产 (P.2&P.3)

1.1 处方组成及批处方 (P.2.1&P.3.2)

明确临床试验期间的剂型、处方(批处方)，处方中所有组分信息、功能及质量标准。若使用任何新的辅料，应有足够的理由和安全性数据支持。明确临床试验期间代表批次样品的批量信息。若适用，应明确随附稀释剂的来源和质量标准。

确证性临床试验前，应确定制剂的处方及剂型。若涉及通过装置释药的某些制剂的处方(如吸入气雾剂(MDIs)、干粉吸入剂(DPIs)和鼻喷雾剂)，应与拟上市药物一致。如适用，确证性临床试验使用的新型给药装置应经过安全性评估验证，并与拟上市保持一致。

因处方和给药装置的改变可能影响到药物质量、稳定性、安全性和临床使用等，对于临床试验阶段的变更均需说明理由，并具有相应的研究数据支持。

1.2 生产商 (P.3.1)

参考原液部分相应内容。

1.3 生产工艺和工艺控制 (P.3.3)

明确工艺流程(图)，包括关键工艺参数和过程控制(IPCs)，逐步完善过程控制检测项目和可接受限度。对于半成品配制(如适用)，应规定有效成分或活性单位加入的定值。对于需要添加佐剂的疫苗，应继续进行添加佐剂必要性及使用剂量的研究。

早期临床试验阶段，控制策略需侧重于安全性相关的过程控制，并建立安全性相关过程控制的可接受限度；需对其他过程控制进行监测。

确证性临床试验阶段,逐步确定工艺流程中过程控制项目以及可接受标准/限度,逐步识别和确证关键工艺参数。确定生产批量和规模。

若临床试验期间发生对制剂关键质量属性产生影响的生产工艺和过程控制变更(如吸附、脂质包封/包装、冻干),应开展必要的可比性研究。

1.4 关键步骤与中间产物的控制 (P.3.4)

临床试验阶段,应逐步确认关键步骤工艺参数和限度。对于过滤除菌,关注过滤之前最大可接受的微生物限度。如保存中间产物,应具备充足的理由,贮存时间及贮存条件应有数据支持。

1.5 工艺验证和/或评价 (P.3.5)

通常上市申请前在拟上市的生产规模下完成工艺验证,以确认和评估工艺的稳健性和质量批间一致性。若适用,说明无菌工艺和冻干的验证情况。

对于多剂量包装系统的无菌药物或非无菌药物,继续在确证性临床试验期间完成抑菌效力的考察、验证。

对于含终端病毒灭活(如干热法灭活)工艺的药物,若工艺变更可能影响终端病毒灭活工艺,应进行再验证。

2. 辅料的控制 (P. 4 & A. 3)

一般应采用药典收载的辅料,符合制剂的要求,制定内控标准。对于人或动物源性辅料,应明确外源因子安全性评估的信息。对于首次用于药物或用于新的给药途径的辅料,建议参考国内外相关指导原则进行研究,并在临床试验期间不断完善。

建议参考国内外相关指导原则进行佐剂研究,并在临床试验期间不断完善。

3. 质量控制 (P. 5)

3.1 质量标准及制定依据 (P.5.1&P.5.6)

制剂质量研究和控制的基本原则与原液相同。通常制剂质量标准中至少应包含含量、鉴别、纯度、生物学活性检测，还需考虑处方中添加的关键辅料、特殊辅料、佐剂等功能组分的控制。对于无菌药物，需进行无菌和细菌内毒素检测。若涉及应对原液检测中未涵盖（如制剂生产过程和/或贮存过程中引入）的其他杂质和降解产物进行定性定量控制。

早期临床试验阶段，可基于有限的开发及非临床和临床研究批次设定初步的可接受标准。对于部分检定项目可采取“报告结果”的方式。当由于工艺改变或药物降解而导致目的产物的异质性与临床试验期间所用药物不一致时，应对这些改变的影响做出评估。原则上，临床试验用样品的杂质水平不得超出动物安全性研究、前期临床试验或平台知识所支持的相应杂质水平，并设定杂质的上限。

确证性临床试验阶段，应全面考虑生产工艺、原液和制剂的稳定性、临床前及临床研究用批次数据和分析方法等，逐步完善并确定制剂质量标准。对含有多种活性成分的制剂，应结合临床给药剂量对每一种活性组分的含量、生物学活性（效价）制定质量标准，并确保所用检测方法能准确区分不同组分。对于多剂量/多人份制剂，应确保给药剂量的准确性及使用期间的抑菌效果。对缓释制剂、控释制剂、肠溶制剂及透皮贴剂等，应开展药物释放实验。对于疫苗，如适用，还应根据疫苗特点纳入能够综合表征体液免疫或细胞免疫效果的检测指标。对于联合疫苗应继续对各组分间的相互作用，及佐剂对活性成分及检测的影响研究。

临床试验期间发生质量标准的变化时，应对既往质量标准进行回顾，根据临床开发阶段进行调整，并采用代表性样品批放行和稳定性

426 的检验结果作为支持。

427 3.2 分析方法及验证 (P.5.2&P.5.3)

428 参考原液部分相应内容。

429 3.3 批分析 (P.5.4)

430 参考原液部分相应内容。

431 4. 对照品/标准品 (P. 6)

432 参考原液部分相应内容。

433 5. 包装系统 (P. 2. 4 & P. 7)

434 应明确包装材料的来源和标准, 具备包装材料的合格信息, 并说
435 明相关的批准和注册情况 (如有)。包装材料为药典或国家药包材标
436 准已收载的材料, 应符合相关要求。如果包装材料为吸入气雾装置、
437 一次性注射器械等非标准的给药装置或者新型材料给药装置, 则需明
438 确使用依据, 并符合拟定的质量标准。

439 早期临床试验阶段应进行初步的相容性研究, 证明包装系统不会
440 对药物质量产生负面影响。

441 确证性临床试验阶段应参考相关指南和指导原则开展全面的相
442 容性、密封性研究。给药装置应在上市前完成模拟实际使用条件研究,
443 证明给药剂量的可重复性和准确性, 确证性临床试验中的包装系统原
444 则上与拟上市包装系统一致。

445 若临床试验期间制剂的包装系统发生变更, 应评估对药物质量、
446 稳定性的影响, 并开展相容性、密封性研究。

447 6. 稳定性 (P. 8)

448 制剂稳定性研究的基本考量和阶段性要求可参考原液部分相应
449 内容。

450 在开展制剂稳定性研究时, 应考虑原液稳定性研究概况。早期临

床试验阶段, 稳定性研究中的制剂批次的质量、包装材料应代表临床
试验用样品。确证性临床试验阶段, 稳定性研究中的制剂批次的质量、
包装材料应于拟上市产品一致, 进行全面的稳定性考察, 包括运输稳
定性考察等, 为有效期的设定提供支持性数据。需配套使用的制剂(与
稀释剂混合、与佐剂混合等), 应考察有效期末的配套稳定性。对于
需要经过复溶、稀释、混合放置后使用的制剂或多剂量/多人份制剂,
需进行使用期间的稳定性研究。

四、药学变更管理和影响安全性的重大变更示例

根据《药品注册管理办法》, 药物临床试验期间, 发生生物制品
药学的变化或者有新发现的, 应充分评估对受试者安全的影响。对于
可能增加受试者安全性风险的重大药学变更, 应及时递交药物临床试
验期间补充申请。补充申请内容包括新获得的药学安全性资料、对前
期提交的药学安全性信息资料的更新, 以及为了保证后续临床试验的
药学安全性信息等其他涉及安全性的药学重大修订资料。如在规定的
审评期间内未收到药品审评机构提出否定或质疑意见的, 可按更新的
药学研究信息继续开展临床试验。确证性临床试验完成后的生物制品
药学变更可在上市申请前提交补充申请或上市申请时一并提交。

对于经评估认为不影响受试者安全的生物制品药学变更, 可直接
实施并在研发期间安全性更新报告中报告。报告需详实记录临床试验
期间药学研究和变更的所有内容, 包含支持性或确证性研究数据、药
学安全性综述以及对药品审评机构意见的回复等。

对于已识别、但未实际实施于临床受试者的具有潜在安全性风险

的生物制品药学变更，通常不影响已完成或正在进行的临床试验；但如果发现临床试验存在药学方面的安全性问题或者其他风险的，应立即暂停或者终止该临床试验；在通过补充研究解决或排除安全性问题后，方可继续进行临床试验。

某些变更涉及生物制品物质基础的改变，需要考虑按照注册管理办法及《生物制品注册分类及申报资料要求》递交新的临床试验申请，如采用新的菌毒株的疫苗、采用新佐剂等。

临床试验期间，对安全性有潜在重大影响的生物制品药学变更事项，包括但不限于：

1. 原液

- 1) 新的主细胞库/主种子批。
- 2) 关键原材料的实质性变更，供应商变更除外。
- 3) 生产场地的实质性改变。
- 4) 影响药物安全性的发酵工艺的变更。
- 5) 影响病毒灭活/去除的生产工艺变更。
- 6) 影响安全性的纯化工艺的变更。
- 7) 影响杂质清除的生产工艺的变更。
- 8) 变更（放宽、删除）与安全性相关的过程控制的范围。
- 9) 影响原液安全性的质量控制的重大变更（增加安全性控制标准除外）。
- 10) 放宽贮存条件，或因为安全性原因变更贮存条件。
- 11) 任何影响安全性的药学新信息（如发现新杂质、TSE 风

496 险增加等)。

497 12) 其他影响原液安全性的重大变更。

498 2. 制剂

499 1) 处方或剂型的改变(包括活性成分浓度和辅料组分的变更、
500 水针改粉针、西林瓶注射液改为预充式注射液等)。

501 2) 影响辅料安全性的来源、标准变更。

502 3) 生产场地(除次级包装生产厂)的实质性改变。

503 4) 佐剂变更。

504 5) 对病毒灭活/去除有影响的关键设备变更(如血液制品巴氏
505 消毒设备变更),但设备的规模放大除外。

506 6) 影响病毒或杂质清除的生产工艺的改变。

507 7) 变更(放宽、删除)与安全性相关的工艺过程控制范围。

508 8) 影响制剂安全性的质量控制的重大变更(增加安全性控制
509 除外)。

510 9) 直接接触药物的包装容器的性质改变(包括涂层、粘合剂
511 等),或因为包材改变影响了制剂的质量(例如影响释放能
512 力、剂量准确性)。

513 10) 放宽贮存条件,或因为安全性原因变更贮存条件。

514 11) 任何影响安全性的药学新信息(如发现新杂质、TSE 风
515 险增加)。

516 12) 其他影响制剂安全性的重大变更。

517

五、参考文献

- 1、《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第 27 号), 2020.1。
- 2、《生物制品注册分类及申请资料要求》(国家药监局 2020 年第 43 号通告), 2020.6。
- 3、《国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》(2018 年第 50 号), 2018.7。
- 4、《新药 I 期临床试验申请技术指南》(国家药品监督管理局 2018 年第 16 号通告附件), 2018.1。
- 5、《创新药(化学药) III 期临床试验药学研究信息指南》(国家药品监督管理局 2018 年第 48 号通告附件), 2018.3。
- 6、《创新药(化学药) 临床试验期间药学变更技术指导原则(试行)》(国家药监局药审中心 2021 年第 22 号通告附件), 2021.3。
- 7、《研发期间安全性更新报告管理规范(试行)》(国家药监局药审中心 2020 年第 7 号通告附件), 2020.7。
- 8、《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》(国家药品监督管理局 2020 年第 48 号通告附件), 2020.12。
- 9、《药品审评中心与注册申请人沟通交流质量管理规范(试行)》(国家药监局药审中心通告附件), 2012.7。
- 10、《药物临床试验质量管理规范》(国家药监局 国家卫生健康委公告 2020 年第 57 号附件), 2020.4。
- 11、《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)》(国

- 540 家药监局药审中心 2020 年第 21 号通告附件), 2020.8。
- 541 12、《新型冠状病毒中和抗体类药物申报临床药学研究与技术资
- 542 料要求指导原则(试行)》(国家药监局药审中心通告附件), 2020.9。
- 543 13、《中华人民共和国药典》2020 年版三部, 2020.5。
- 544 14、《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作
- 545 有关事宜的公告》(2019 年第 56 号), 2019.7。
- 546 15、FDA Guidance for Industry: IND Meetings for Human Drugs and
- 547 Biologics; Chemistry, Manufacturing and Controls Information , 2001.5。
- 548 16、Guidance for Industry on INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies
- 549 Chemistry, Manufacturing, and Controls Information,FDA, 2003.5。
- 550 17、Guideline on the requirements for quality documentation
- 551 concerning biological investigational medicinal products in clinical
- 552 trials,EMA, 2018.9。
- 553 18、ICH Q5C: Stability Testing Of Biotechnological/Biological
- 554 Products, 1995.11。
- 555 19、ICH Q5D:Derivation And Characterisation Of Cell Substrates
- 556 Used For Production Of Biotechnological/Biological Products ,1997.7。
- 557 20、ICH Q5E:Comparability of Biotechnological/Biological Products
- 558 Subject to Change in Their Manufacturing Process, 2004.11。
- 559 21、ICH Q6B:Specifications: Test Procedures And Acceptance
- 560 Criteria For Biotechnological/Biological Products,1999.5。
- 561 22、ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development,2009.8。

23、《生物制品稳定性研究技术指导原则（试行）》（原国家食品药品监督管理总局 2015 年第 10 号通告附件），2015.4。

24、《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指导原则（试行）》（国家药监局药审中心 2020 年第 33 号通告附件），2020.10。

25、《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指导原则（试行）》（国家药监局药审中心 2020 年第 33 号通告附件），2020.10。

26、《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）》（原国家食品药品监督管理总局 2015 年第 40 号通告附件），2015.7。

27、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》（国家药监局药审中心 2018 年第 14 号通告附件），2018.4。。

28、ICH Q12: Technical And Regulatory Considerations For Pharmaceutical Product Lifecycle Management,2019.11。

六、名词解释

早期临床：指临床药理和探索性临床，原则上包括初步的安全性评价、药代动力学研究、初步的药效学研究和剂量探索研究。

确证性临床：是指获得用于支持上市的核心有效性数据的临床试验。

临床试验期间药学重大变更：对药物安全性（有效性）相关的质量属性（鉴定、纯度、活性等）或相关的工艺过程控制产生重大

影响的变更。

关联变更：指一项变更伴随或引发的其他变更。

可比性研究：包括试验设计、研究实施和数据评估在内的活动，设计研究产品是否具有可比性。

平台知识：系指同一生产企业对特定类别多个产品（通常已经过非临床和临床试验验证）在生产、质量控制等方面积累的共性知识。

七、缩写词列表

缩写词	全 称	中文译名
MCB/MSL	Master Cell Bank/Master Seed Lot	主细胞库/主种子批
WCB/WSL	Working Cell Bank/Working Seed Lot	工作细胞库/工作种子批
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathies	可传播性海绵体脑炎
BSE	Bovine Spongiform Encephalitis	牛海绵状脑病
ICH	International Council for Harmonization	国际人用药品注册技术协调会
PPQ	Process Performance Qualification	工艺性能确认
IPC	In-Process Control	过程控制
MDI	Metered Dose Inhalers	吸入气雾剂
DPIs	Dry Powder Inhalations	干粉吸入剂

药品审评中心药物临床试验期间安全信息 评估与风险管理工作程序（试行）

第一章 总则

第一条 为规范药品审评中心（以下简称“药审中心”）的临床试验期间安全信息评估与风险管理工作，根据《药品管理法》、《药品注册管理办法》、《药物临床试验期间安全信息评估与管理规范（试行）》（2020年第5号通告）等规定，制定本工作程序。

第二条 临床试验期间，申办者承担药物临床试验安全风险管理工作主体责任，开展风险监测、识别、评估和控制，并及时向药审中心报告可疑且非预期严重不良反应（SUSAR）和其他潜在严重安全性风险信息，定期提交研发期间安全性更新报告（DSUR）。申办者发现存在安全性问题或者其他风险，应及时采取风险控制措施，包括一般风险管理措施（如调整临床试验方案等）、主动暂停或者终止临床试验，并向药审中心报告。

药审中心根据申办者提交的安全性报告（信息）及风险管理信息，结合药物临床试验原审评审批情况，进行临床试验风险监测与评估，对于申办者实施风险管理措施不充分的情形，将提出进一步的风险控制要求，如风险管理告知、一般风险管理措施、责令暂停临床试验和终止临床试验等。

第二章 职责与分工

第三条 临床试验管理处在临床试验期间安全信息评估和风险管理工作行使以下主要职责：

负责接收临床试验期间 SUSAR 个例报告、其他潜在严重安全性风险信息、DSUR、其他来源的相关安全性报告/信息（登记平台中可疑风险信息、应急防治药物等）；

负责对全部安全性报告（信息）进行规范性审核和风险评估；

负责组织协调相关审评部门对安全性报告（信息）进行专业审核和风险评估与控制；负责对各专业提出的风险控制意见进行综合合并通知申办者；

负责跟进申办者对临床试验期间安全性风险问询答复情况；

负责就临床试验期间安全性风险管理相关事宜与申办者开展风险沟通。

第四条 审评部门在临床试验期间安全信息评估和风险管理工作行使以下主要职责：

对临床试验管理处在风险监测与处理过程中发现风险程度较高且难以处理的疑难问题，需要启动临床、药理毒理、统计与临床药理学、药学等专业审核时，审评部门负责对申办者在药物临床试验期间提交的安全性报告（信息）进一步专业审核和风险评估与控制，必要时召开部门技术委员会，提出风险控制意见。

第三章 安全信息监测、评估与风险管理的工作程序

第五条 药审中心通过内部临床试验期间安全风险管理系统（以下简称为风险管理系统）开展安全信息监测、评估和风险管理工作。SUSAR 报告、DSUR 报告、其他潜在严重安全性信息等均可被导入至风险管理系统中，由临床试验管理处开展规范性审核和风险评估，必要时启动审评部门进行专业审核与风险评估，并实现与

申办者的问询式沟通交流。风险管理系统的工作流程图见附件 1。

第六条 临床试验管理处根据相关法规要求对安全性报告进行规范性审核。不符合要求的，退回申办者进行完善。对于符合要求的，临床试验管理处在风险管理系统中组织任务启动与风险评估及处理。对于明确建议采取风险控制措施的（如发送告知信或通知书），标注为重点关注，其余标注为一般关注，基于风险情形与审评部门共同评估后形成处理结论。

处理结论分为 5 种：归档、风险管理告知、一般风险管理、暂停临床试验和终止临床试验。（1）归档：评估后认为可继续采用现有监测措施，无进一步风险控制建议时，可明确为：暂无处理意见归档保存，结束任务。（2）风险管理告知：评估后认为需进行安全风险提示，或需加强风险监测措施但不强制要求采取其他进一步的风险控制措施时，可对申办者进行安全性风险管理告知。申办者无需回复。（3）一般风险管理：评估后认为临床试验存在一定的安全性风险，要求申办者采取进一步的风险控制措施，如修改临床试验方案、研究者手册、知情同意书或者调整研发期间安全性更新报告周期等。（4）暂停临床试验：评估后认为临床试验存在较大的安全性风险，受试者继续参加试验可能存在风险大于获益，可采取暂停临床试验。（5）终止临床试验：评估后认为临床试验存在重大的安全性风险，确认受试者参加试验存在风险大于获益，可采取终止临床试验。

风险控制意见为一般风险管理、暂停/终止临床试验的，应提

交至中心领导审核。

第七条 临床试验管理处在风险识别与评估后认为属于重点关注情形的，应启动相关审评部门审核。审评部门完成审核后，提交至临床试验管理处形成最终风险处理意见。

在审核过程中，可视需求听取专家意见，召开专家咨询会时应参考《药品审评中心专家咨询会工作细则（试行）》执行。

重点关注情形的安全性风险问题，由临床试验管理处与审评部门协商确定，并定期交流与更新。

第八条 形成最终风险处理意见后，对于需要进行风险管理告知、一般风险管理、暂停/终止临床试验的，临床试验管理处按照统一格式规范制作《临床试验风险管理告知信》/《临床试验风险控制通知书》/《暂停临床试验通知书》/《终止临床试验通知书》（详见附件 3/4/5/6），通过申请人之窗发送给申办者。通知书需加盖国家药品监督管理局药品注册专用章（电子签章）。

《暂停临床试验通知书》/《终止临床试验通知书》发送后，根据《药物临床试验登记与信息公示管理规范（试行）》，临床试验管理处在【药物临床试验登记与信息公示平台】中将试验状态信息更新为“责令暂停/责令终止”。

第九条 药审中心发出《临床试验风险控制通知书》后，申办者通过申请人之窗反馈实施结果。临床试验管理处在风险管理系统中对反馈意见进一步审核评估。必要时，可重新启动审评部门对反馈意见进行专业审核和风险评估与控制。

对于责令暂停临床试验的，申办者若需重新启动试验，应按补充申请方式申请。根据补充申请技术审评结论，由业务管理处将《恢复临床试验通知书》（详见附件 7）或者《继续暂停临床试验通知书》（详见附件 8）通过申请人之窗发送给申办者。

第四章 风险沟通交流

第十条 在临床试验期间安全信息监测、评估和风险管理过程中，药审中心可在风险管理系统中通过问询式沟通交流中的“研发期间安全性风险问询”与申办者沟通，申办者可在“申请人之窗-临床试验期间安全性风险管理-研发期间安全性风险沟通与反馈”查看和反馈。也可通过电话、电子邮件等方式与申办者沟通。一般情况下，在正式发出《临床试验风险控制通知书》、《暂停临床试验通知书》或者《终止临床试验通知书》前，临床试验管理处应提前与申办者进行沟通。但是，当受试者面临严重风险的情况下，应在第一时间通知申办者时，经中心审核同意，可直接责令暂停或者终止临床试验，以及时控制风险，保护受试者安全。

根据工作需要，临床试验管理处可提出在药审中心内部或中心外部（临床试验参与方）召开风险沟通交流会。中心内部会议参照“主审会议会”形式召开，外部会议参照中心审评沟通交流管理办法组织实施。根据工作需要，药审中心也可与相关临床试验机构/伦理委员会开展风险沟通交流。

申办者可按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》相关规定，通过中心网站提出针对临床试验重大安全性问题的沟通交

流申请。临床试验管理处应参加临床试验安全性风险的沟通交流会。

第五章 其他

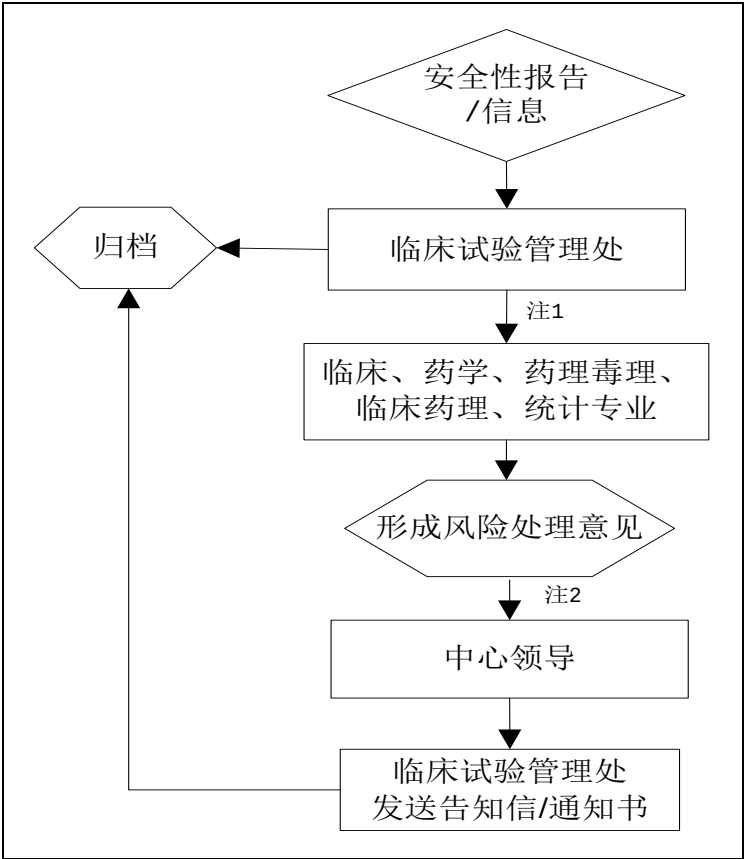
第十一条 对于临床试验期间安全性报告(信息)需尽快评估、识别安全信号。对于发现的安全风险,应按时限提出风险控制意见。具体工作时限见附件2。对于申办者提交的风险控制通知书反馈意见的审核按新任务计时。

对于超出时限仍未处理的任务视为无意见,流程结束,在已归档任务里可查询相关过程信息。

第十二条 本工作程序自印发之日起实施,原内部实施的《药品审评中心药物临床试验期间安全信息评估与风险管理工作程序(试行)》(药审业〔2021〕5号)同时废止。

附件 1

药审中心临床试验期间安全风险管理系统流程图



注 1：重点关注情形的，临床试验管理处应启动相关审评部门。

注 2：风险控制意见为一般风险管理、暂停/终止临床试验的，应提交至中心领导审核。

附件 2

安全性报告（信息）在风险管理系统中的工作时限

安全信息		临床试验管理处	审评部门	中心领导	发送通知书/告知信	总工作时限
SUSAR		16	10	2	2	30
其他潜在严重安全性风险信息		16	10	2	2	30
DSUR		25	140	10	5	180
其他来源	登 记 平台	8	5	1	1	15
	应 急 防 治 药物	8	5	1	1	15

备注： 以上时限均为工作日。

附件 3

国家药监局药审中心关于 XX（药品名称）临床试验
风险管理告知信

（申办者）：

根据你公司上报的 XX 信息，经审核，请申办者在临床试验中
关注以下风险：

国家药监局药审中心

XXXX 年 XX 月 XX 日

附件 4

通知书编号：

国家药品监督管理局
临床试验风险控制通知书

（申办者）：

根据《中华人民共和国药品管理法》第 条规定，经审查，XXXX年X月XX日批准/默示许可的（药品名称）（受理号：XXX，通知书编号：XXX）临床试验，目前存在一定的安全性风险，需加强和完善临床试验安全信息评估与风险管理，保护受试者安全。

（1、明确存在的具体问题；2、明确风险控制相关要求）。

申办者应及时采取相关措施，并在二十个工作日内通过药品审评中心网站就相关措施的完成或者进展情况进行回复（扫描件），回复资料请加盖单位签章。

国家药品监督管理局药品注册专用章

（电子签章）

XXXX 年 X 月 XX 日

附件 5

通知书编号：

国家药品监督管理局
暂停临床试验通知书

（申办者）：

根据《中华人民共和国药品管理法》第 条规定，经审查，XXXX年X月XX日批准/默示许可的（药品名称）（受理号：XXX，通知书编号：XXX）临床试验，目前存在较大的安全性风险，应立即暂停临床试验。（明确部分暂停/全部暂停的具体要求）。

（具体说明暂停理由或风险点）。

申办者应针对上述情况，全面加强和完善风险控制措施，确实保护临床试验受试者安全。

申办者完善相关工作后，可向药品审评中心书面提出恢复临床试验的补充申请。提出恢复临床试验补充申请的资料应包括《暂停临床试验通知书》、针对暂停临床试验理由的答复、采取的风险控制措施及相关技术资料。

国家药品监督管理局药品注册专用章

（电子签章）

XXXX 年 X 月 XX 日

附件 6

通知书编号：

国家药品监督管理局
终止临床试验通知书

（申办者）：

根据《中华人民共和国药品管理法》第 条规定，经审查，XXXX 年 X 月 XX 日批准/默示许可的（药品名称）（受理号：XXX，通知书编号：XXX）临床试验，目前存在重大的安全性风险，应立即终止临床试验。在保证安全的情况下，已参加临床试验的全部受试者停止使用该研究药物，不得纳入新的受试者，所有试验药物进行回收处理。

（具体说明终止理由或风险点）。

申办者如需重新开展相关临床试验，应在完善相关工作后，按照新的临床试验申请进行申报。

国家药品监督管理局药品注册专用章

（电子签章）

XXXX 年 X 月 XX 日

附件 7

通知书编号：

国家药品监督管理局
恢复临床试验通知书

（申办者）：

根据《中华人民共和国药品管理法》及有关规定，经审查，XXXX
年 X 月 XX 日接收的（药品名称）（受理号：XXX，通知书编号：XXX）
恢复暂停的临床试验申请及相关资料符合有关要求，同意恢复临
床试验。

（需要提醒申办者关注的事宜）。

其余事宜请按照原临床试验通知书要求执行。

国家药品监督管理局药品注册专用章

（电子签章）

XXXX 年 X 月 XX 日

附件 8

通知书编号：

国家药品监督管理局
继续暂停临床试验通知书

（申办者）：

根据《中华人民共和国药品管理法》第 条规定，经审查，XXXX 年 X 月 XX 日接收的（药品名称）（受理号：XXX，通知书编号：XXX）恢复暂停的临床试验申请及相关资料不符合有关要求，应继续暂停临床试验。理由如下：

（继续暂停临床试验的具体理由）。

国家药品监督管理局药品注册专用章
（电子签章）

XXXX 年 X 月 XX 日

药物临床试验期间安全性信息 汇总分析和报告指导原则 (试行)

2023 年 3 月

一、概述

随着《药物警戒质量管理规范》的发布和实施，申办者应建立完善的药物警戒体系，对药物临床试验期间的安全风险承担主体责任。申办者应全面收集药物临床试验期间的安全性信息并开展风险监测、识别、评估和控制，及时发现存在的安全性问题，主动采取必要的风险控制措施，并评估风险控制措施的有效性，确保风险最小化，切实保护好受试者安全。

申办者对药物临床试验期间的安全性评价应至少包括个例安全性事件的评价和安全性信息的汇总分析。个例安全性事件是指临床试验期间个体受试者发生的可能与药物作用相关的不良事件和其他安全性相关的风险事件。安全性信息的汇总分析是通过定期对试验药物所有已完成和正在进行的临床试验的安全性数据及其他安全性相关的风险事件进行综合分析，以持续进行安全性信息的监测和评估。对药物临床试验期间的安全性信息持续进行评估，对于及早发现严重的安全性风险从而保护受试者安全具有重要的意义。

为更好的推动和指导申办者对与注册相关的药物临床试验期间的安全性风险信息及时评价和报告，明确评价方法和向监管机构报告的要求，我们遵照国内法律法规要求，同时借鉴国际相关技术指南制定本指导原则。本指导原则侧重

指导申办者对与注册相关的药物临床试验期间的严重不良事件（Serious Adverse Event, SAE）以及其他潜在的严重安全性风险信息持续评价和及时报告，为药物临床试验期间安全性评价和安全性报告的基本考虑，尚不能涵盖所有情形。如有未能阐明的个性化问题，可与药品审评中心进行沟通。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，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、个例安全性事件的评价和报告

个例安全性事件是药物临床试验期间安全性评价的基础，是安全性信息汇总分析的重要数据来源。临床试验期间，申办者对个例安全性事件特别是对 SAE 进行及时的审查、分析并评价，对评估可能与药物相关的重要安全性风险并及时采取有效的风险控制措施具有重要意义。

申办者应与研究者充分沟通，尽可能获得该个例安全性事件受试者的完整信息。个例安全性事件评价时申办者应仔细审查受试者的基本信息，包括家族史、相关病史、合并治疗（处方药、非处方药、中药、特殊饮食、手术、物理治疗、膳食补充剂和其它替代药物）、药物过敏史等，以充分了解可能影响个例安全性事件评价的因素。此外，申办者还应充分考虑受试者的群体特征、药物适应症、疾病自然史、药物

已知风险以及其他相关因素。

申办者应按照我国已发布的相关指导原则审慎评价个例安全性事件，必要时按照《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》要求向监管部门进行快速报告。

三、安全性信息的汇总分析

药物临床试验期间安全性信息的汇总分析是对个例安全性事件评价的重要补充，有助于及时发现并识别重要风险信号。药物临床试验期间安全性信息汇总分析的情形包括但不限于：（1）汇总试验药物单用或与合并治疗有关的预期 SAE 的发生率，分析试验人群的发生率是否高于同类人群背景发生率，为判定 SAE 与试验药物的因果关系提供依据；（2）通过分组汇总分析比较不同试验组间某些 SAE 发生率的差异，为判定 SAE 与试验药物的因果关系提供依据；（3）通过汇总分析发现试验药物的某些预期严重不良反应、可疑非预期严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）或特别关注不良事件（Adverse Event of Special Interest, AESI）发生率的增加具有重要临床意义等。

（一）信息来源

汇总分析安全性信息的来源包括但不限于：所有与注册相关的该药物已完成和正在进行的临床试验的安全性数据，

以及其他重要安全性信息，如：非临床研究数据、非干预性研究的安全性发现、国内外监管机构报告、上市后的安全性发现、科学文献等。

（二）汇总分析计划

申办者应建立安全性信息汇总分析计划，以便及时分析所有已完成和正在进行的临床试验的安全性数据及其他安全性相关的风险事件。制定汇总分析计划时，应重点关注药物临床试验期间发生的 SAE、SUSAR、AESI 等，以及其他潜在的严重安全性风险信息。

安全性信息汇总分析计划应至少包括：

- 1、分析的内容和指标，如 SAE、SUSAR、AESI 的发生率；
- 2、安全性数据审查和分析方的职责；
- 3、汇总分析的频率和依据；
- 4、安全性数据的更新计划，如非临床研究的重大安全性新发现；
- 5、汇总分析拟采用的统计学方法、图形或表格形式；
- 6、盲态试验拟采用的揭盲条件、方法和流程。

申办者应根据已获得的药物安全性信息和临床研发进展及时更新临床试验期间安全性信息汇总分析计划。

（三）汇总分析方

对于盲态试验，为保持临床试验实施团队的盲态，申办者可以委托其他组织或个人作为安全性信息的独立汇总分析方，负责审查和评价药物临床试验期间累积的安全性数据和其他安全性相关的风险事件并进行汇总分析。对于非盲态试验，在不影响试验完整性的前提下，申办者可根据试验进展自行设置汇总分析方。

1、基本要求

汇总分析方应了解试验药物基本信息、适应症、试验人群特征，从而对试验药物的安全性做出科学的评价。当出现新的安全性风险信息时，汇总分析方应根据需要增加相关专业的人员。

需要注意的是，对于盲态试验汇总分析方应具有一定的独立性。为保持试验的完整性，汇总分析方不应参与临床试验的实施，并应始终保持参与临床试验实施人员的盲态。除了指定的参与安全性数据揭盲或对揭盲数据进行审核、分析的人员外，汇总分析方其余内部或外部人员均不得接触揭盲的安全性数据。当认为确有必要对药物进行“获益-风险”评估时，汇总分析方可以查看部分有效性数据。

2、汇总分析方的构成

如果申办者已建立独立数据监查委员会（Independent Data Monitoring Committee, IDMC），可由 IDMC 定期对安

全性数据进行审阅和汇总分析。安全性数据汇总分析仅侧重于识别和描述试验药物的安全性风险，不涉及有效性评价；当认为有必要进行“获益-风险”评估时，IDMC 可以同时查看部分有效性数据。如果经汇总分析发现正在进行的临床试验存在严重的安全性风险，IDMC 可向申办者提出暂停/终止临床试验的建议，并及时采取必要的风险控制措施以充分保护受试者。

如果不使用 IDMC 作为汇总分析方，申办者也可委托其他组织或个人对安全性数据进行汇总分析。对于盲态试验，可以考虑分开审核的方法，如由申办者确定揭盲的条件和方法，委托其他组织或个人进行揭盲并对揭盲后的安全性数据进行审查和汇总分析。

（四）分析频率

汇总分析的频率视情况而定，应考虑对试验药物安全性特征的了解程度、适应症、试验人群和受试者入组速率等。如，每 6 个月进行一次汇总分析或更频繁，或按照安全性风险情况决定汇总分析频率。一般情况下，申办者可根据累积的安全性数据、完成招募的受试者数量（如每达到 25% 的拟招募数量）、预期 SAE 的发生率的变化等定期进行汇总分析。如果出现新的严重的安全性风险信息，可根据需要修改汇总分析的频率。

（五）揭盲方法

对于正在进行的临床试验，申办者应预先制定详细的盲态安全性数据审核标准和汇总分析流程，汇总分析方应掌握并严格执行。汇总分析方对临床试验期间安全性数据盲态汇总分析后怀疑可能存在严重的风险，认为确有必要揭盲时才能对安全性数据进行揭盲。申办者应预先制定详细的揭盲标准和操作规程，明确指定可参与揭盲的人员。揭盲人员应掌握并严格执行揭盲标准和操作规程，保留相关记录以确保揭盲过程可追溯。

汇总分析时主要涉及以下揭盲情形：

1、触发阈值揭盲

触发阈值揭盲适用于可预先设定试验人群某些不能排除与试验药物因果关系的 SAE 背景发生率的情形，当盲态汇总分析结果表明总试验人群的发生率显著超过人群背景发生率时触发揭盲。如，预先设定老年人群心肌梗死的发生率为触发揭盲的阈值，如果盲态安全性数据汇总分析时发现总试验人群心肌梗死的发生率超过预先设定的揭盲触发率阈值，则可对心肌梗死相关安全性数据进行分组揭盲，比较试验组和对照组心肌梗死组间发生率的差异，以及时判断差异是否具有临床意义。

申办者应尽量全面综合现有数据以预先确定拟入组的总试验人群中某些不能排除与试验药物因果关系的 SAE 的

背景发生率。如，参考同类药物的安全性数据、现有流行病学或特定疾病监测数据、文献报道等。

2、分组分析揭盲

当无法预先设定试验人群某些不能排除与试验药物因果关系的 SAE 的背景发生率时，对于临床前研究或现有临床数据提示安全性风险较高的试验药物，申办者可考虑使用定期分组汇总分析。

汇总分析方可采用分级揭盲法进行揭盲，对不能排除与试验药物因果关系的 SAE 按试验分组定期进行汇总分析。通过汇总分析比较各试验组间此类 SAE 的发生率或数量的差异，确定是否需要进一步揭盲后评估，以尽早识别安全性风险。如，对采用阳性药物对照设计的试验，若不同试验组某一 SAE 发生数量的差异累积达到三或四例以上，则提示随试验进展该 SAE 组间发生率可能存在一定差异，汇总分析方可考虑对该 SAE 进行定期分组汇总分析。

临床试验期间安全性数据揭盲可能对试验完整性造成重大影响，申办者需要周密计划、加强过程记录和控制措施以保护临床试验数据的完整性。

（六）注意事项

1、基于医学的综合评价

由于试验组和对照组 SAE 发生率的差异可能存在偏倚，

因此，应基于医学知识对汇总分析的结果进行综合评价。药物临床研发早期，积累的安全性数据较少，通常不能用试验组和对照组发生率的差异无统计学意义来排除 SAE 和试验药物的因果关系。因此，申办者需要对药物临床试验的安全性数据和其他来源的安全性信息进行综合评估，如 SAE 的发生时间、已获得的药理学数据、同类药物类似严重不良反应的发生情况和非临床研究的发现。此外，申办者还应结合同一医学系统分类的其他 SAE 进行综合评价，如申办者进行针对肺栓塞不良事件的评价时，还应结合临床试验中累积的其他血栓栓塞性事件（如深静脉血栓形成）进行综合分析。

当有证据提示该 SAE 与试验药物存在潜在的因果关系时，申办者应及时采取必要的风险控制措施以充分保护受试者。

2、采用适宜的标准分类汇总

申办者应根据药物不同临床试验的目的和设计采用适宜的方法对所有已完成和正在进行的临床试验的安全性数据进行汇总分析。通常可根据药物适应症、受试者基线特征、不同给药计划等分别进行汇总。

3、保持试验的完整性

为保持试验的完整性，申办者应预先制定详细的盲态保持标准操作规程，无论是盲态保持人员还是非盲态保持人员均应掌握并严格执行。申办者应采取严格措施在盲态保持和

非盲态保持人员之间设定“防火墙”，进行揭盲审查或参与安全性汇总分析报告递交的人员不应参与试验的实施或结果分析。如果需要 IDMC 之外的组织审查汇总安全性数据，该组织应仅能审查与汇总分析相关的安全性揭盲数据，而非有效性数据以及与汇总分析数据无关的其他试验数据。

若汇总分析发现试验药物存在潜在的严重安全性风险，申办者应及时和研究者沟通，以充分保护受试者。申办者向研究者提交汇总分析报告时存在揭盲的担忧，可仅向研究者递交汇总分析报告的描述和总结。申办者可以通过致研究者的函告知所有参与试验的研究者试验药物潜在的严重安全性风险，以及计划更新的风险控制措施，如修改方案、知情同意、研究者手册等。

4、采用正确的监管活动医学词典（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）编码

申办者应在试验开展前仔细审查方案中不良事件概念的描述与 MedDRA 医学术语的一致性，在研发过程中重点审查 SAE 报告术语的准确性，并进行正确的 MedDRA 编码。如，对于医学事件肾功能衰竭，首选语（Preferred Terms, PT）可能包括肾衰、急性肾损伤、肾功能损害、氮质血症、尿排出量降低、手术后肾衰和其他相关术语等多个概念，申办者应根据不良事件的具体情况进行准确的编码。

在汇总分析时应采用标准化 MedDRA 查询（Standardized

MedDRA Query, SMQ)、高位语(High Level Term, HLT)或申办者定义的医学概念集对同一类SAE进行汇总分析。

四、严重安全性风险信息的报告

(一) 快速报告的情形和方式

对于汇总分析发现的明显影响试验药物“获益-风险”评估的信息,或可能考虑用法改变、或影响药物总体研发进程的临床试验期间的其他潜在的严重安全性风险信息,申办者应与药品审评中心及时沟通,撰写汇总分析报告,并按快速报告相关要求向药品审评中心进行报告。

申办者可通过“*申请人之窗—其他潜在的严重安全性风险信息递交栏*”提交汇总分析报告,同时应采取严格措施在报告提交人和临床试验实施团队间设定“防火墙”,以避免意外破盲。

(二) 快速报告的内容

快速报告的内容应至少包括对SAE/SUSAR等关键目标事件的汇总分析结果,并列出汇总分析所使用的所有SAE/SUSAR个例不良事件的信息。如果汇总分析所使用的SAE已按照SUSAR进行快速报告,则需列出每个SUSAR个例的全球唯一病例识别码(C.1.8.1)。

汇总分析报告内容应至少包括:

1、汇总分析所涉及的受试者信息和个例不良事件的描述。包括：受试者性别、年龄、症状、家族史、相关病史、相关检查检验结果、合并治疗以及 SAE/SUSAR 发生的时间、药物暴露与 SAE/SUSAR 的因果关系等。

2、汇总分析方法和结果的描述。包括：汇总分析安全性信息的来源、汇总分析方、分析方法、结果和结论、临床试验相关文件的变更（如知情同意书、研究者手册），以及计划开展的风险控制措施等。

五、参考文献

- [1] ICH. E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. 1994.
- [2] ICH. E2B(R3) : Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) - Data Elements and Message Specification. 2016.
- [3] ICH. E2F: Development Safety Update Report. 2010.
- [4] CIOMS. Management of Safety Information from Clinical Trials - Report of CIOMS Working Group VI. 2005.
- [5] FDA. Guidance for Industry. Premarketing Risk Assessment- Guidance for Industry. 2005.
- [6] 国家药品监督管理局.《药物警戒质量管理规范》.2021
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心.《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》. 2018.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心.《药物临床试验数据监查委员会指导原则（试行）》. 2020.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心.《药物临床试验盲法指导原则（试行）》. 2022.
- [10] FDA. Sponsor Responsibilities -Safety Reporting Requirements and Safety Assessment for IND and Bioavailability/Bioequivalence studies (Draft Guidance) - Guidance for Industry. 2021.
- [11] Xia HA, Crowe BJ, Schriver RC, et al. Planning and core analyses for periodic aggregate safety data reviews. Clinical Trials. 2011; 8(2): 175-182.
- [12] Ball G, Hendrickson BA, Freedman AL, et al. Interdisciplinary Safety Evaluation for Learning and Decision-Making. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2021; 55(4): 705-716.
- [13] Hendrickson BA, Wang W, Ball G, et al. Aggregate Safety Assessment Planning for the Drug Development Life-Cycle. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2021; 55(4): 717-732.

新药临床安全性评价技术指导原则

2023 年 12 月

新药临床安全性评价技术指导原则

一、概述

新药临床安全性评价是新药获益-风险评估的重要基础，应贯穿于研发和上市的全生命周期，包括临床试验期间、申报上市申请时、以及上市后的安全性评价。本指导原则重点关注新药上市前两个阶段的临床安全性评价。

临床试验期间的安全性评价的主要目的是通过对安全性数据的持续监测、分析，评估药物安全性特征，及时识别出可疑且非预期严重不良反应等重大的风险，并采取适当措施充分控制风险，保护受试者的安全。

申报上市申请时的安全性评价旨在基于上市前所有临床试验总结新药安全性的重要发现及相关证据、评估新药的总体安全性特征，并确定药品说明书中应纳入的安全性信息等。

本指导原则针对新药上市前两个阶段安全性评价的不同侧重点，分别阐述相应的安全性评价内容和分析评估方法。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随着科学的进展，本指导原则可能会更新。如有未能涵盖的问题，可与监管机构进行沟通。

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新药的

临床安全性评价。

在应用本指导原则时，还应同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）相关指导原则（如 ICH E2A、ICHM4E（R2）），并参考药审中心发布的其它临床试验安全性监管相关指导原则。

三、不良事件术语的标准化

对不良事件使用标准术语表述，可对类似的不良事件进行合理的归类和合并。准确地表述不良事件，并给予标准化医学编码和恰当的归类，有利于检测到潜在的安全性风险信号，便于对多项临床试验的安全性数据进行合并分析。因此，建议在临床项目的所有试验/研究中使用统一的编码字典（例如监管活动医学词典（MedDRA））及其同一版本对不良事件进行首选语的编码。应记录对不良事件术语所作的变更。

四、药物与不良事件因果关系评估

药物与不良事件因果关系的判定应基于基础疾病、药物作用机制、试验药物的不良事件汇总数据、同类药物安全性信息、非临床安全性数据等，进行专业的医学评估，必要时结合统计学进行综合分析。

评估不良事件与试验药物是否存在因果关系，通常需

进行不同组间不良事件发生率等的比较分析，以及不同试验之间的数据比较分析，以及进行不同试验合并数据的分析等。

在评估不良事件与试验药物的因果关系时需要考虑的相关因素包括：试验组严重不良事件发生率相比对照组增加的程度、试验药物与不良事件的剂量-暴露-反应关系证据、多项试验结果的一致性、不良事件与试验药物给药的时间关系（例如，初始给药后发生的早期不良事件增加）、存在合理的作用机制、支持性的非临床研究证据（毒理学或药理学动物研究如敲除或敲入小鼠模型、人类遗传学数据）、药理学研究（包括受体、转运体及代谢酶等）、同类药物的不良反应信息。不良事件在整个研究人群中发生的模式（例如，该事件在容易受其影响的个体中观察到的频率更高：既往患有慢性肾脏疾病患者中发生急性肾损伤、老年患者或既往有冠心病的患者发生心肌梗死、使用血管紧张素转换酶抑制剂患者导致高钾血症等）。其他可能相关的不良事件的发生情况（例如同时发生卒中和短暂性脑缺血、非预期肌酸激酶大幅增加和横纹肌溶解事件）。在比较不同组之间的不良事件发生率时，也应关注绝对风险差异。

分析判断个例不良事件是否与试验药物有因果关系，可考虑以下要点进行分析和推断：（1）时序性：开始用药

的时间与不良事件的发生时间是否存在合理的时间关系。

(2) 合理性：不良事件是否符合试验药物的药理作用机制。

(3) 剂量-暴露-反应关系：试验药物的剂量、给药时长与不良事件发生之间是否存在剂量-暴露-反应关系。(4) 去激发：减量或停药后，不良事件是否减轻或消失。(5) 再激发：再次用药后，不良事件是否复现或加重。(6) 不良事件能否用受试者的伴随疾病，合并用药或其它原因解释。(7) 类似情况是否已有文献报道。

五、临床试验期间的安全性评价

临床试验期间安全性评价的主要目的是及时发现潜在的严重风险。对临床试验期间发生的严重不良事件，应通过对试验药物和严重不良事件的因果关系进行分析，并结合预期性判断，以识别出可能与试验药物相关的严重不良事件。对不良事件严重性的判断可参考 ICH E2A 中的定义。可疑且非预期严重不良反应（SUSAR）应同时符合严重性、非预期和相关性。可根据研究者手册中的安全性参考信息识别出预期严重不良反应，从而确定所发生的可疑严重不良反应是否为非预期。

临床试验期间安全性评价的主要内容包括对不良事件的个例分析和安全性数据的汇总分析，个例分析是汇总分析的前提，汇总分析是对个例分析的重要补充，随着药物研发的进展和安全性数据的积累，汇总分析可提供更多的

证据，以有助于及时发现并识别重要风险信号。

个例分析是对发现的个例（或少数几例）不良事件进行安全性评价（包括因果关系分析）。安全性数据的汇总分析（aggregate analysis）是对观察到的具体特定的风险事件，例如严重不良事件或特别关注的不良事件等进行监测和记录收集，并定期审查试验药物所有已完成和正在进行的临床试验的安全性数据及其他重要相关安全性信息，基于积累的数据，针对该不良事件进行汇总分析和系统性评估（包括组间比较和因果关系评价等）。汇总分析应贯穿于整个临床试验阶段。

例如，针对临床试验期间发现单个病例罕见的特殊严重不良事件、发生一次或多次的严重不良事件、可预见的严重不良事件或特别关注的不良事件、以及预期严重不良反应的发生率发生具有临床意义的升高等情况，需要进行个例分析或对积累的数据汇总分析。

（一）严重不良事件的个例分析

1. 单个病例罕见的特殊严重不良事件

是指某些罕见的特殊严重不良事件，且已知其与药物暴露密切相关，即使仅发生单个病例，经个例分析亦可判定为“可疑严重不良反应”（即药物造成该不良事件具有合理可能性）。例如血管性水肿、史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson Syndrome）、粒细胞缺乏症、横纹肌溶

解等。

2. 发生一次或多次的不常见严重不良事件

是指通常与药物暴露不相关、且不常见的严重不良事件，在某个药物暴露人群发生了一次或多次，如果经个例分析，存在强烈提示与药物暴露因果关系的相关因素（例如强烈的时间相关性、再次给药时事件重现等），符合可疑不良反应的定义，即使仅发生一次，也有足够证据判断发生该严重不良事件与药物可能相关。然而，通常在一项或多项临床试验中多次（一次以上）发生此类严重不良事件之后，申请人才能评估和判断药物与该严重不良事件的发生是否可能具有因果关系。例如年轻成人的肌腱断裂、或健康婴儿的肠套叠。

当获知受试者接受的治疗对于解读和判断上述单个病例罕见的特殊严重不良事件或发生一次或多次的不常见严重不良事件，并确定给予恰当的医疗干预、保护受试者安全是必需的情况下，通常需揭盲分析。对个别的非预期严重不良事件进行揭盲通常不会损害试验完整性。尽管预期很少有此类单个病例严重不良事件的揭盲，但申请人应考虑通过对此类揭盲进行严格控制，尽可能减少对试验完整性的潜在影响。揭盲信息可能对临床试验的实施（例如监查、知情同意等）造成影响。如果揭盲后发现，受试者接受的是安慰剂，则不需快速报告。如果揭盲后发现受试者

接受的是试验药物，则该单个病例严重不良事件应按监管要求快速报告。如果申请人对快速报告中试验药物与严重不良事件的因果关系判定与研究者的不一致，应提供这些差异的原因和理由。

如果基于个例分析结果，判定某些严重不良事件与试验用药可能相关，应在临床试验实施期间，尽快对研究者手册、试验方案和其他安全性相关信息进行相应的更新。

（二）严重不良事件的汇总分析

汇总分析的数据来源可包括单个试验数据和所有可获得的多项临床试验的安全性数据。例如，以下情况需要针对特定的严重不良事件进行汇总分析：

1. 可预见的严重不良事件

可预见的严重不良事件是指可预见在研究人群中不依赖于试验药物暴露、会以一定的频率发生的严重不良事件，通常与基础疾病、研究疾病、或背景治疗药物有关。包括下面两种情形：（1）特定的研究人群中常见的、但不依赖于药物暴露的不良事件，例如：与基础疾病或研究疾病相关的不良事件（例如：慢性阻塞性肺病受试者发生的感染性肺炎、1型糖尿病治疗试验中发生的糖尿病酮症酸中毒、多发性硬化症试验中由于步态不稳导致的住院治疗）。在特定的研究人群中、与基础疾病无关的常见的严重不良事件，例如老年人群中的心血管事件或髌部骨折。一些严重

不良事件在某些特定研究人群的子集（如预定义的老年人群、来自于特定地域的受试者）中是可预见的。例如，在以年龄为 18 至 75 岁的受试者人群为对象的试验中，如果预先设定 65 岁以上受试者中发生的卒中是可预见的严重不良事件。在设定子集以外的受试者（例如一名 30 岁的受试者）中发生的卒中，则不属于可预见的严重不良事件。（2）背景治疗药物导致的严重不良事件：是指已知的背景治疗药物导致的严重不良事件，例如：骨髓抑制化疗药物导致中性粒细胞减少症、免疫抑制剂导致的巨细胞病毒性结肠炎等。

上述可预见的严重不良事件在特定的研究人群中会以一定频率发生，其不依赖于试验药物暴露，故不会被纳入研究者手册的预期严重不良反应列表，符合“非预期”的定义。然而，仅根据单一或少数病例的可预见的严重不良事件分析，通常不能得出试验药物与该不良事件的发生存在合理可能性的结论，一般不需作为个例形式进行快速报告。

申请人应按适当的时间间隔对具体特定的可预见的严重不良事件进行监测和记录。如有必要，可在试验方案中前瞻性制定可预见的严重不良事件列表及信息。在制定列表时考虑的因素包括：研究人群特点、疾病自然进展、可预见的严重不良事件的背景发生率、背景治疗药物、合并症以及类似研究人群的既往经验。

在设盲试验中，申请人应使用保护设盲完整性的安全性监测程序对积累的安全性数据进行汇总分析，比较试验药组与对照组之间该严重不良事件的发生率，以评估暴露于试验药物的人群中该严重不良事件的发生率是否与类似的未暴露人群不同。并应结合考虑所有可获得的与安全性信息相关的单个试验数据。如果汇总分析结果显示治疗组间存在不平衡，试验药组该严重不良事件发生率与对照组相比较有重要的增加（或达到报告的阈值），并结合所有相关安全性数据（不仅是临床试验数据），经综合评估后得出试验药物与发生该严重不良事件可能具有因果关系（不能排除相关性）的结论，应采取必要的风险控制措施，并按相关监管的要求，将其作为“其他潜在严重安全性风险”尽快提交汇总分析报告。如有必要，申请人可考虑在临床试验方案中预先设定报告阈值。

在解读治疗组间严重不良事件发生率的不平衡时，需要结合临床和统计学（如适用）分析，以及试验药物所有相关安全性数据（不仅是临床试验数据），以确定试验药物与发生该严重不良事件之间是否可能存在因果关系。

2. 预期严重不良反应

预期严重不良反应是指在已完成和正在进行的药物临床试验中至少发生过一次或一次以上的严重不良事件，且经充分评估有合理证据证实其与试验药物存在因果关系。

预期严重不良反应为试验药物已知的严重不良反应，通常不需要进行个例快速报告。

研究者手册中的安全性参考信息（Reference Safety Information, RSI）可提供正在进行临床试验药物的预期严重不良反应列表以及相关信息。预期严重不良反应的发生率有时可能难以获得，有时可获得或可通过研究者手册中的数据或分析（例如，通过表格）进行估计。申请人可在试验方案中制定预期严重不良反应列表及信息。

临床试验中观察到的可疑严重不良反应，其预期性应根据 RSI 进行评估。非预期是指可疑严重不良反应的性质、严重程度、频率等同已有的试验药物资料不符。如果一个可疑严重不良反应没有在 RSI 中列出、或者比 RSI 所描述的预期严重不良反应更具特异性或严重程度更高就可视为“非预期”。或在研究者手册不可用的情况下，与当前的研究方案或其它地方所描述的风险不一致，该可疑严重不良反应可视为“非预期”。

申请人应针对临床试验中观察到的具体特定的预期严重不良反应进行监测和记录。在设盲试验中使用保护设盲完整性的安全性监测程序，在适当的时间对积累的数据进行汇总分析，对临床试验中的预期严重不良反应发生率与研究者手册或试验方案所列出的发生率进行比较。如果汇总分析结果显示，该预期严重不良反应的发生率明显超出

研究者手册或试验方案中所列的发生率时，需结合临床判断进行综合评估，以确定该发生率的增加是否有临床意义（临床重要性）。在判断预期严重不良反应发生率的增加是否具有临床意义时，同时应考虑随着时间的推移以及在多项试验中其发生率增加的一致性（如适用）。如果经评估判断其升高具有临床意义，应采取必要的风险控制措施，并按相关监管的要求，将其作为“其他潜在严重安全性风险”尽快提交汇总分析报告。

3.严重不良事件汇总分析的考虑要点

汇总分析是一个复杂的判断过程，应关注流程的稳健性以及做出判断的依据。申请人应定期审查试验药物所有已完成和正在进行的临床试验的安全性数据及其他相关安全性信息，针对具体特定的严重不良事件进行汇总分析。在设盲试验中，申请人应使用保护设盲完整性的安全性监测程序对积累的数据进行汇总分析，以尽可能保持试验的完整性。如果对盲态数据进行汇总分析后提示可能存在严重的安全性风险，在适用的情况下，申请人可委托特定人员或组织进行独立的相关安全性数据审查和汇总分析，比较分析各治疗组之间事件的发生率，对试验药物引起严重不良反应的可能性作出判断。申请人应在汇总分析报告中提供判定试验药物与严重不良事件因果关系的相关详细记录。

随着药物研发的进展和安全性数据的累积，对汇总数据进行分析以评估上述特定严重不良事件的组间不平衡会更有参考价值。通常，需要大规模的安全性数据才能检测出具有临床意义的组间不良事件发生率的差异，除非差异很大。无论临床试验规模大小，临床判断都很重要。对于事件数量较少的小型试验，解释组间差异特别具有挑战性。

有时候，即使是不具有统计学意义的组间差异也可能是与试验药物相关的。对组间差异的解读分析需要更全面的考虑，包括详细的试验数据评估（如至不良事件发生时间）、详细的病例分析、以及对其他相关信息（如试验药物的药理学信息、同类药物已知不良反应、非临床研究结果等）的综合评价。如果有其他证据表明试验药物与特定的严重不良事件之间可能存在因果关系，如果再等待组间的事件发生率是否具有统计学差异的评估结果，有可能会过度延迟报告潜在的严重安全性风险。

如果基于汇总分析结果，发现上述在研究人群中不依赖于药物暴露会发生的可预见的严重不良事件或试验药物已知的预期严重不良反应发生率出现具有临床重要性的增加，应在临床试验实施期间，尽快对研究者手册、试验方案和其他安全性相关信息进行相应的更新。

4.作为研究终点的严重不良事件

对于旨在评价药物对疾病相关死亡或发病率影响的临

床试验，通常在试验期间由数据监查委员会收集、监测研究终点的数据和信息。

研究终点事件(包括非盲化研究终点)通常不需要以个例形式进行快速报告，除非有证据表明试验药物和该事件之间存在因果关系。例如，对于旨在比较试验药物组与安慰剂组全因死亡率的试验，死亡事件通常不作为个例进行快速报告。但是，如果死亡是由于与试验药物初次暴露同时发生的严重不良事件（比如过敏反应或致死性肝坏死）导致，则必须将造成该死亡结局的事件作为个例进行快速报告。此外，一些试验旨在评价试验药物对预先确定的特定不良事件（通常称为安全性终点）的影响，应在方案中确定此类安全性终点，并按照方案中的规定进行监测和报告。

5.针对重大风险采取的措施

基于对监测数据分析与评价的结果，在适用的情况下，针对重大风险可能需要采取的相关措施包括：（1）沟通：例如发致研究者的函，同时通知监管机构等。并应根据风险等级，制定不同沟通时限。（2）更新临床试验方案，例如修订入选标准或筛选程序，加强受试者监测、管理、安全性随访措施等。（3）更新研究者手册、知情同意书、公司核心数据表、上市后说明书等，并及时通知到研究者、医生、患者。（4）临床试验整体实施的其他方面发生安全性相关变更。例如进一步监测和分析：考虑在临床试验中

持续监测并收集信息，以了解风险的特征等。（5）暂停入组或终止试验。

六、新药上市申请时的安全性评价

申报上市申请时的安全性评价的主要目的是综合分析试验药物安全性的重要发现及相关证据；评估试验药物的总体安全性特征、确定不良反应谱和药品说明书中应纳入的安全性相关信息。阐述不确定的安全性风险，说明是否需要特殊风险管理措施、上市后风险管理计划、或上市后研究计划等。

新药上市申请时的安全性评价内容、数据分析、以及呈现方式应参考并遵循已公布的 ICH《M4E（R2）：人用药物注册通用技术文档-有效性》和 ICH《E 3 临床研究报告的结构和内容》中关于临床安全性评价和总结的一般原则和具体要求。本指导原则侧重于阐述上市申请时安全性评价和数据分析中特别需要关注的问题以及分析方法，而对上述指导原则已有的内容不再重复赘述。

建议从以下几个方面对安全性数据进行分析。1. 评估试验药物总体暴露程度（给药剂量、给药时长、患者人数、患者类型），确定能够基于数据库进行何种程度的安全性评价。2. 试验药物的总体安全性特征评估，包括常见不良反应、实验室检查结果改变等。3. 对提示药物重要安全性风险的严重不良事件、其他重要医学事件、特别关注的不良

良事件等进行分析 and 总结。

（一）试验药物暴露情况

1. 安全性数据来源

安全性数据主要来自申请人已完成的针对目标适应症开展的全部临床试验和正在进行的试验、用于其他适应症的相关试验,以及其他重要安全性信息。

2. 总体暴露程度

药物安全性分析人群通常应包括所有随机化后至少接受一次治疗的受试者。如果不纳入,应该提供解释。

可按试验类型、药物剂量或给药剂量的范围、暴露持续时间评估受试者例数和安全性。例如,对最大给药剂量、暴露时间最长的给药剂量、平均日剂量、暴露达到 6 个月或 12 个月的安全性数据等进行总结评估。受试者的药物浓度数据(例如发生不良事件时的血药浓度、血浆峰浓度、曲线下面积)可能有助于分析药物暴露与不良事件发生或实验室指标变化间的相关性。

临床试验期间探索的暴露剂量有时会高于最终批准的推荐剂量,虽然可能因剂量相关毒性而未被推荐使用,但可为药物的总体安全性评价提供有用的信息。

评估新药批准上市前适当的总体暴露程度需考虑的因素包括:药物创新程度、疾病特征、目标治疗人群、试验数量和设计(阳性对照、安慰剂对照、无对照)、暴露持

续时间、预期使用时间、是否有可用的替代疗法、新药与替代疗法相比的安全性、拟推荐给药方案和剂量的相关亚组患者例数、临床试验结果对临床实践的适用性（试验人群与目标治疗人群间是否存在重要的临床差异）等。

上市前安全性数据应包括足够多样化的人群，以代表预期的目标人群。评估安全性数据的人群多样性时应考虑基线人口统计学数据（年龄、性别、种族）、地域、疾病的严重程度、合并症、合并用药、潜在的药物相互作用、BMI/体重、肾功能和肝功能等。试验中被排除的患者是否会影响安全性的评价，尤其是预期药物会更广泛的人群中使用。

即使药物在获得批准之前经过了严格的临床试验，有些风险只有在获得批准、在数万甚至数百万患者人群中使用后才会显现。批准前的总体暴露程度越大越全面，发现药物不良反应的可能性就更大。因而，难以确定多大的总体暴露程度才能在批准前发现药物所有潜在的安全性问题。

对于预期短期或急性使用的药物（持续或累积给药少于 6 个月的治疗），或治疗适应症和疾病的范围太大（例如治疗的适应症包括从急性卒中到轻度头痛）的药物，很难确定总体暴露程度的合理目标。可与监管机构讨论此类情况下总体暴露程度的合理大小。如果药物能够给某种患者人群带来特有的重要临床获益，批准前风险特征的确定

性较低也可能被接受。对于治疗危及生命的疾病的新药，特别是尚无满意的治疗方法的情况下，即使不良反应的不确定性相对增加，对总体暴露程度的要求通常小于治疗既不危及生命也不伴有重大不可逆合并症的疾病的药物。

对于长期治疗非危及生命疾病的药物，如适用，评估总体暴露程度是否符合 ICH E1 指导原则建议中规定的最小值或参考国内相关指导原则。

如果临床前研究或人体临床药理学研究发现了安全性信号，提示需要更多的临床数据才能确定风险特征，则可能需要增加对总体暴露程度的要求。应基于药物的预期用途、患者人群特点、临床前和早期临床的安全性评估等，考虑是否需要开展评价特定安全性问题的临床试验。

（二）安全性数据分析

1. 人口统计学特征和其他特征

总结临床试验中暴露于试验药物的人口统计学特征（年龄、性别、人种），以及其他特征包括：疾病的严重程度、住院、肾功能损害、肝功能损害、并发症、合并用药、地域等。阐述这些特征在每个临床试验中的分布是否有所不同。如果试验药物与安慰剂、对照药物之间在人口统计学特征方面存在不均衡，特别是在该不均衡有可能导致安全性评价结果出现差异时，应加以说明。如果某些受试者被排除在研究之外（伴随疾病、疾病严重程度、合并用药），

应予以说明。

2. 不良事件分析的总体考虑

总结所有不良事件的发生频率，包括所有在治疗开始后新发生或加重的不良事件。按试验药物组、阳性对照药物或安慰剂组分别对不良事件的种类及相应受试者人数、发生率进行总结。也可按不同剂量、严重程度、治疗开始后发生时间、或按因果关系评估结果总结不良事件发生率。

如果安全性数据来源于少数试验、例如一项或两项试验，或不同试验的受试者特征差别很大，或结果明显存在差异时，按各个试验分别进行总结和分析比较恰当。

对于认为与试验药物有关、比较常见的不良事件（显示有剂量效应的不良事件和/或试验药物与安慰剂之间发生率有明显差异的不良事件），探讨其与下列相关因素的关系并进行严格评价通常是有用的。相关因素包括：给药剂量、给药方案、给药时间、总剂量、人口统计学特征（年龄、性别、人种等）、合并用药、肾功能等基线特征、有效性结果、药物浓度等。对药物相关不良事件的发生时间和持续时间的分析结果进行总结，也可能有用。对每个不良事件与上述相关因素间的相关性，通常不需要逐一进行严格的统计学评价。如果根据对数据的初步描述和审核，显示不良事件与人口统计学或其他基线特征明显不存在相关性，就不需要做进一步分析

如果各临床试验的不良事件发生率有明显差异，应说明这些差异，并讨论可能的原因（研究人群、给药方法或收集不良事件数据方法等方面的差异）。

当安全性暴露数据不是集中在少数试验，可考虑对试验进行分组和合并，以提高评估的精确度和检测差异的灵敏度。

不良事件的分析程度取决于不良事件的严重程度及其与试验药物因果关系的证据强度。必要时，对给药剂量、暴露时间与不良事件之间的潜在关系进行分析。对于与试验药物相关的不良事件、严重不良事件、或导致停药或剂量调整的不良事件的发生率存在明显差异，必须进行详细分析。

如果受试者的实验室检查结果出现极端异常值，可能有助于识别某些特定不良事件的高风险人群。

不良事件应按系统器官进行分组，并按发生率的降序排列。

关于对常见不良事件、严重不良事件和其他严重医学事件、实验室检查的变化以及生命体征、体检结果和其他安全性相关数据的具体评价建议参考 ICH《M4E（R2）：人用药物注册通用技术文档-有效性》中的相关内容。

3.不良事件-时间关系

试验药物暴露与不良事件之间的时间关系是评估潜在相

关性的关键因素。时间关系分析包括不良事件的时间进程，即发生和缓解的时间、事件发生率是否在用药之初时最高而随后降低或随时间进展相对恒定或随暴露累积而增加等分析。

在对照临床试验中，对两个（或更多）治疗组之间的不良事件发生率的简单比较，通常没有考虑不良事件的时间依赖性。时间关系分析可深入了解治疗组之间不良事件发生率差异的相对重要性、有助于评估潜在因果关系、适应性和耐受性。药物的药代动力学和药效学特征，以及研究人群生理、代谢和免疫应答方面的特点，对于理解药物相关不良事件的发生时间很重要。如果既往经验（例如同类药物的经验）表明药物暴露与不良事件之间可能存在时间关系，则分析时间相关性特别重要。

通过药物暴露持续时间或首次暴露后时间分析不良事件与药物的相关性，可更好地评估药物的安全性特征。可通过观察期内不同时间段的风险评估（风险比曲线）来阐述风险随时间的变化（例如干扰素引起的流感样症状在开始治疗时容易发生，但随时间延长会逐渐消失）。当受试者的暴露时间或身处风险的时间存在差异时，可考虑用暴露时间来调整试验之间不良事件发生率的表面差异，即计算单位时间内的事件数。

对于发生率在时间上不稳定的重要医学事件以及有风险

人群数量（分母）随时间变化的试验，可采用生命表或Kaplan-Meier方法评估不良事件的风险。应关注重要医学事件，即使是发生病例数不多的不良事件，例如冠状血管成形术后再狭窄、心脏毒性和惊厥发作。

时间关系分析应考虑的重要因素：试验设计（例如单药治疗、短疗程、连续给药、间断给药、剂量调整、或基于症状的治疗）、联合治疗、开始或停止治疗、受试者基础疾病的严重程度或发生率随时间的变化等。

4.不良事件的剂量-效应关系

对于可能与药物相关的临床重要不良事件，以及基于药理学类别或临床前数据预期可能发生的事件，应按剂量分析不良事件的发生率。

对于评估剂量范围的试验，按给药剂量分析不良事件的发生率来评估剂量-效应关系是最常用方法。应分析不良事件与剂量之间的正相关性，以及亚组分析中出现的信号。如果可能，应评估这种相关性在不同试验之间的一致性。

可按体重调整或体表面积调整的剂量来分析不良事件发生率，特别是大多数受试者没有考虑体重或体型的情况下接受了相同的剂量。根据受试者的体重或体表面积调整剂量时，女性在调整剂量范围的上限所占比例通常会增加，男性在该范围的下限所占比例通常会增加。对于给药时间跨度较长的药物，可根据累积剂量分析不良事件的发生率。

此外，如果特定人口统计学或基线疾病相关亚组发生不良事件的风险特别高，应按亚组探索剂量-效应关系。亚组分析有可能为目标人群的重要亚组提供相关的风险估计，但多重性问题可能产生假阳性结果。观察到假阳性信号的可能性随着分析次数的增加而增加。

来自固定剂量设计的试验通常可提供较为可靠的剂量效应数据。此外，对于剂量调整或可变剂量设计的试验，可评估不良事件发生率与受试者在发生不良事件前接受的实际剂量或受试者在发生事件时接受的累积剂量之间的关系。

5. 安全性数据合并分析

合并分析（pooling data analysis）是对多项临床试验的安全性数据进行整合，以获得更大的样本量和数据集进行安全性评价。对多个试验的安全性数据进行合并分析有其价值，在给药剂量、给药持续时间、不良事件的评价方法和患者人群等试验设计相似时，合并数据是合适的。

可用于安全性数据合并分析的试验包括：（1）所有对照试验或对照试验的亚组，如所有的安慰剂对照试验、使用某种阳性药物对照的试验、使用特定阳性药物对照的试验、研究特定适应症的试验（即在不同人群中开展试验）。一般认为将这些试验数据合并分析，是关于较常见不良事件的最重要的信息来源，并可将试验药物相关的不良事件与自发事件区分开来。应比较试验药物组和对照组的发生

率。（2）除健康受试者短期试验外的所有试验。这种合并分析适合评价较罕见的不良事件。（3）使用特定给药途径、给药方案或特定联合治疗的所有试验等。

合并多项试验的数据时，应说明合并方法的选择依据。通常是以合并后试验中的病例数为分母，以不良事件数为分子。此外，也可以根据试验的规模或与变化值大小成反比的数据分配权重。

当某特定不良事件的发生率在合并的各项试验中差异很大时，从合并分析中获得的估计值难以说明问题。结果明显存在差异时，更适合按各个试验进行描述和分析。对于与其他试验相比，不良事件类型不同的试验，应按单个试验进行分析。

6. 严重不良事件的叙述性分析

应在临床试验报告中提供严重不良事件和其他重要医学事件（例如死亡、其他严重不良事件、导致停药的事件）的详细叙述性分析，以充分了解受试者发生的不良事件性质。叙述性摘要应对所有可用临床数据进行全面的整合，并对病例进行讨论，以便详细了解患者经历的事件。

叙述性分析通常应包含下列要素：严重不良事件名称，不良事件的严重程度、患者年龄和性别；不良事件相关的体征和症状；药物暴露持续时间；药物与不良事件之间的相关性判定；相关病史；相关联合用药情况；相关体格检

查结果；相关检查结果（例如实验室数据、ECG 数据、活检数据、成像结果、心导管插入术、超声心动图等）；讨论现有临床数据支持的诊断；建议对未明确诊断的事件，列出鉴别诊断；接受过的治疗；再次给药的结果。

7. 脱落或退出试验的分析

脱落的常见原因包括失访、不良反应、严重不良事件、受试者自觉疗效不佳等。受试者主动要求退出临床试验的常见原因包括受试者认为疗效不佳、不能耐受不良反应、希望采取其他治疗方法，或无任何理由主动退出试验。脱落的原因可能与重要安全性问题没有关系（例如由于移居而终止研究），亦可能提示潜在的重要安全性问题（例如卒中）。申请人应尽可能在临床试验报告中详细解释所有脱落病例。

应尽量确定导致受试者退出试验的原因，特别是退出试验的原因可能包括潜在的安全性问题。不应仅记录“撤回同意”、“未返回研究中心”、“管理性撤药”或“失访”等简单解释。尽可能对退出试验的受试者（除外未发生不良事件情况下撤回知情同意）进行随访获取信息。如果无法获取随访信息，建议记录为获取随访信息而采取的措施，并对导致无法获取信息的情况进行探讨。鼓励撤回知情同意的受试者提供原因和相关信息，说明撤回知情同意的原因是否为严重或重要安全性问题。对因严重或重要安全性问题

而退出试验的受试者进行密切随访，直至不良事件完全消退或稳定（如果预期不会完全消退），并将随访数据记录在病例报告表中。

一些患者因异常实验室检查值、生命体征或 ECG 结果（并未描述为不良事件）而退出试验。应记录此类退出试验受试者的相关信息。

8. 特殊情形的安全性分析

特殊人群安全性：

基于临床前和临床研究的所有信息的总结，应阐述关于特殊人群（例如儿科、老年患者或肝、肾损伤患者等）的安全性声明。

妊娠或哺乳期妇女：

总结临床开发期间获得的或其他来源的妊娠期或哺乳期用药安全性相关信息。包括哺乳期女性的药物暴露和结果。

儿科用药以及对儿童生长的影响：

如果在儿童患者中针对某一产品开展研究，应考虑特殊安全性问题。例如，如果用于幼儿/婴儿，需要关注对生长和神经认知发育的影响，还要注意辅料的安全性等。药物对于儿童生长发育的影响是在长期的过程中发生的。在临床试验中收集到的信息（例如身高、体重）并不能充分反应未来的结果。然而，对于这些参数的分析（身高、体

重、某些实验室数据的变化)可作为评价的一部分内容。

药物相互作用:

评估试验药物是否为相互作用的底物或其他药物代谢酶或转运体的诱导剂或抑制剂。必要时,参照相关指导原则的要求开展适当的药物相互作用研究。根据药代动力学、药效学或临床试验结果分析潜在药物相互作用对安全性的影响。并评价分析临床试验中联合用药中获得的安全性相关数据。

免疫原性:

药物的免疫原性是指药物和/或其代谢物诱发对自身或相关蛋白的免疫应答或免疫相关不良事件的特性。对于治疗性蛋白质、多肽及其衍生物等药物,应参照相关指导原则,评估免疫原性及其对安全性的可能影响。通常,应检测抗药抗体的发生率以及相关数据,并分析其与药代/药效动力学、疗效、以及安全性之间的相关性。如果观察到临床相关的免疫反应,应对其潜在机制进行研究,并确定关键的影响因素。

人体致癌性或肿瘤发生:

评估与人体致癌性或肿瘤发生有关的潜在问题。评估药物在人体中致癌作用的正式临床试验不常见。对药物临床试验中报告的人体肿瘤发生情况进行评估,特别是持续时间较长(即超过一年)的试验。

随访:

在某些情况下，建议对所有受试者随访至研究结束或甚至在研究正式结束后，例如：药物半衰期很长，沉积在骨骼或大脑等器官中，或有可能引起不可逆的作用（如癌症）。在长期治疗和临床结局研究中，为确定相关重要安全性事件，建议对后期安全性事件进行随访，也应对停止治疗的受试者进行随访，这些受试者包括脱落或因达到关注的主要结局而提前完成研究的受试者。随访的持续时间取决于具体情况。

药物过量:

总结所有人体药物过量经验，描述并评价与药物过量相关的临床信息，包括体征、症状、实验室检查、解毒剂或治疗、临床结局。如果有具体解毒剂和透析的有效性信息，应在此阐述。

潜在的药物滥用:

对动物和人体中药物依赖性的所有相关研究和信息进行总结，并与非临床总结交叉引用。同时，应确定易感人群。

撤药和反跳:

总结与反跳有关的任何信息或研究结果。对在中断药物治疗或中断参加临床试验后而发生的事件或事件的严重程度加重，都应进行评价其与药物戒断与反跳的关联。如

适用，关注旨在为评估撤药和/或反跳作用而设计的研究。

特定安全性研究：

为评价特定安全性问题而进行的临床试验/研究的安全性数据以及评价。

上市后经验：

如果药物已经上市，应将所有可获得的上市后安全性信息数据（已公开发表的和未发表的，应包括定期安全更新报告）进行总结，评价基于上市后经验确定的安全性问题。

七、附录

附录是对本指导原则所涉及重要术语的定义与解析。

1. 不良事件（adverse event, AE）

指受试者接受药物后出现的所有不利的医学事件，可表现为症状、疾病或实验室检查异常，但不一定与药物治疗有因果关系。

2. 药物不良反应(adverse drug reaction,ADR)

不良反应指由药物造成的不良事件，经判断药物与发生不良事件存在因果关系。

3. 可疑不良反应（suspected adverse reaction）

可疑不良反应是指存在合理的可能性将其视为由药物引起的不良事件。合理可能性指有证据表明药物和发生不良事件之间可能具有因果关系，即因果关系不能排除。与

药物不良反应相比，可疑不良反应与药物的因果关系的确定性更低。

4.非预期（unexpected）

非预期是指可疑严重不良反应的性质、严重程度等同已有的试验药物资料不符。如果一个可疑严重不良反应没有在 RSI 中列出、或者比 RSI 所描述的预期严重不良反应更具特异性或严重程度更高就可视为“非预期”。或在研究者手册不可用的情况下，与当前的研究方案或其它地方所描述的风险不一致，该可疑严重不良反可视为“非预期”。

5.严重不良事件（serious adverse event, SAE）

指受试者接受药物后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。

其他重要医学事件：可能不会立即危及生命、死亡或住院，但如需要采取针对性医疗措施来预防如上情形之一的发生，通常也被视为是严重的。例如，在急诊室的重要治疗或在家发生的过敏性支气管痉挛，未住院的恶液质或惊厥、产生药物依赖或成瘾。

6.可预见的严重不良事件（anticipated serious adverse event）

是对严重不良事件的前瞻性预见。可预见在研究人群

中不依赖于药物暴露、会以一定频率发生的严重不良事件，通常与基础疾病、研究疾病、或背景治疗药物有关。

7. 预期严重不良反应（expected serious adverse reaction）

预期严重不良反应为已完成和正在进行的药物临床试验中观察到的至少发生过一次或一次以上的严重不良事件，经申办者充分和全面评估后，有合理证据证实其与试验药物存在因果关系。通常研究者手册中的安全性参考信息（Reference Safety Information, RSI）可提供正在进行临床试验药物的预期严重不良反应信息。

8. 可疑且非预期严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）

SUSAR 应同时满足下列定义：严重的、非预期的、可疑不良反应。指临床表现的性质和严重程度超出了试验药物研究者手册、已上市药品的说明书或者产品特性摘要等已有资料信息的可疑严重不良反应。

主要参考文献

- 1.FDA. Sponsor Responsibilities -Safety Reporting Requirements and Safety Assessment for IND and Bioavailability/Bioequivalence studies (Draft Guidance) - Guidance for Industry. 2021.
2. FDA. Guidance for Industry. Premarketing Risk Assessment- Guidance for Industry. 2005.
3. EMA.Designated-medical-event-dme-list_en. 2018.
4. ICH. E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. 1994.
5. ICH. E3 Structure and Content of Clinical Study Reports.1995.
6. 国际人用药品注册技术协调会（ICH）.《M4E（R2）：人用药物注册通用技术文档：有效性》. 2016.
7. 国家药品监督管理局药品审评中心.《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》. 2022.
8. 国家药品监督管理局药品审评中心.《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》.2018.
9. 国家药品监督管理局药品审评中心.《申办者临床试验期间安全性评价和安全性报告技术指导原则（征求意见稿）》. 2022.

附件 1

药物临床试验参与方的安全信息报告与 风险沟通交流技术指导原则 (征求意见稿)

2023 年 11 月

一、概述

药物临床试验期间参与方的安全信息流转和风险沟通交流是保护临床试验受试者安全的重要内容。ICH E2A 指导原则明确了临床试验安全信息快速报告的相关要求，2020 版《药物临床试验质量管理规范》（GCP）中也强调了申办者、伦理委员会，临床试验机构以及研究者在药物临床试验期间中安全信息收集、评价、递交和报告环节中的责任与要求。

在临床试验安全信息报告与风险评估的实践过程中发现，由于药物临床试验参与方对《药物临床试验质量管理规范》（GCP）中有关安全性报告和风险沟通的报告主体、职责和流转流程存在不同理解与解读，造成临床试验申办者、研究者、伦理委员会、临床试验机构和监督管理机构间的安全性报告与风险评估存在运行不畅问题。例如报告主体、报告时限、安全评估等。

本指导原则旨在规范药物临床试验期间参与方包括申办者、伦理委员会、临床试验机构、研究者和监督管理部门安全性报告流转和风险沟通交流，明确各方职责，更好地保护临床试验受试者的安全。

本指导原则主要针对临床试验机构院内发生的安全性报告，对于外院发生的 SUSAR，建议以汇总报告的形式（如总体安全性评估和行列表）定期提交，通常为月度报

告。

本指导原则仅代表药品监督管理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。本指导原则为与临床试验期间安全性报告的一般考虑，尚不能涵盖所有情形。如有未能阐明的个性化问题，可与药品审评中心进行沟通。

二、研究者的安全性报告的基本要求

（一）总体原则

临床试验期间，必须以保证受试者安全为第一目标。研究者收集、评估安全数据的种类，取决于临床试验的设计，数据可包括不良事件/反应、实验室检查值、药物代谢动力学数据、精神和身体检查结果、特殊研究数据、药物遗传学数据和生活质量数据等。

（二）严重不良事件（SAE）

首先应保证受试者得到及时、适当的临床诊治；其次积极收集相关资料，例如医疗记录和检查结果，以便精确和及时填写申办者提供的严重不良事件报告电子页面或纸质表格并向申办者报告。确保报告与原始记录、病例报告表（CRF）及其他试验记录一致；确保严重不良事件的起止日期和主要的事件描述与 CRF 和其他试验文件一致。合并用药的记录，如药品名称和用法（起止日期、剂量、途径、

频次)的描述,也应保持一致。即使信息可能不完整或者不确定也不要延迟提交报告,当获得更多信息时,可以随访报告的方式进行补充或修订,应持续收集和记录相关信息直到报告期结束。

除试验方案或者其他文件(如研究者手册)中规定不需立即报告的严重不良事件外,研究者应当立即向申办者书面报告所有严重不良事件,随后应当及时提供详尽、书面的随访报告。报告应当注明受试者在临床试验中的鉴认代码,而不是受试者的真实姓名、公民身份号码和住址等身份信息。涉及死亡事件的报告,研究者应当向申办者和伦理委员会提供其他需要的资料,如尸检报告和最终医学报告。

研究者负责向申办者报告临床试验中治疗的受试者有关的所有严重不良事件。一旦试验结束,研究者不需要主动监测受试者的不良事件,除非方案中另有规定。受试者治疗结束后发生的严重不良事件,如果研究者发现这些事件,应报告给申办者。

研究者应立即向申办者报告严重不良事件,通常为获知后的24小时内。为了向申办者报告严重不良事件时简化流程,确保提供信息一致性,可考虑由研究者填写标准化表格。

（三）可疑且非预期严重不良反应（SUSAR）

研究者收到申办者提供的临床试验相关安全信息后应当及时签收，并考虑受试者的治疗是否需要相应调整，必要时尽早与受试者沟通。同时，应当向伦理委员会报告由申办者提供的可疑且非预期严重不良反应（SUSAR）。

（四）紧急风险报告和其他重要不良事件

出现可能显著影响临床试验的实施或者增加受试者风险的情况，研究者应当尽快向申办者、伦理委员会和临床试验机构进行书面报告。方案中确定的对安全评估至关重要的不良事件和/或实验室异常应根据报告要求并在方案规定的时间段内报告给申办者。

其他研究者需要向申办者、伦理委员会和临床试验机构报告的情况，应该按照 GCP 的要求进行报告。

三、申办者安全性报告和风险沟通

申办者应依据《药物警戒质量管理规范》积极与临床试验机构等相关方合作，严格落实临床试验安全风险管理的主体责任。申办者应当建立药物警戒体系，全面收集安全信息并开展风险监测、识别、评估和控制，及时发现可能存在的安全性问题，主动采取必要的风险控制措施，并评估风险控制措施的有效性，确保风险最小化，切实保护好受试者安全。申办者还应当依据《药物临床试验质量管理规范》相关规定向国家药品审评机构、国家卫生健康委

员会、研究者、伦理委员会和临床试验机构提交 SUSAR 个例报告和研发期间定期安全性更新报告（DSUR）。在安全性报告执行层面，对于给药品监督管理部门和卫生健康主管部门的安全性报告，申办者应遵守《药物临床试验质量管理规范》（GCP）以及药品审评中心发布的相关技术指南进行报送，在此不再赘述。本技术指南重点详述申办者与研究者，伦理委员会和临床试验机构的安全性报告和风险沟通的流程。

（一）申办者向研究者的安全性报告和风险沟通

申办者向研究者的安全性报告和风险沟通包括个例安全性报告，定期安全性更新报告和其他需要沟通的情况。

1. 个例安全性报告

1.1 个例安全性报告的报告范围

申办者应该遵循 GCP 规定，建立标准操作流程，将与试验用药品 SUSAR 快速报告给所有参加临床试验的研究者。

1.2 个例安全性报告的报告时限

申办者应参考《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》中向药品审评中心报告的时限，将与试验用药品 SUSAR 快速报告给所有参加临床试验的研究者。

1.3 个例安全性报告的报告方式

推荐申办者通过电子邮件或者利用研究者安全性报告通知平台的方式向研究者进行安全性通报，以确保研究者

能及时接收到与试验药物 SUSAR 报告。

1.4 个例安全性报告的补充报告包（SUSAR Gap Pack）

申办者在开始给研究者进行安全性报告前，需要向研究者提供非预期严重不良反应补充报告包（SUSAR Gap Pack），包括从试验药物研究者手册数据截止日期到研究中心启动日期（SIV）期间发生的所有 SUSAR。确保研究者能够了解试验药物的安全性特征以更好地保护受试者安全。

1.5 个例安全性报告的开始时间和结束时间

申办者对研究者的安全性报告开始时间通常为临床试验的启动日期（SIV）。申办者对研究者的安全性报告的结束时间通常为研究者所在研究中心的最后一例受试者随访结束日期。如研究者所在研究中心无受试者入组，则结束时间为该药物临床试验入组结束日期。

1.6 个例安全性报告的报告格式

申办者对研究者的安全性报告的报告形式推荐采用国际医学科学组织理事会制定的 CIOMS I 表格。（Council for International Organizations of Medical Sciences，简称：CIOMS I 表）

1.7 个例安全性报告的盲态保持

申办者将盲态试验中发生的非预期严重不良事件报告给研究者时，应该确保 SUSAR 报告保持盲态，避免将揭盲信息意外暴露给参加双盲试验的研究者。

2. 研发期间安全性更新报告（DSUR）执行摘要的递交

除上述个例安全性报告外，申办者还应该向研究者提交与供试验药物的研发期间安全性更新报告（DSUR）的执行摘要部分。

3. 其他需要向研究者沟通的情况

申办者还需要向研究者及时沟通的情况还包括其他潜在严重安全性风险信息。对于明显影响药品风险获益评估的信息或可能考虑药品用法改变，或影响总体药物临床研究进程的信息，均属于此类情况，例如：

- 对于已知的、严重的不良反应，其发生率增加，判断具有临床重要性；
- 对暴露人群有明显的危害，如在治疗危及生命疾病时药品无效；
- 在新近完成的动物试验中的重大安全性发现（如致癌性）

（二）申办者向伦理委员会和临床试验机构的安全性报告：

申办者应该遵循 GCP 规定，建立标准操作流程（SOP），将临床试验中发现的可能影响受试者安全、可能影响临床试验实施、可能改变伦理委员会同意意见的问题，及时通知研究者和临床试验机构、药品监督管理部门。

申办者收到任何来源的安全性相关信息后，均应当立

即分析评估，包括严重性、与试验药物的相关性以及是否为预期事件等。申办者应当将可疑且非预期严重不良反应快速报告给所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会。申办者提供的药物研发期间安全性更新报告应当包括临床试验风险与获益的评估，有关信息通报给所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会。

1. 个例安全性报告

1.1 个例安全性报告的报告主体

申办者为向伦理委员会和临床试验机构进行安全性报告的主体。对于涉及同一试验药物的多个临床试验，应当以申办者为单一安全性报告主体，按照试验药物向伦理委员会进行安全性报告，以避免安全性报告的重复递交。

1.2 个例安全性报告的报告范围

申办者应该遵循 GCP 规定，建立标准操作流程，将可 SUSAR 快速报告给伦理委员会和临床试验机构。

1.3 个例安全性报告的报告时限

申办者应参考药品审评中心发布的《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》将与试验用药品有关的 SUSAR 快速报告给伦理委员会和临床试验机构。

1.4 个例安全性报告的报告方式

申办者可以通过电子邮件或者利用安全性报告平台向伦理委员会和临床试验机构进行安全性报告，以确保伦理

委员会和临床试验机构能及时接收到与试验药物有关的 SUSAR 报告。

1.5 个例安全性报告的开始时间和结束时间

申办者对伦理委员会和临床试验机构的安全性报告开始时间应该为伦理委员会批准临床试验在本中心开展的日期。申办者对伦理委员会和临床试验机构的安全性报告的结束时间为研究中心的最后一例受试者随访结束日期，如研究中心无受试者入组，则结束时间为该药物临床试验结束入组日期。

1.6 个例安全性报告的报告形式

申办者递交伦理委员会和临床试验机构的安全性报告的报告形式推荐采用 CIOMS I 表。

1.7 个例安全性报告的盲态保持

申办者将盲态试验中发生的非预期严重不良事件报告给伦理委员会和临床试验机构时，应该确保 SUSAR 报告保持盲态，避免将揭盲信息的意外暴露研发期间安全性更新报告（DSUR）执行摘要的递交

2. 研发期间安全性更新报告

除上述个例安全性报告外，申办者还应该向伦理委员会和临床试验机构年度提供试验药物的研发期间安全性更新报告（DSUR）的执行摘要部分。

3. 其他需要向伦理委员会和临床试验机构沟通的情况

申办者还需要向伦理委员会和临床试验机构及时沟通的情况包括：临床试验中发现的可能影响受试者安全；可能影响临床试验实施；可能改变伦理委员会同意意见的问题。

四、伦理委员会对安全信息报告的接收，审查和意见传达

（一）伦理委员会安全性报告的接收

伦理委员会接收批准的临床试验进行过程中发生 SUSAR 或阶段性安全报告，建议优先采取接收电子邮件报告的形式。

（二）伦理委员会安全性报告的审查

伦理委员会应有专门人员负责在规定的时限内及时审阅申办者和研究者报送的个例安全性报告以及定期安全性更新报告执行摘要。审查形式可以采用快速审查，会议审查或者备案制。伦理委员会需要明确各类审查适用的安全性报告的类型和范围。

（三）伦理委员会安全性报告的审查意见送达

对于需要进行快速审查或会议审查的安全性报告，伦理委员会应当明确审查的流程及时限，并将安全性报告审查意见按照规定期限送达。

（四）伦理委员会与监管机构的风险沟通

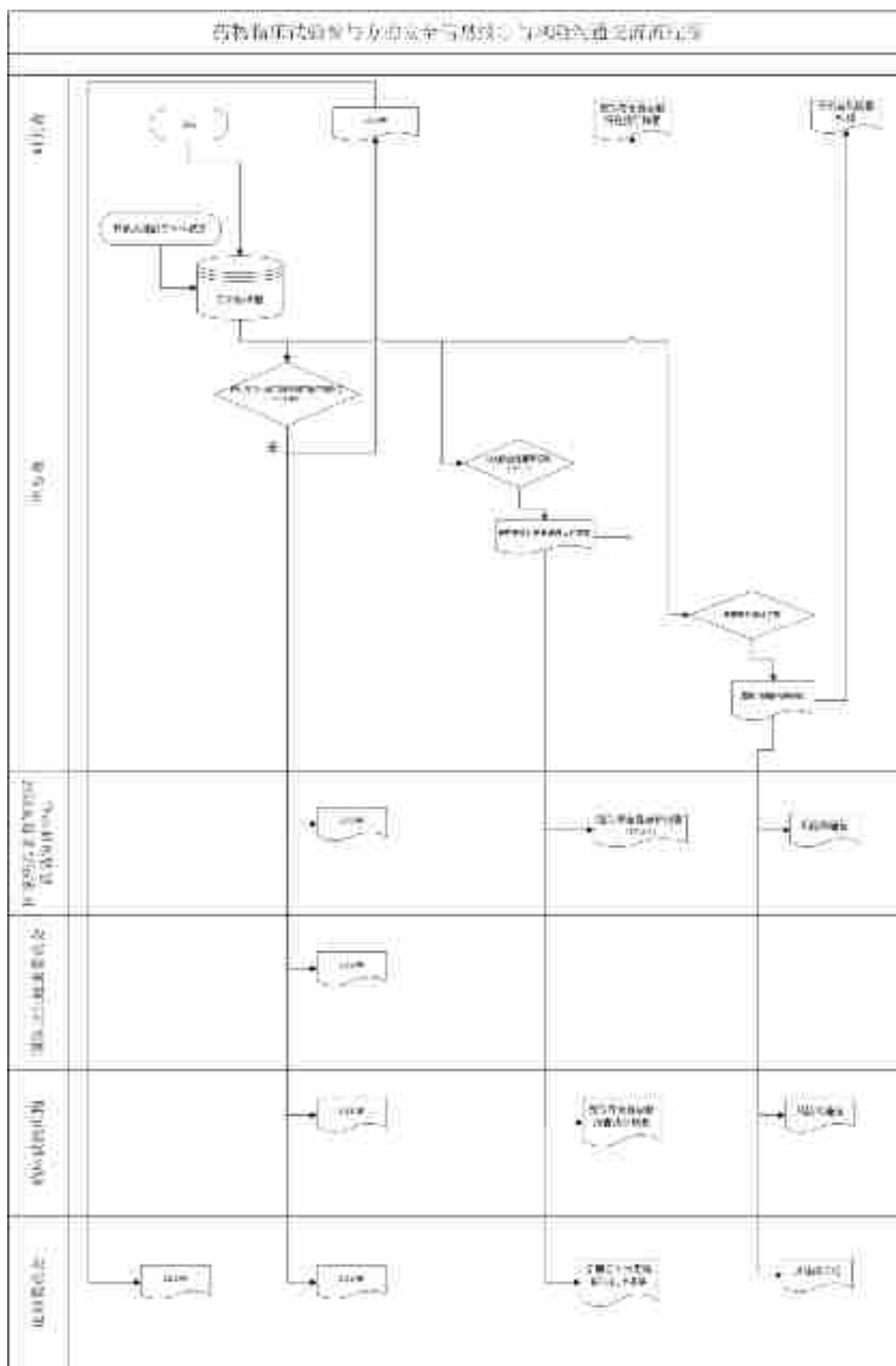
必要时，伦理委员会可直接与药品审评中心进行关于临床试验风险的沟通，主要情形为伦理委员会审查结论为

因安全性原因终止或暂停已同意的临床试验的。

五、药物临床试验机构接收申办者的安全性报告和风险沟通

对于申办者递交的安全性报告，建议药物临床试验机构参考以上关于伦理委员会接收流程。确保同一研究中心伦理委员会和临床试验机构的安全性报告和风险沟通的要求统一。

六、临床试验期间参与方安全性报告和风险沟通流程图



七 参考文献

[1] CIOMS I Form

CIOMS I Form - CIOMS

[2] CDE. 关于《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》有关事项的通知.

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1293f7c3d511225fadbab12a209d152c>.

[3] NMPA and NHC. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告（2020 年第 57 号）

国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告（2020 年第 57 号） (nmpa.gov.cn)

[4] European Parliament and Council of the European Union. REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC [EB/OL]. (2014-04-16)[2023-11-23]. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj>

药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则 (征求意见稿)

2023 年 9 月

2 一、概述

3 药物临床试验中，受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学
4 事件，称为不良事件（adverse event, AE）。不良事件可以表现为
5 症状、体征、疾病或者实验室检查异常。不良事件不一定与试验用药
6 品有因果关系。

7 药物临床试验中，对于不良事件与试验药物的相关性进行评估与
8 判断是药物临床安全性研究、评价与风险控制中非常重要的一个环节。
9 研究者和申办者需认真收集相关的各方面信息，分析可能的影响因素，
10 科学、准确、客观地评估临床试验中相关不良事件与试验药物之间是
11 否存在因果关系，以及因果关系可能性的强弱。

12 药物不良反应（adverse drug reaction, ADR），指临床试验中
13 发生的任何与试验用药品可能有关的对人体有害或者非期望的反应。
14 试验用药品与 AE 的因果关系至少有一个合理的可能性，即不能排除
15 相关性。

16 制定本指导原则的目的是在国内外相关研究基础上，进一步规范
17 我国药物临床试验中不良事件与试验药物相关性评价方法与标准。为
18 药物临床试验申办者、研究者、监管机构及其他相关人员开展药物临
19 床试验中不良反应监测、识别、评估与控制相关工作提供借鉴与参考，
20 以更好地践行临床试验风险最小化，保护受试者安全。

21 药物临床试验不良事件相关性评价包括个体评价和群体评价。个
22 体评价是群体评价的前提，是群体评价和药物安全性分析和评估的基
23 础。本指导原则目前主要针对临床试验期间个体评价。关于临床试验

24 期间汇总信息安全评估参见《药物临床试验期间安全性信息汇总分析
25 和报告指导原则（试行）》。

26 本指导原则的适用范围为以药品注册为目的而开展的药物临床
27 试验。其他的临床研究也可参考使用。

28 二、考虑因素

29 准确评价临床试验不良事件与试验药物的相关性，可能受到多方
30 面因素的影响和制约，包括病例信息资料的不完整或存在偏性、评价
31 者专业背景知识的限制等。因此，对不良事件进行准确、可靠的相关
32 性评价，不仅要求深入掌握相关疾病流行病学特点、病理机制、临床
33 表现、试验药物的作用机制、药理作用、毒理学研究结果、已知的不
34 良反应等专业知识和信息，还需要全面了解受试者疾病史、治疗史、
35 既往史、家族史等相关的情况和信息。只有在全面、完整地收集受试
36 者相关信息资料的基础上，才能根据相关医学、药学知识进行专业的
37 综合分析，进而对不良事件与试验药物的相关性作出科学、合理、准
38 确的判断。

39 常见的考虑因素包括以下几个方面。

40 （一）试验药物

41 1. 药物暴露（包括暴露时间、暴露剂量）

42 根据受试者用药的时间和不良事件发生的时间，考虑二者之间是
43 否存在先后顺序的时间关系。

44 根据给药剂量，考虑不同剂量与不良事件之间是否存在相关性。
45 评估和判断是否存在剂量-暴露-效应关系，即剂量越大或者暴露时间

46 越长，不良事件发生的概率越大或程度越严重。

47 2. 药物代谢动力学特征

48 根据试验药物在体内的代谢特征（如吸收、分布、代谢、排泄等），
49 考虑不良事件出现是否与试验药物在体内代谢特征相符，如：AE 发生
50 或消失时间是否与药物浓度的变化相关；或者在考虑已知药物代谢特
51 征（如经过 5 个半衰期后）的基础上，该 AE 在停药后仍持续存在，
52 及其何时反应终止（需注意该标准可能不适用于去除原始诱因后仍增
53 加的事件，如某些迟发型过敏反应）。

54 3. 药理作用

55 根据试验药物药理作用机制、药效学特征，判断此 AE 与试验药
56 物是否存在可能的相关性。

57 4. 非临床安全性研究结果

58 参考非临床安全性研究，如安全药理学、毒理学试验研究结果，
59 判断此 AE 与试验药物是否存在可能的相关性。

60 5. 前期已有的临床研究安全性结果

61 查阅，确认试验药物及其所含成份先前是否曾报告过类似或相关
62 的 ADR/AE。

63 综上，根据试验药物非临床研究、申办者提供的临床研究数据及
64 其他相关安全性信息，同时可参考药物流行病学研究、文献、同类药
65 已知安全性特征等，帮助判断 AE 的发生是否存在试验药物机制作用
66 相关的可能性。

67 （二）疾病因素

68 判断 AE 是否为受试者原有/特定的疾病（包括临床试验相关的特
69 定疾病、其他基础疾病或伴随疾病、潜在疾病）的表现。

70 应考虑到受试者在伴有其他疾病时也可能对该试验药物产生不
71 同的反应，从而导致 AE。

72 一般的临床试验中，受试者年龄跨度较大，其中老年受试者经常
73 为多病共患，如同一例受试者常同时存在冠心病-糖尿病-肾功能不全，
74 应特别注意。

75 （三）合并用药或其他治疗

76 了解近期（不限于不良事件发生时）是否存在合并用药（包括化
77 药、中药、生物制品等），以及合并用药的种类，具体药物，给药剂
78 量、开始用药时间、停止用药时间等。在此基础上，判断合并用药物
79 或不良事件发生前的其他用药是否可引起不良事件的发生，是否可能
80 存在药物相互作用从而导致不良反应的发生等。

81 了解近期（不限于不良事件发生时）是否接受了其他未明确被限
82 制应用的治疗（如放疗、手术、针灸治疗等）或预防措施（如接种疫
83 苗等），以及开始时间、停止时间等。判断其他治疗或预防措施是否
84 可引起不良事件的发生。

85 （四）受试者特征及其他相关情况

86 应详细了解受试者的个人特征及其他相关情况，如：

87 年龄、性别、身高、体重、个人嗜好、家庭环境等个人特征；

88 籍贯、民族、地域/国别、宗教；

89 个人史（如饮食、运动、作息方式、吸烟、饮酒、甚至毒品接触

等)；

既往病史(如肝功能、肾功能、贫血、精神/心理状态等)；

过敏史(如药物或食物过敏史)；

家族史；

上述因素都可能对受试者 AE 的诱发、发生、严重程度和持续时间等有很大影响。例如：体重指数偏低的人更容易发生钾、钠等电解质异常(如高钾血症/低钾血症)；轻度抑郁/焦虑心理的受试者更容易产生不良主观感觉等；生活在山区的受试者习惯进食蘑菇、野菜等食物，可能产生一些轻度中毒的表现；不同的宗教习惯和特殊饮食也可能造成相应的影响；老年受试者的器官功能代偿能力降低，用药后发生 AE 的机率也较大。因此，全面了解受试者的个人特征和生活环境等，有助于科学、准确地进行不良事件与试验药物的相关性判定。

(五) 去激发、再激发

去激发是指受试者在停药或减量后，不良事件减轻或消失的现象。如果受试者在停药或减量后出现不良事件减轻或消失即为去激发阳性，反之，则为去激发阴性。但是须注意有些不良事件具有不可逆性(不能恢复)。

再激发是指受试者在再次给药后，已经消除的同样、同性质的 AE 再次出现的情况。如果受试者在重新服用试验药物后再次出现同样的 AE 即为再激发阳性；反之，则为再激发阴性。但是，再激发(再次给药)应非常谨慎，确保在受试者安全以及符合伦理学的前提下进行，不可仅为验证相关性而让受试者承担再次用药后出现 AE 的风险。

去激发阳性和再激发阳性提示 AE 发生和试验药物存在相关性的可能性非常大。

（六）特殊不良反应

特殊不良反应是指在一般人群中很少见，可能为与药物相关的不良反应（例如史蒂文斯-约翰逊综合征等）。

三、评价原则与要点

在药物临床安全性研究中，个例不良事件与试验药物相关性判断是药物不良反应整体评估的基础和重要依据，对于每一个个例不良事件都需要科学、客观、准确地进行评估，在此基础上，根据情况采取必要措施，保护受试者安全。

（一）基本原则

对于个例不良事件与试验药物的相关性评价，一般应遵循以下基本原则：

1. 时序性 (Temporality)

时序性是指试验药物与不良事件的出现应有合理的时间关系，以及符合药物代谢的时间规律。因此，时序性在相关性判断中是首要条件，且给予试验药物与出现不良事件之间的时间间隔，应符合其药代动力学/药效动力学和病理生理学特点，否则不能假设相关性。如青霉素致过敏性休克通常在用药几分钟内发生，吩噻嗪类药物致肝损伤一般为用药后 3-4 周出现。

2. 合理性 (Plausibility)

合理性是指临床试验中观察到的不良事件符合试验药物已知的

药理作用机制。在医学上存在导致不良事件的可能性，如降糖药所致低血糖；非甾体抗炎药（NSAIDs）致胃肠道出血。但合理性的判断也取决于当前的医学认知水平，在药理作用机制不明或现有的医学知识不能解释时，可能在未来被进一步证实。合理性旨在鼓励探索和识别机制作用以支持因果推断。

3. 剂量-暴露-反应关系（Biological gradient）

剂量-暴露-反应关系，是指试验药物的剂量，给药时长与不良事件发生之间存在一种阶梯曲线。试验药物与不良事件之间的剂量-暴露-反应关系呈正相关，即剂量越大或者暴露时间越长，不良事件发生的概率越大或程度越严重。存在剂量-暴露-反应关系，是相关性的有力证据。

4. 实验/试验证据支持（Experiment）

实验/试验证据支持是指基于实验室、临床或流行病学研究，能够在受控条件下复制。消除或防止药物相关不良事件的发生，则在实验/试验设置的范围内支持相关性。可作为相关性强度高的证据，如去激发、再激发等。

5. 可重复性（Consistency）

可重复性是指同一因素下可观察到同样的事情发生，如同一受试者初次和再次暴露于同一种试验药物后发生的不良事件一致；不同受试者暴露于同一种试验药物后，不良事件类型，发生情况相似。

6. 特异性（Specificity）

特异性是指临床试验中观察到的不良事件没有其他可能的原因

和解释，则试验用药与不良事件具有相关性的可能性比较大。在不良事件描述中应详述是否有合并用药，原患疾病及其他治疗，这些因素会影响试验用药与不良事件相关性的判断，因此，应充分考虑是否有可替代的解释。如不良事件没有其他原因可解释时，与试验药物相关的可能性会更强。

7. 类比 (Analogy)

类比是指两种相似的因素可引起相似的结果。化学结构相似或者作用机制相似的药物可能具有类似的不良反应。如多数已上市他汀类药物有致肝损伤的不良反应，如果另一新他汀类药物临床试验中出现肝损伤，则增加了相关性的可能性。临床试验药物的安全性信息相对较少，类比对于判断不良事件与试验药物的相关性的证据具有参考意义，但并不是相关性评价的有力证据。

8. 一致性 (Coherence)

一致性是指不良事件与试验药物之间的关联与现有的理论、知识等相适应，尤其是获得其他检测结果的支持。存在关联性的解释不应与医学、生物学的一般事实存在冲突，一致性保证相关性推断的可信性并使之与当前知识水平保持一致。

综上所述，在临床试验个例不良事件与试验药物的相关性评价中，并不一定要求满足以上全部原则或条件，但是，满足的条件越多，则相关性成立的可能性就会越大。其中，时序性是首要且必要的条件。

(二) 评价要点

一般而言，在临床试验个例不良事件与试验药物的相关性评价中，

应着重从以下五个最基本的方面来进行综合分析和考虑，即五个评价要点：

1. 用药与不良事件的出现有无合理的时间关系；

2. 不良事件是否符合该药物已知的作用机制、特性或已知的不良反应；

3. 去激发结果（如适用）；

4. 再激发结果（如适用）；

5. 不良事件是否可用受试者病情进展（包括伴随疾病），合并用药的作用，其他治疗措施或干扰因素的影响来解释。

四、评价分类方法与判定依据

临床试验不良事件与药物相关性评价，目前国际上尚无统一、公认的分类方法与标准。常见的有多种分类方法与标准，用于描述相关性结果的分类名称也多种多样，不利于临床试验各相关方科学、规范、高效地开展药物临床安全性研究、评价与风险管理。因此，进一步统一、规范我国药物临床试验不良事件相关性评价结果分类方法与标准具有重要意义。

药物临床试验中，要求对于人体使用药物的安全性作出全面、深入的研究，分析和评估，最终作为注册上市的依据以及上市后安全用药的指导。因此，需要对于临床试验中不良事件与试验药物的相关性进行严谨、审慎地评估。尤其是在早期临床试验阶段，对于药物的不良反应认识甚少，在临床试验过程中对于个例不良事件的相关性评估常常出现难以确定的情况，因此，宜根据相关性证据的强弱差异不同，制定合理的相关性分类方法与标准，便于研究医生将一些较难明确判

定的情况区分开来，后续进一步关注及收集，完善相关证据信息，进而作出更加明确、合理的相关性判定结果。根据目前国内外相关学术研究及国内实际工作情况，本指导原则建议，一般情况下，药物临床试验个例不良事件相关性判定结果可采用五分法：有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关。

另外，国际上也有采用二分法，可以更便捷地按照国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）指南向相关国家/地区药品监管部门进行临床试验期间个例安全性信息快速报告。在我国开展的药品注册相关临床试验，如国际多中心临床试验或其补充试验以及拟用于境外注册上市的临床试验等，也可按照统一的临床试验方案要求采用二分法：相关，不相关。

（一）五分法

根据五个评价要点（是否存在合理的时间关系，是否符合该药物已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应，去激发结果，再激发结果，是否可用其他合理的原因解释），进行临床试验个例不良事件与试验药物相关性综合评价，按照不同情况，将判定结果分为五类：有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关。

判定结果分类及判定依据可参考表 1。

考虑到单次给药试验中无法进行再激发，也无法实施药物减量，因此，建议单次给药的临床试验不良事件相关性判定可参考表 1 中“很可能有关”、“可能有关”、“可能无关”、“无关”及相关判定依据，但可仅对于四个评价要点（是否存在合理的时间关系，是否符合该药物已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应，停药后是否减轻或消失，是否可用其他合理的原因解释）进行

226 评定后作出相应的分类；此外，如做出“有关”的判定结果，注意
227 充分的证据支持。

228 (二) 二分法

229 按照表1中判定依据，符合有关、很可能有关、可能有关的，按
230 二分法可归属为“相关”；符合无关、可能无关的，按二分法可归属
231 为“不相关”。

232 表1 药物临床试验不良事件相关性判定结果分类及判定依据

五分法	判定依据	二分法
有关	● 有合理的时间关系 ● 符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应 ● 去激发阳性 ● 无其他合理的原因解释 ● 再激发阳性	相关
很可能有关	● 有合理的时间关系 ● 符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应 ● 去激发阳性 ● 无其他合理的原因解释 ● 缺乏再激发阳性证据	
可能有关	● 有合理的时间关系； ● 缺乏再激发阳性证据； ● 表现为以下任何一种情况： ①符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应，去激发阳性，但也可用其他合理的原因解释； ②符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应，缺乏去激发阳性证据，且无其他合理的原因解释； ③不符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应，去激发阳性，无其他合理的原因解释； ④不符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应，去激发阳性，也有其他合理的原因解释； ⑤不符合已知的的作用机制、特性或已知的不良反应，缺乏去激发阳性证据，也无其他合理的原因解释；	
可能无关	● 有合理的时间关系 ● 缺乏去激发阳性证据 ● 缺乏再激发阳性证据 ● 表现为以下任何一种情况： ①不符合已知的的作用机制、特性或已知的不良反应，	

	①可用其他合理的原因解释； ②符合已知的作用机制、特性或已知的不良反应， 但可用其他更加合理的原因解释；	不相关
无关	● (医学上认为)无合理的时间关系 ● 不符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应 ● 缺乏去激发阳性证据 ● 缺乏再激发阳性证据 ● 可用其他合理的原因解释	

特别说明：

1. 由具备医学专业知识的相关人员进行不良事件与药物相关性评价。

2. 表 1 可能未涵盖实际工作中的各种情况，如果与表 1 中的判定依据无法完全对应时，可参考该表中对不良事件与药物相关性的专业判断逻辑，作出尽可能合理的判定结果。

3. 临床试验开展过程中收集到更多关于不良事件与药物相关性的信息和证据时，如果需要修改之前做出的相关性判定结果，应提供充分的理由。

4. 为了更加便利工作，表 1 中主要内容可简化为表 2。表 2 使用的特别说明同表 1。

表 2. 药物临床试验不良事件相关性判定（五分法）简表

判定依据 \ 判定结果	有关	很可能有关	可能有关				可能无关		无关
是否有合理的时间关系	+	+	+				+		-
是否符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应	+	+	+	-			+	-	-
去激发结果	+	+	+	-	+	-	-		-
再激发结果	+	-	-				-		-
是否可用其他合理的原因解释	-	-	+	-	-/+	-	++	+	+

注：+ 表示肯定，或阳性结果；

- 表示否定，或阴性结果，或暂未获得结果的情况；

++ 表示可用其他“更加”合理的原因解释。

（三）其他

若采用其他的分类方法和判定标准，应在临床试验方案中说明其科学合理性依据。

五、 个例安全性报告相关要求

在药物临床试验期间可疑且非预期严重不良反应（Suspected unexpected serious adverse reaction，SUSAR）快速报告工作中，对于采用本指导原则中五分法判定结果为“有关”、“很可能有关”、“可能有关”的 SUSAR 个例均需要进行快速报告；对于采用本指导原则中二分法判定结果为“相关”的 SUSAR 个例需要进行快速报告。申办者应综合本文第二部分的各种考虑因素来评估临床试验不良事件的相关性。

若采用其他的分类方法和判定标准，应注意其科学性，并按照 ICH E2A 指南对于符合要求的 SUSAR 个例进行快速报告。

六、 参考文献

1. 国家药监局,国家卫生健康委.关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020年第57号)[EB/OL]. (2020-04-27)
<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202004/1d5d7ea301f04adba4c4e47d2e92eb96.shtml>.
2. CIOMS Working Group VI on the Management of Safety Information from Clinical Trials, Council for International Organizations of Medical Sciences. Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI. New York :Renouf Pub Co Ltd,2005 .
<https://cioms.ch/publications/product/management-of-safety-information-from->

clinical-trials-report-of-cioms-working-group-vi/.

3. WHO-UMC.The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment[EB/OL].Uppsala: WHO-UMC, 2018-04-06[2023-02-01].
https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf
4. Danan G , Teschke R . RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update[J].International Journal of Molecular Sciences, 2015, 17(1):14.
5. ICH Guideline.E2A:Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.[EB/OL].ICH,2018-04-06.[2023-02-01].
[https:// database. ich. org/ sites/ default/ files/ E2A_ Guideline. pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf)
6. Austin Bradford Hill.The environment and disease: association or causation?[J].J R Soc Med. 2015 Jan; 108(1): 32–37.DOI:10.1177/0141076814562718.
7. 王大猷.药物不良反应报告评价之评价——因果评价在药敏警戒中的作用与地位[J].药物不良反应杂志.1999(01):41-44.
8. 朱永琪.关于新药的不良反应用和因果关系分析评价问题[J].中国医药导刊.1999(01):51-52.
9. 魏永易,王士民,舒国岩.药物安全性的评价方法(III)——药物不良事件的因果评价[J].药物不良反应杂志.2001(04):244-248.
10. Saad A W Shakir , Deborah Layton.Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria[J].Drug Saf. 2002;25(6):467-71, doi: 10.2165/00002018-200225060-00012.
11. 周文. 药物流行病学[M]. 人民卫生出版社, 2007.
12. Manel De Silva Wijayasinghe,Irina Pendrak,Nicholas Rees.快速报告标准之二: 严重性及因果关系评价[J].中国药物警戒.2009(05):317-320.
13. 魏晶,王瑜敬.药品不良反应报告因果关系评价方法概述[J].中国药物警戒.2011.8(10):600-603.
14. 魏成,谢雁鸣.国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读[J].中国中药杂志.2012.37(18):2744-2747.
15. 任莹.药物不良反应因果关系评价方法的对比[D].广州中医药大学.2015. DOI:

CNKI:CDMD:2.1015.363404.

16. 王春华,胡晓,汤翠翠,胡朝英,张兰. I期临床试验中不良事件的因果关系评价[J]. 药物不良反应杂志, 2019(01):30-35, DOI:10.3760/cma.j.issn. 1008- 5734. 2019.01.006.
17. 黄仟,温泽维. 倡议建立协调统一的药物不良反应因果关系评价标准[J]. 中国新药杂志, 2021(12):1132-1136.
18. 国家药监局. 关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告 (国家药监局 2018 年第 131 号) [EB/OL]. (2018-12-21).
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181221172901438.html>
19. 国家药监局药审中心. 中药药源性肝损伤临床评价指导原则[EB/OL]. (2018-06-19).
<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=5d114913f115ba7a2a1c536f5933f19e>
20. 国家药监局药审中心. 抗肿瘤创新药上市申请安全性总结资料准备技术指导原则[EB/OL]. (2020-12-31).
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6539f28b92b2d7b57579b760062ed75a>
21. 国家药监局药审中心. 抗肿瘤治疗的免疫相关不良事件评价技术指导原则[EB/OL]. (2022-05-17).
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4c099404406a69c176c2812cb85bea91>

药物临床试验样本量估计指导原则 (征求意见稿)

2023 年 10 月

1 药物临床试验样本量估计指导原则

2 (征求意见稿)

3 一、概述

4 样本量估计，又称样本量确定，是药物临床试验设计
5 的重要组成部分，也是确保研究具有合理性、准确性、可
6 靠性、完整性和科学性的重要手段。通常，临床试验的样
7 本量必须足够大，以可靠地回答研究假设所针对的临床问
8 题。

9 影响样本量估计的因素众多，当样本量估算相关参数
10 设置缺乏依据或依据不充分时，为样本量估计带来不确定
11 性，增大试验失败的风险。此外，若样本量调整的方法不
12 当或实施不当则会引入偏倚，导致总 I 类错误率（FWER）
13 膨胀，破坏试验完整性。

14 为指导申办者进行科学合理的样本量估计，本指导原
15 则主要阐述基于统计假设进行样本量估计时的参数设置和
16 样本量调整等的基本考虑。本指导原则适用于以注册为目
17 的的确证性临床试验，也可供其他临床研究参考。

18 二、影响因素

19 对于临床试验提出的科学问题，统计学主要通过假设
20 检验回答针对估计目标提出的研究假设。样本量估计一般

21 依据主要估计目标，在 FWER 得到控制的情况下保证整体
22 检验具有一定的检验效能来确定。不同的假设检验方法，
23 有不同的样本量估计方法。正确的样本量估计应基于与估
24 计目标相一致的试验设计和恰当合理的统计分析方法。应
25 在方案中给出计算样本量的方法，以及在计算中使用的相关
26 参数及其依据。

27 影响样本量估计的因素众多，常见的影响因素有：①
28 试验设计，包括比较类型（如优效性试验、非劣效性试验、
29 等效性试验）、设计类型（如平行设计、交叉设计、析因
30 设计、群随机设计和适应性设计等）、变量类型（定量、
31 定性、时间-事件）、伴发事件的处理、组间分配比例及随
32 机化方法等；②检验水准和检验效能；③统计分析方法；
33 ④预期治疗效应及方差等。

34 (一) 试验设计

35 研究设计是样本量估计的重要影响因素。例如，在非
36 劣效性和等效性试验中，阳性对照药疗效以及相应的非劣
37 效和等效界值是样本量估计中的关键参数；对于单臂设
38 计，当采用目标值对照时，需设定合理的目标值；基于群
39 随机设计的样本量估计需要考虑群内相关性；适应性设计
40 在样本量估计时需考虑适应性决策可能引起的 FWER 膨胀
41 问题；采用分层随机化时可能需考虑各层比例与自然人群

42 保持一致以及分层因素导致的某个或某些层上研究者例数
43 稀疏等问题。

44 估计目标中伴发事件的处理也会影响样本量估计中对
45 治疗效应及方差参数的设置。疗法策略将伴发事件作为治
46 疗（处理）的一部分，其对样本量估计的影响主要体现在
47 治疗（处理）中伴发事件对治疗效应和方差的影响。在治
48 策略与复合变量策略，直接影响结局变量的定义，进而影
49 响治疗效应和方差。假想策略设想一种没有发生伴发事件
50 的情景，通常伴随着一定的假想假设和缺失机制假设，相
51 应的假设会直接影响治疗效应和方差。主层策略则直接影
52 响目标人群，该策略下主层人群的识别方法、主层人群所
53 占比例及相应人群预期的治疗效应和方差会影响最终的样
54 本量估计。

55 组间样本量的分配比例是样本量估计中考虑的重要参
56 数，药物临床试验常采用平衡设计，即各组样本量相同。
57 当出于伦理考虑或其他合理理由需要降低某组或某些组的
58 样本量的分配比例时，可采用非平衡设计。样本量在各组
59 的分配比例直接影响最终样本量估计，研究方案中须明确
60 说明。

61 （二） 检验水准及检验效能

62 检验水准和检验效能是样本量估计中考虑的基本参数，

63 须在方案中明确。

64 设置合适的检验水准 α 可以达到控制 FWER 的目的。

65 对于确证性试验，FWER 通常要求控制在单侧 0.025、双侧
66 0.05 以内。当涉及多重性问题时，名义检验水准的设置可参
67 考《药物临床试验多重性问题指导原则（试行）》。

68 对于检验效能，通常设定不低于 80%，当进行样本量
69 调整时，建议调整后的检验效能也不低于 80%，当涉及多
70 重性时，需考虑多重性对检验效能的影响。对于时间-事件
71 类型的变量，最终决定检验效能的主要是随访中观测到的
72 结局事件数，因此入组速度、随访时长等因素也会进一步
73 影响最终样本量。对于析因设计，如果以检验 A 和 B 的交
74 互作用为研究目的，若基于检验主效应计算样本量，则交
75 互作用的检验效能可能不足。对于多中心试验，样本量和
76 检验效能的计算通常基于各中心的组间治疗差异是相同的
77 无偏估计的假设，因此，制定共同研究方案并给予实施很
78 重要，同时试验的实施流程应该尽可能标准化。

79 (三) 统计分析方法

80 恰当合理的统计分析方法，是科学的样本量估计的基
81 础和前提，样本量估计前须确保所选择的统计分析方法与
82 研究设计相匹配。例如，统计分析方法应适合研究设计的
83 设计类型、比较类型、随机化方法、决策策略（如期中分

析)以及变量类型等。方案中需明确给出样本量估计所基于的统计分析方法,且原则上应与主分析方法相一致,否则需有合理的理由认为所依据的方法能满足主要估计目标所需的样本量,即不会导致样本量低估。方案中应明确样本量估计的具体计算方法、工具及出处,当采用统计模拟估计样本量时,模拟的参数设置、模拟方法以及模拟代码等应在相关文件中详细描述并提供。

需要注意的是,每种统计分析方法都有其相对应的假设,在选择统计分析方法时需充分评估所选择方法违背其假设时的风险,以及违背假设对样本量估计可能产生的影响。统计分析方法中常见的假设有①关于数据分布的假设;②关于统计分析模型的假设等。

1. 数据分布假设

统计分析常需要对数据的分布进行假设,例如,定量变量的数据服从正态分布假设,时间-事件变量的数据服从指数分布假设等。需评估偏离数据分布假设的可能性,一方面当偏离风险较大时应采用对分布假设更稳健的分析方法或不依赖于分布假设的分析方法,另一方面在参数设置时,也应考虑偏离分布假设带来的治疗效应高估或方差低估的可能性。当采用非参数或半参数方法分析时,样本量估计基于方便计算的考虑可能会依赖一定的参数假设,例

如生存分析 log-rank 检验的样本量估计，有些方法会假设生存数据服从指数分布，有些会假设满足等比例风险，在应用时需考虑偏离假设所带来的风险。

当数据存在相关性并影响治疗效应或方差估计时，若忽略相关性，则会导致样本量低估并对分析结果带来偏倚。例如基于群随机的设计，群内个体相关性越高方差越大，样本量估计时若忽略群内相关性则会低估方差造成样本量的低估，统计分析时若忽略群内相关性则会带来 FWER 膨胀风险，因此在选择统计分析方法和样本量估计时，需评估数据间相关性，并在方案中明确描述其大小。

2. 统计分析模型假设

统计分析模型通常会基于一系列假设，需关注模型的适用性，对模型假设是否成立应进行预先判断并进行事后验证。关于协变量调整可参考《药物临床试验协变量校正指导原则（试行）》。是否调整协变量会影响治疗效应及方差的估计，样本量估计中应予以考虑。另外，当临床试验中采用了分层随机时，若分层不合理，校正分层因素或采用分层分析可能存在降低检验效能的风险，在设计及样本量估计时应进行考虑。

（四） 预期治疗效应及方差

在基于给定的统计分析方法进行样本量估计时，需在

126 原假设和备择假设成立的情况下对各参数进行合理设置，
127 主要包括对影响预期治疗效应及其方差的相关参数设置。

128 1. 参数设置依据

129 确证性试验在进行样本量估计时各参数的设置须有充
130 分依据，一般应基于历史数据（前期研究结果或已发表的
131 数据等），并注意其临床意义与合理性。预期治疗效应可基
132 于最小临床意义差别或基于试验药的预期疗效，不应低于
133 最小临床意义差别。不建议出于减少样本量的目的，设置
134 激进的参数。当参数设置无依据（无历史数据）或参数设
135 置依据不充分（历史数据过少）时，建议开展探索试验获
136 得所需参数。

137 对于所参考的历史数据，应充分评估当前拟开展研究
138 的估计目标与历史数据相关研究估计目标之间的差异，尤
139 其是在人群、治疗（处理）、变量（终点）等方面的差异。
140 由于伴发事件的不同处理策略会直接导致人群、治疗（处
141 理）或变量（终点）定义的变化，因此还应考虑伴发事件
142 的处理策略对各参数估计的影响。当历史数据的相关研究
143 与当前研究的估计目标相同或相近时，所提供的参数较为
144 可靠；当差异较大时，建议进一步开展探索性试验。

145 对于优效性试验，应根据临床获益确定达到优效的判
146 断标准。对于非劣效性和等效试验，应考虑制定非劣效界

147 值和等效界值时所采用研究的估计目标与当前研究的差异，
148 非劣效界值的确定方法建议参考《药物临床试验非劣效设
149 计指导原则》。需要注意的是不应基于样本量的考虑进行界
150 值的确定，尤其是“需要的样本量大”不应成为选择较宽
151 松界值的理由。

152 当单臂设计采用目标值对照时，目标值的设定应基于
153 专业领域具有共识或认可程度较高的标准，当采用历史对
154 照或基于历史数据确定目标值时，应选择可靠的历史数据。
155 对于历史数据的要求可参考《单臂临床试验用于支持抗肿
156 瘤药上市申请的适用性技术指导原则》。

157 2. 伴发事件的影响

158 伴发事件的处理策略会影响到预期的治疗效应及方差。
159 参数设置时，若假定的参数或参考的历史数据未能反映伴
160 发事件的影响，则建议评估伴发事件的比例和可能带来的
161 疗效损失，尽可能降低样本量低估的风险。

162 3. 缺失数据的影响

163 当所有受试者均能为分析提供信息，且在预期治疗效
164 应和方差中已考虑了相应策略来反映伴发事件的影响时，
165 则在计算样本量时通常不需要额外增加样本量。但在临床
166 试验中，通常会存在不能为分析提供信息的受试者，因此，
167 样本量估计还应考虑缺失数据的影响，一般采用对计算所

168 得样本量增加一定比例的方法进行处理。

169 三、样本量调整

170 样本量调整是指临床试验期间对初始设计的样本量所
171 做的调整。应在方案中说明样本量调整的必要性和合理性，
172 并描述为保持盲态所采取的措施及其对 I 类错误和置信区间
173 宽度的影响（如果有）。还应在方案中明确样本量调整的时
174 间节点、样本量调整的决策规则、样本量调整的计算方法
175 以及 FWER 控制方法，即什么条件下对样本量进行调整，
176 如果要调整按照什么方法进行调整，调整后的统计分析方
177 法以及如何控制 FWER。对于涉及反推疗效的细节建议在
178 独立的期中分析计划中详述并设置访问权限，避免非必要
179 人员知晓相关内容，例如限定只有撰写样本量重新估计划
180 和审批的统计师、DMC 及其独立统计团队有访问权限。应
181 在调整前与监管机构沟通，沟通时应提供调整依据及方法，
182 并递交相应的方案。

183 （一）样本量调整的原则

184 只有合理的样本量调整才能达到提高试验效率的目的，
185 应充分评估进行样本量调整的必要性、合理性、可行性，
186 并确保试验的完整性，样本量调整一般不建议减小样本量。

187 （1）必要性

188 不应无根据地随意调整样本量，需充分评估样本量调

整的必要性。当历史数据过少导致参数设置的依据不足时，可通过开展探索试验获得所需的数据；如果历史数据较充分可靠，相比样本量重新估计设计，固定样本量设计可在保证检验效能的情况下，具有节省期中分析成本，避免期中分析可能带来试验完整性破坏的风险，效率更高等优点。对于非劣效性和等效性试验，阳性对照药疗效较明确缺乏调整的必要性且样本量调整可能存在 I 类错误膨胀的问题，建议谨慎考虑样本量调整。

（2）合理性

样本量调整应以控制 FWER 和保证试验完整性为前提，保证调整的合理性并根据调整方法制定正确的统计分析方法。调整后的样本量应避免有统计学意义但没有临床意义的情形。如果根据试验本身累积的数据进行样本量重新估计，建议选择合适的调整时间节点，过早进行调整，可能会面临由于数据较少导致调整所基于的参数可靠性不足；过晚进行调整，可能面临有统计学意义没有临床意义以及试验实施等方面的问题。

（3）可行性

样本量调整需要考虑可行性。多次调整增加了引入实施偏倚的风险，同时也增加了实施的复杂性，一般不建议进行多次样本量调整；入组结束后的样本量调整会给临床

210 试验实施带来挑战，因此样本量调整需要评估试验入组进
211 度，以及数据收集和数据清理等速度。另外，如果试验终
212 点的观测需要随访的时间较长，还需要评估样本量调整对
213 试验整体时间的影响。

214 (4) 试验完整性

215 样本量调整应避免引入试验实施偏倚并保持试验的完
216 整性。当根据试验累积数据进行样本量重新估计时应严格
217 按照方案、统计分析计划和/或样本量调整计划中预先设定
218 的规则进行调整，对于非盲态的样本量重新估计应由独立
219 的数据监查委员会（DMC）及其独立统计团队完成，并确
220 保期中分析结果对研究者、受试者和申办者项目组成员的
221 盲态保持。

222 (二) 样本量调整的情形

223 常见样本量调整的情形包括：①基于外部试验数据修
224 订初始设计的样本量参数，包括治疗效应、方差、事件发
225 生率等，进而调整相应的样本量。此类调整既可以是预先
226 计划的也可以是非计划的，非计划的调整有较大风险破坏
227 试验完整性，建议谨慎考虑。②样本量重新估计，是指依
228 据方案预先设定的期中分析计划，利用累积的试验数据重
229 新计算样本量，以保证最终的统计检验能达到预先设定的
230 目标或修改后的目标，并同时能够控制 FWER。为了降低
231 引入操作偏倚和破坏试验完整性的风险，不建议在试验期

232 间增加非事先计划的样本量重新估计。样本量重新估计分
233 为盲态样本量重新估计和非盲态样本量重新估计两种。相
234 比盲态样本量重新估计，非盲态样本量重新估计可能引入
235 的操作偏倚、FWER 膨胀、及破坏试验完整性的风险更高，
236 在设计和实施时更需谨慎。

237 1. 盲态样本量重新估计

238 对于盲态样本量重新估计，针对样本量重新估计的期
239 中分析不对数据揭盲，不使用试验分组信息，不做任何涉
240 及组间疗效比较的分析，不能基于试验收集到的数据对治
241 疗效应大小进行重新估计。通常是在假定初始设定的组间
242 差异不变的情况下对其他参数进行重新估计来调整样本量，
243 主要针对初始设计时除预期组间差异以外的其他参数（例
244 如事件发生率、变异等）的不确定性而进行的调整。期中
245 分析时因不涉及组间疗效比较，一般不需要调整 I 类错误率，
246 且因是在盲态下进行的，所以引入操作偏倚的风险较低。

247 2. 非盲态样本量重新估计

248 对于非盲态样本量重新估计，针对样本量重新估计的
249 期中分析使用试验分组信息，分析内容涉及组间疗效比较。
250 样本量重新估计时，通常都会结合可操作性和最小临床意
251 义差别设置最大样本量，调整后的样本量不应大于最大样
252 本量。

常见的样本量调整决策规则有：①基于条件检验效能或试验成功率，当条件检验效能或试验成功率落在某个区间时对样本量进行重新估计，否则不对样本量进行调整；②基于期中分析的组间治疗效应差异，当差异落在某个区间时对样本量进行重新估计，否则不对样本量进行调整。

与常用调整决策规则相对应的计算调整后样本量的方法通常有①基于条件检验效能或试验成功率，使得根据调整后的样本量计算所得条件检验效能或试验成功率达到预先设定的要求；②基于期中分析得到的治疗效应与方案初始设计的治疗效应的比值调整样本量。

常见的 FWER 控制策略包括改变检验统计量（例如加权统计量方法及基于独立 P 值的方法等）、限定样本量调整的条件（例如希望区域法）以及调整假设检验拒绝域或名义检验水准（例如极大似然比方法及条件误差函数方法）等。

四、试验实施过程中的考虑

申办者应按照计划的样本量完成临床试验，除了出于伦理原因提前终止或出于检验效能不再可接受而放弃外，原则上不得随意终止试验。试验过程中不得随意增加或减少样本量，样本量调整也需事先在方案中明确并按照方案进行实施。如果出于实施层面的原因，导致实际收集到的

274 样本量与方案预先设定的样本量存在较大不一致，应就其
275 对有效性和安全性等评价的影响进行评估。

276 盲态的样本量重新估计一般不会引入操作偏倚，可由
277 申办者或独立统计团队完成。非盲态的样本量重新估计需
278 由 DMC 及其独立统计团队完成。由于涉及非盲的数据和结
279 果，期中分析的执行应是一个完全保密的过程。参与试验
280 实施的所有人员（包括申办者所雇佣的人员）应当对这些
281 分析结果保持盲态，否则会导致招募患者的特征改变或产
282 生治疗组间比较的偏倚。研究者应仅被告知继续或终止试
283 验的决定，或实施修订试验程序的决定。DMC 向申办者提
284 出的建议中也应避免提供可以反推疗效的相关内容，以保
285 证试验的完整性。

286 考虑到样本量重新估计的复杂性，尤其是结合其他适
287 应性设计和多重性的场景时，通常需要模拟确定调整的时
288 间点和决策规则及其他运行特性，以证明这些规则满足样
289 本量调整所需满足和达到的要求，如控制 FWER、达到检
290 验效能、避免过早或者在入组结束后进行样本量调整等。

291 五、其他

292 （一）基于贝叶斯方法的样本量估计

293 基于贝叶斯方法的样本量估计除先验分布的设置外，
294 其余考虑因素与传统样本量估计考虑的因素一致。设计时

295 应在全面严谨的模拟研究基础上，充分评估先验信息的合
296 理性，确定合理的拒绝原假设的决策规则，使方法满足控
297 制 FWER 的要求。建议同时使用其他合理的先验信息作为
298 敏感性分析。先验信息的信息量可以通过先验的有效样本
299 量进行衡量。

300 (二) 基于其他目的的样本量估计

301 样本量一般基于主要目标来估计，如依据合理，也可
302 以根据安全性评价或重要的次要估计目标估计样本量，估
303 计方法须在方案中详细描述，且据此所确定的样本量不比
304 基于主要估计目标所需样本量小。

305 (三) 样本量的敏感性计算

306 影响样本量估计的因素众多，而历史数据通常相对有
307 限，在进行样本量估计时，通常需进行各种偏离假设的计
308 算，通过一系列敏感性计算，使各参数在一定合理范围内
309 取值，或使参数取值来自某一分布，提供偏离假设的样本
310 量范围，可在一定程度上降低样本量估计的不确定性。出
311 于谨慎的考虑，必要时申办者可以基于敏感计算结果，结
312 合保守的原则，用以指导确定合理的样本量。

313 (四) 样本量重新估计与其他适应性设计的结合

314 当样本量重新估计与其他适应性设计相结合或其他

315 多重性问题相结合时，由于设计的复杂性，尤其需要考虑
316 FWER 控制问题和较高的破坏完整性的风险，需要慎重考
317 虑是否有必要进行多重适应性调整，并在确认必要性后，
318 严格遵守适应性设计合理性、完整性和可行性的原则进行
319 设计和执行，须进行全面严谨的理论或模拟研究，并与监
320 管机构进行全面细致的沟通。样本量重新估与其他适应性
321 设计相结合常见以下两种情形。

322 (1) 与成组序贯设计相结合

323 该方法是指在期中分析时，预设优效性终止试验和/或
324 无效性终止试验决策规则的同时预设样本量重新估计的决
325 策规则。一般不建议在样本量重新估计后设置有效性提前
326 终止的期中分析，若基于合理充分的理由，需慎重评估所
327 采用的样本量重新估计方法及分析时间点设定是否仍然可
328 控制 FWER，并评估统计分析方法的合理性。

329 (2) 与 II/III 期无缝剂量选择相结合

330 该方法是指根据 II 期期中分析结果对于选中的剂量预
331 设样本量重新估计的决策规则。需事先在方案中明确 I 类错
332 误控制措施，并就统计分析与监管机构进行沟通。

333 (五) 与监管机构的沟通

334 鼓励申办者在研究开始前，与监管机构就关键性临床
335 试验中的样本量进行沟通。建议申办者在沟通时对试验设

计、检验水准及要达到的检验效能、统计分析方法、预期效应及方差参数设置和样本量计算方法等进行详细说明。如采用模拟的方法进行样本量估计，建议递交模拟代码和模拟方法的详细说明，包括但不限于模拟参数的假设及依据、模拟的种子数、模拟次数等。

对于非盲的样本量重新估计，建议在沟通方案时一并递交（单独的）样本量重新估计计划，该计划至少应该包括进行样本量重新估计的原因、样本量计算方法、样本量重新估计的决策规则以及必要的计算或模拟代码及结果、样本量重新估计的时间节点和最大样本量、FWER 控制、实施中盲态保持和为避免根据调整样本量而反推期中分析疗效结果的相关措施。

六、参考文献

[1] 国家药品监督管理局药品评审中心. 药物临床试验多重性问题指导原则（试行）. 2020

[2] 国家药品监督管理局药品评审中心. 药物临床试验非劣效设计指导原则. 2020

[3] 国家药品监督管理局药品评审中心. 药物临床试验盲法指导原则（试行）. 2022

[4] 国家药品监督管理局药品评审中心. 药物临床试验随机分配指导原则（试行）. 2022

- 357 [5] 国家药品监督管理局药品评审中心. 药物临床试验适
358 应性设计指导原则（试行）. 2021
- 359 [6] 国家药品监督管理局药品评审中心. 药物临床试验数
360 据管理与统计分析计划指导原则. 2021
- 361 [7] 国家药品监督管理局药品评审中心. 药物临床试验协
362 变量校正指导原则（试行）. 2020
- 363 [8] 国家药品监督管理局药品评审中心. 药物真实世界研
364 究设计与方案框架指导原则（试行）. 2023
- 365 [9] CCTS 工作组, 陈平雁 执笔. 临床试验中样本量确定
366 的统计学考虑, 中国卫生统计, 2015, 32(4):727-733.
- 367 [10] Campbell MJ, Donner A, Klar N. Developments in
368 cluster randomized trials and statistics in medicine. Statistics in
369 Medicine, 2007, 26(1): 2–19.
- 370 [11] Chen JYH, DeMets DL, Lan GKK. Increasing the
371 sample size when the unblinded interim results is promising.
372 Statistics in Medicine, 2004, 23(7):1023-1038.
- 373 [12] Chow SC, Chang M. Adaptive Design Methods in
374 Clinical Trials. CRC Press, 2nd edition 2011.
- 375 [13] Chow SC, Shao J, Wang H, Lockhnnygina Y. Sample
376 size calculations in clinical research. Chapman & Hall/CRC, 3rd
377 edition 2018.

378 [14] Chuang-Stein, C. Sample size and the probability of a
379 successful trial. *Pharmaceutical Statistics*, 2006, 5(4): 305–309.

380 [15] Chuang-Stein C, Kirby S, Hirsch I, et al. The role of
381 the minimum clinically important difference and its impact on
382 designing a trial. *Pharmaceutical Statistics*, 2011, 10(3): 250–
383 256.

384 [16] Ciarleglio MM, Arendt CD, Makuch RW, et al.
385 Selection of the treatment effect for sample size determination in
386 a superiority clinical trial using a hybrid classical and Bayesian
387 procedure. *Contemporary Clinical Trials*, 2015, 41:160–171.

388 [17] Cook JA, Julious SA, Sones W, et al. DELTA2
389 guidance on choosing the target difference and undertaking and
390 reporting the sample size calculation for a randomised
391 controlled trial. *BMJ*, 2018, 363: k3750.

392 [18] Copay AG, Subach BR, Glassman SD, Polly DWJr,
393 Schuler TC. Understanding the minimum clinically important
394 difference: a review of concepts and methods. *The Spine Journal*,
395 2007,7(5):541-6.

396 [19] Cui L, Hung HMJ, Wang SJ. Modification of sample
397 size in group sequential clinical trials. *Biometrics*, 1999,
398 55(3):853-857.

399 [20] EMA. Guideline on the choice of the non-inferiority
400 margin. 2006.

401 [21] Friede T, Kieser M. On the inappropriateness of an
402 EM algorithm based procedure for blinded sample size re-
403 estimation. *Statistics in Medicine*, 2002, 21(2):165-176.

404 [22] Friede T, Kieser M. Blinded sample size reassessment
405 in non-inferiority and equivalence trials. *Statistics in Medicine*,
406 2003, 22(6):995–1007.

407 [23] Friede T, Kieser M. Blinded sample size re-estimation
408 in superiority and noninferiority trials: bias versus variance in
409 variance estimation. *Pharmaceutical Statistics*, 2013, 12(3):
410 141–146.

411 [24] Friede T, Pohlmann H, Schmidli H. Blinded sample
412 size reestimation in event- driven clinical trials: Methods and
413 an application in multiple sclerosis. *Pharmaceutical Statistics*.
414 2019,18(3): 351–365.

415 [25] Gould AL. Interim analyses for monitoring clinical
416 trials that do not materially affect the type I error rate. *Statistics*
417 *in Medicine*, 1992,11(1):55-66.

418 [26] Gould AL. Planning and revising the sample size for a
419 trial. *Statistics in Medicine*. 1995, 14(9):1039-51.

420 [27] Gould AL. Shih WJ. Sample size re-estimation
421 without unblinding for normally distributed outcomes with
422 unknown variance. Communications in Statistics - Theory and
423 Methods, 1992, 21(10):2833-2853.

424 [28] Hemming K, Eldridge S, Forbes G, Weijer C, Taljaard
425 M. How to design efficient cluster randomised trials. BMJ 2017,
426 358:j3064.

427 [29] ICH E8: General Considerations for Clinical Trials.
428 1997.

429 [30] ICH E8(R1) step 5: General Considerations for
430 Clinical Trials. 2022.

431 [31] ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials. 1998.

432 [32] ICH E9R1: Addendum on estimands and sensitivity
433 analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles
434 for clinical trials. 2019.

435 [33] Kevin K, Michael JG, Kim ML, et al. A review of
436 Bayesian perspectives on sample size derivation for
437 confirmatory trials. The American Statistician, 2021, 75:4, 424-
438 432.

439 [34] Kieser M, Friede T. Simple procedures for blinded
440 sample size adjustment that do not affect the type I error rate.

- 441 Statistics in Medicine, 2003, 22(23): 3571-3581.
- 442 [35] Stephen Lake S, Kammann E, Klar N, Betensky R.
 443 Sample size re-estimation in cluster randomization trials.
 444 Statistics in Medicine, 2002; 21(10):1337–1350.
- 445 [35] Mehta R, Pocock SJ. Adaptive increase in sample size
 446 when interim results are promising: A practical guide with
 447 examples. Statistics in Medicine, 2011, 30(28): 3267-3284.
- 448 [36] Michael A. Proschan MA. Two-Stage Sample Size Re-
 449 Estimation Based on a Nuisance Parameter: A Review, Journal
 450 of Biopharmaceutical Statistics. 2005, 15(4):559-574
- 451 [37] O’Hagan A, Stevens JW, Campbell MJ. Assurance in
 452 clinical trial design. Pharmaceutical Statistics 2005, 4(3):187–
 453 201.
- 454 [38] Robertson DS, Choodari Oskooei B, Dimairo M,
 455 Flight L, Pallmann P, Jaki T. Point estimation for adaptive trial
 456 designs I: A methodological review. Statistics in Medicine 2023,
 457 42(2): 122-145.
- 458 [39] Robertson DS, Choodari Oskooei B, Dimairo M,
 459 Flight L, Pallmann P, Jaki T. Point estimation for adaptive trial
 460 designs II: Practical considerations and guidance. Statistics in
 461 Medicine 2023, 42(14): 2496-2520.

462 [40] Rutterford C, Copas A, Eldridge S. Methods for
463 sample size determination in cluster randomized trials.
464 International Journal of Epidemiology, 2015, 44(3):1051-67.

465 [41] Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in
466 randomised trials: mandatory and mystical. Lancet, 2005,
467 365:1348-53.

468 [42] Shih WJ. Sample size re-estimation – a journey for a
469 decade. Statistics in Medicine, 2001, 20:515-518.

470 [43] Shih WJ, Li G, Wang Y. Methods for flexible sample-
471 size design in clinical trials: Likelihood, weighted, dual test, and
472 promising zone approaches. Contemporary Clinical Trials, 2016,
473 47: 40-48.

474 [44] Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. Bayesian
475 Approaches to Clinical Trials and Health- Care Evaluation.
476 John Wiley & Sons, 2004.

477 [45] US FDA. FDA Demonstrating substantial evidence
478 guideline – guidance for the industry. 2022.

479 [46] Waksman JA, Assessment of the Gould-Shih
480 procedure for sample size re-estimation, Pharmaceutical
481 Statistics, 2007, 6(1): 53-65.

482 [47] Wang J, Ren Q. A Note on the Promising Zone

483 Approach in Adaptive Trial Design, Statistics in
484 Biopharmaceutical Research, 2022, 14(1):132-137.

485 [48] Zucker DM, Wittes JT, Schabenberger O, et al.
486 Internal pilot studies II: comparison of various procedures.
487 Statistics in Medicine, 1999, 18(24): 3493-3509.

488 [49] Friede T, Kieser M. Blinded sample size reassessment
489 in non-inferiority and equivalence trials. Statistics in Medicine,
490 2003, 22(6): 995-1007.

491 [50] ICH E1a: The Extent of Population Exposure to
492 Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-term
493 Treatment of Non-Life-Threatening Conditions. 1995.

附录 1 名词解释

I类错误 (Type I Error): 指原假设 (或称无效假设) 正确但检验结果拒绝了原假设的错误, 相当于把实际上无效的药物经统计推断得出有效结论的错误。其概率需控制在某一水平, 该水平称为检验水准, 或称显著性水准, 用 α 表示。

II类错误 (Type II Error): 指原假设不正确, 但检验结果未能拒绝原假设的错误, 相当于把实际上有效的药物经统计推断得出无效结论的错误。

名义检验水准 (Nominal Level): 对于多重检验中某一假设检验的检验水准称之为名义检验水准, 又称局部检验水准, 用 α_i 表示。

总I类错误率 (Familywise Error Rate, FWER): 是指在同一临床试验所关注的多个假设检验中, 至少一个真的原假设被拒绝的概率。其应控制在合理水平。

多重性问题 (Multiplicity Issues): 指在一项完整的临床试验中, 需要经过不止一次统计推断 (多重检验) 对研究结论做出决策的相关问题。

估计目标 (Estimand): 对治疗效应的精确描述, 反映了针对临床试验目的提出的临床问题。它在群体水平上汇总比较相同患者在不同治疗条件下的结局。

伴发事件 (Intercurrent Event): 治疗开始后发生的事件, 可影响与临床问题相关的观测结果的解释或存在。在描述相关临床问题时, 需解决伴发事件, 以便准确定义需要估计的治疗效应。

预期效应/差异 (Treatment Effects of Interest, Treatment Difference to

515 **be Detected**): 研究旨在有一定检验效能去发现的关于分析指标的组间差异大小。

516 **样本量重新估计 (Sample Size Re-estimation)**: 是指依据预先设定的期中
517 分析计划, 利用累积的试验数据重新计算样本量, 以保证最终的统计检验能达
518 到预先设定的目标或修改后的目标, 并同时能够控制I类错误率。

519 **真实世界研究 (Real-World Research/Study, RWR/RWS)**: 指针对预设
520 的临床问题, 在真实世界环境下收集与研究对象健康状况和/或诊疗及保健有关
521 的数据 (真实世界数据) 或基于这些数据衍生的汇总数据, 通过分析, 获得药
522 物的使用情况及潜在获益-风险的临床证据 (真实世界证据) 的研究过程。

中文	英文
准确性	Accuracy
条件检验效能	Conditional Power
数据监查委员会	Data Monitoring Committee, DMC
效应量	Effect Size
有效样本量	Effective sample size, ESS
估计目标	Estimand
总 I 类错误率	Familywise Error Rate, FWER
风险率	Hazard Rate
完整性	Integrity
伴发事件	Intercurrent Event
期中分析	Interim Analysis
群内相关性	Intraclass correlation
名义检验水准	Nominal Level
最小临床意义差别	Minimum Clinically Important Difference
多重性	Multiplicity
试验成功率	Probability of Success
等比例风险	Proportional Hazards
检验效能	Power
真实世界研究	Real World Research/Study, RWR/RWS
可靠性	Reliability
检验水准	Significance Level
样本量调整	Sample Size Adjustment

中文	英文
样本量重新估计	Sample Size Re-estimation
敏感性计算	Sensitivity calculations
统计分析计划	Statistical Analysis Plan, SAP
预期效应/差异	Treatment Effects of Interest, Treatment Difference to be Detected
时间-事件数据	Time-to-event data
I 类错误	Type I Error
II 类错误	Type II Error
合理性	Validity

524

525

国际人用药品注册技术要求协调会

ICH 协调指导原则

电子结构化协调的临床方案

M11

草案

年 月 日采纳

在 ICH 进程的第 2 阶段，ICH 大会按照国家或地区程序将相应 ICH 专家工作组同意的共识草案文本或指导原则提交给 ICH 区域的监管机构，以进行内部和外部征求意见。

M11

文件历史

编码	历史	日期
M11	在第 2 阶段中获得 ICH 大会成员批准，并且公开征求意见（文件日期年/月/日）	年/月/日

法律声明： 本文件受版权保护，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进行改编、修改或翻译，必须采取合理措施来清晰地标识、界定或以其他方式标记对本文件做了改变。应避免对本文件的改编、修改或翻译由 ICH 认可或发起的任何误导。

本文件根据现有内容提供，不作任何保证。ICH 或本文作者在任何情况下均不对使用本文件产生的索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，对第三方拥有版权的文件需获得版权所有人的复制许可。

ICH 协调指导原则

临床方案的结构和内容

M11

ICH 共识指导原则

目录

1. 前言

1.1 背景

1.2 目的

1.3 范围

2. 一般设计原则

2.1 电子结构化协调的临床方案-模板

2.2 电子结构化协调的临床方案-技术规范

3. 模板惯例和说明

1. 前言

1.1 背景

临床方案对人体实施和分析药品临床试验的指导过程和程序进行了描述。迄今为止，尚未制定国际通用的临床方案格式和内容的协调标准，以便申办方之间保持一致和方案信息的电子交换。

申办方之间在格式和核心内容上存在差异，导致检索、审查和评估临床试验方案的效率低下且存在困难。使用临床试验方案模板有助于申办方或申办方-研究者制定完整、无歧义、组织有序且符合 ICH 其他指导原则中规定的质量源于设计原则的方案。方案模板通过在不同临床试验方案中的相同位置传达一致信息，旨在为各方提供价值，包括申办方、研究者、临床研究中心人员、试验参与者、伦理委员会和监管机构。

提供业务要求和通用结构化方案内容组件的技术规范以及用于电子交换的开放的通用标准使得可互操作的电子工具得以开发，以促进方案的交换、审查和执行。

1.2 目的

本指导原则的目的是描述用于制定单独相关文件（ICH 地区所有监管机构可接受的 ICH M11 电子结构化协调的临床方案模板[模板]和技术规范）的一般方案设计原则和方法。模板提供了方案的格式和结构，包括目录、通用标题和内容。技术规范提供了使方案

内容能够进行互操作电子交换的一致性、基数和其他技术属性。

与本模板和技术规范的一致性应确保以监管机构可接受的协调数据交换格式提供方案。模板和技术规范具有内置灵活性，并且为版本化文件。随着临床方案要求的发展和技术的进步，可能会根据变更控制程序对其进行修订。

1.3 范围

本指导原则所支持的模板和技术规范文件旨在帮助利益相关方（使用和交换方案信息的人员，包括参与制定、修订、审查、实施和结束临床试验的申办方、研究者、机构审查委员会/伦理委员会和监管机构）。模板和技术规范适用于临床研究的所有阶段和治疗领域的药物干预性临床试验。干预性试验可能包括但不限于人体药理学研究、探索性研究、确证性研究和批准后研究（参见 ICH E8(R1)临床研究的一般考虑）。本指导原则中的术语“药品”和方案模板中的“试验干预”是指任何治疗、预防或诊断制剂，包括药品、生物制品、疫苗、细胞或基因治疗产品（如适用），以及作为药品注册的药物-器械组合产品。

本指导原则、模板或技术规范均未规定与方案制定和维护相关的过程。其不会取代或否定确立方案内容要求的其他指导原则。其既未对开发设计良好的试验提供指导，也未对精心设计的最终方案进行描述。相反，正如其他现行指导原则所反映的那样，M11 指导原则、模板和技术规范确立了内容放置的通用说明，同时也确立了内容可互操作电子交换的技术属性。

2. 一般设计原则

2.1 电子结构化协调的临床方案-模板

该模板的设计基于支持协调标准方案的一般原则，以改进在临床试验的制定、修订、审查、实施和结束期间以及方案信息交换期间的一致性和效率。具体而言，原则包括：

- **构建通用核心内容**-模板设计代表任何药品临床试验的核心信息集。
- **满足利益相关方的需求**-模板的结构和内容可为存在关联的利益相关方提供了一个框架，以制定、审查和使用方案，其中包括统一的目录、通用章节标题和内容以及通用术语，具有一致性和明确性。
- **定义电子交换的内容**-方案内容可以利用当前（例如，电子通用技术文档）和其他未来技术在各方（包括申办方和监管机构）之间进行电子交换。
- **内容重复使用设计**-临床方案是丰富的信息来源，可以作为临床试验管理和审查过程的一部分重复使用，除此之外还有多种用处：例如，在临床试验注册处公布以提高临床试验的透明度，还可用于标准化临床试验数据采集。
- **保持灵活性**-模板包括建议和可选文本和数据字段，以保持灵活性。保留高级标题结构，而低级部分可以根据需要添加、删除或修改。

模板应与其他与临床试验实施相关的 ICH 指导原则联合使用。

2.2 电子结构化协调的临床方案-技术规范

技术规范包括对结构化内容组件（例如，特定的数据字段和基于文本的内容块）的详细描述，以及在模板中确定的其他定义属性和业务规则。

技术规范基于以下设计原则：

- 改进通用结构化核心内容
- 定义电子交换的内容规范
- 基于规范开发数据模型
- 重点关注相关内容的使用和重复使用
- 使用开放的通用信息交换标准
- 保持技术创新和特定区域使用的灵活性

3. 模板惯例和设计

显然，模板必须使最终方案能够满足不同受众的需求，包括研究者、研究中心工作人员、监管审查者和申办方人员。为了促进高效和准确的执行，主要考虑了研究者和研究中心工作人员的需求。因此，

- 模板在设计时将最重要的执行信息（例如概要、示意图、研究时间表）置于前面。
- 模板通过主体/附录框架进行组织，期中试验特定信息在主体中，而参考资料和更多的一般（非试验特定）信息则在附录中。采用这种组织结构仅仅是因此其在执行过程中具有实用性

- 附录中的内容与正文中的内容具有同等的重要性和严谨性。
- 尽可能删除不必要的重复。



国际人用药品注册技术协调会

ICH协调指导原则

在特定的上市前后期或上市后临床试验中

选择性收集安全性数据

E19

最终版

2022年9月27日通过

本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定, 并根据 ICH 流程提交征求监管机构的意见。在 ICH 流程的第 4 阶段, 推荐 ICH 地

区监管机构采纳最终版本。

文件历史

编码	历史	日期
E19	在第2阶段通过ICH组委会成员批准, 并公开征询公众意见 (文件日期: 2019年2月28日)。	2019年4月3日
E19	由 ICH 大会监管成员在第 4 阶段批准通过, 包括题目由《安全性数据收集的优化》修改为《在特定的上市前后期或上市后临床试验中选择性收集安全性数据》。	2022年9月27日

法律声明: 本文件受版权保护, 在始终承认ICH版权的前提下, 除ICH标识外, 可在公共许可的前提下使用、复制、引用、改编、修改、翻译或传播。如需要对本文件进行改编、修改或翻译, 必须采取合理的措施, 明确注明或以其他方式标注对原文或基于原文进行的更

改。应避免任何暗示ICH授权或支持对本文件的改编、修改或翻译行为。

本文件按现有内容提供，不做任何形式的保证。ICH或本文件的作者在任何情况下均不对使用本文件产生的任何索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，对于版权属于第三方的文件，必须获得版权所有人的复制许可。

1	
2	ICH协调指导原则
3	在特定的上市前后期或上市后临床试验中选择性收集安全
4	性数据
5	E19
6	ICH协调指导原则

1 引言

1.1 目的

本指导原则旨在提供关于选择性收集安全性数据的国际协调指南，可用于特定的上市前后期或上市后临床试验。选择性收集安全性数据是指在充分考虑了证明这种方法合理的因素后，减少临床试验中某些类型数据的收集。通过调整安全性数据收集的方法，简化数据收集，可能会更高效地开展临床试验。这将有助于开展有大量受试者和长期随访的大规模的有效性和安全性临床试验。

在考虑使用选择性安全性数据收集的所有情况下，每个试验受试者的权益都应得到保障。

1.2 背景

可靠的安全性数据库是描述药物¹安全性特征的基础。

随着安全性数据的不断积累，关于医药产品安全性特征的知识

¹在本指导原则中，术语“试验药物”应视为“药品”和“医药产品”的同义词，同时包括人用药品和生物制品。

也在不断发展。在整个医药产品开发过程中，申办者收集大量安全性相关数据，其中可能包括生命体征和其他体格检查数据、实验室数据和所有不良事件。在特定的III期或上市后临床试验中，如果已充分了解并记录了药物的安全性特征，全面收集安全性数据所能补充提供的具有临床意义的信息有限。在这种情况下，采用更具选择性的方法来收集安全性数据可能就足够了。

监管机构、申办者和研究者在促进临床试验开展方面有着共同的关注，这些临床试验可以产生重要的、新的医学知识并促进公共卫生。随着临床试验的复杂性和规模的不断增加，人们认识到统一的方法不再适用于所有的临床试验。在某些情况下，可接受采用选择性方法（即按风险比例）收集安全性数据。

本文件描述了在适当情况下，经监管机构同意（见第2.7节），可以减少上市前后期和上市后的临床试验中安全性数据的收集，例如长期结局试验。

申办者和研究者需要确保使用选择性安全性数据收集的方法不会影响常规患者护理（见第2.1节）。

1.3 范围

本指导原则主要用于干预性临床试验的安全性数据收集（主要在上市后情景中）。在某些情况下，可考虑在上市前情景中使用。

上市前情景

在上市前情景中，通常需要全面收集安全性数据，以阐明不良事件的频率、严重程度、严重性和剂量效应，包括亚组之间的潜在差异，例如人口统计学、病史和/或合并治疗。在极少数情况下，当从已完成的临床试验中获得足够的安全性数据时，在III期试验中可以选择性收集安全性数据。

上市后情景

一旦药物获得批准，全面收集所有安全性数据所能补充提供的具有临床意义的信息有限。在这种情况下，只要试验目的和受试者的权益不受影响，可以采用更具选择性的方法收集安全性数据。

本指导原则不适用于基因治疗或罕见病临床试验。由于此类试验的预期受试者数量有限，因此有必要收集每个受试者全面的安全性数据。

按照本指导原则选择性收集安全性数据不会改变当地/区域的安全性报告要求。

2 一般原则

2.1 确保临床试验受试者的安全

临床试验中安全性监测有两个目的：1) 保护受试者个体的安全
和健康；以及2) 获得用于评估试验药物风险特征的安全性信息。

本指导原则中描述的选择性安全性数据收集方法是指研究者在
病例报告表中记录某些数据（见第2.5节），以及将其报告给申办者
以进行后续评价并提交给监管机构。重要的是，这种方法不影响研
究者作为医务人员监测受试者并确保根据现行标准治疗对其进行治
疗的责任。具体而言，选择性安全性数据收集不影响受试者个体的
监测和临床治疗，或病历中不良事件的记录。此外，选择性安全性
数据收集并不免除医务人员的其他报告义务，例如根据当地/区域要
求进行安全性报告。

示例：一种安全性数据已得到充分描述的药物，其中低血糖是
已知的药物不良反应，说明书中建议进行常规血糖监测。在使用选
择性安全性数据收集的临床试验中，血糖的监测方式应与临床实践
中的监测方式相同；但是，如果方案中未规定且与严重不良事件无

101 关，则无需将数据记录在病例报告表（CRF）中或向申办者报告。
102 然而，如果方案中有所规定（例如作为特别关注的不良事件（AESI））、
103 认为具有临床相关性或与严重不良事件相关，应将血糖水平和低血
104 糖记录在CRF中。

105 2.2 有助于得出药物安全性特征已充分描述以证明选择性 106 安全性数据收集合理结论的因素

107 下面列出的因素有助于得出以下结论：药物的安全性特征已充
108 分描述，可以证明在拟定临床试验中选择性收集安全性数据是合理
109 的。这些因素中任何一个的存在与否都不是决定性的；但是，适用
110 因素的数量越多，对选择性安全性数据收集的支持就越强。

111 监管状态

112 1.产品的监管状态，即该药物是否已获得监管机构的上市许可。

113 作用机制因素

114 2.了解药物的作用机制、脱靶效应的特征（通过目标靶点以外
115 的靶点介导的不良反应，例如：盐皮质激素和男性乳房发育症；米
116 诺地尔和多毛症）。

3.对于相同药理学类别药物的安全性特征的了解，例如，对于某个成熟的药理学类别药物的成员而言，对选择性安全性数据收集的支持强于作为其类别中的唯一成员。

临床安全性数据库

4.用于描述药物安全性的受试者的暴露量。一般而言，数量越多，既往安全性描述的可信度越高。²

5.在不同的使用全面安全性数据收集的临床试验中，安全性特征的一致性。

6.既往临床试验中用于描述药物安全性特征的安全性监测的强度。例如，监测的安全性数据的数量和类型（例如：实验室测量值、生命体征）、评估的全面性以及监测的频率和持续时间可能很重要。计划的临床试验与既往试验的相似性

7.拟开展临床试验的计划给药剂量和给药频率。一般而言，药物的计划给药剂量或给药频率不应超过既往用于描述药物安全性特征的临床试验中研究的剂量或给药频率。

8.暴露的持续时间。既往临床试验中的暴露持续时间应足以支

²一般而言，暴露于试验用药的患者数量应远超过ICH E1中的数字。

133 持拟定试验的持续时间。

134 9.制剂（例如：剂型、原料药、辅料）和给药途径的可比性。

135 拟开展临床试验的制剂和给药途径应与既往用于描述安全性特征的
136 试验中的制剂和给药途径是类似的。

137 10.既往临床试验中的人群与计划试验中的人群在重要人口统
138 计学特征、并发和既往疾病、合并治疗和其他因素（例如：细胞色
139 素P450（CYP）表型）方面的相似性。如果拟研究人群比用于描述
140 安全性特征的临床试验中纳入的人群更易发生药物不良反应，例如，
141 年老或年幼的受试者、有肾或肝损伤或与更高心血管风险相关因素
142 的受试者，则选择性安全性数据收集不可行。

143 临床药理学

144 11.药物-药物相互作用已得到充分描述。

145 12.药物代谢和排泄已得到充分描述和理解。

146 非临床数据

147 13.非临床毒理学数据已得到充分描述。

148 上市后数据

149 14.上市后安全性数据的数量和质量。数据的充分性与多个因素

150 相关，例如：上市持续时间、暴露的受试者数量、数据收集方法。

151 2.3 基线数据

152 使用选择性安全性数据收集方法不会改变由临床试验目的确定
153 的基线数据收集的考量。基线数据对于确保预期的受试者有资格入
154 组试验而言至关重要。此外，需要基线数据来评估基于人口统计学、
155 基线疾病特征、并发和既往疾病以及合并治疗等亚组的有效性和安
156 全性。

157 2.4 通常应该收集的数据

158 根据ICH E2A（临床安全性数据管理：快速报告的定义和标准）
159 和ICH E6（药物临床试验质量管理规范），不良事件可以是与药物
160 使用存在时间关联的任何不利和与用药目的无关的体征（包括异常
161 的实验室检查结果）、症状或疾病，无论是否与药物有因果关系。

162 以下列表包括通常应该收集的数据，但并非全部：

- 163 1. 严重不良事件（见ICH E2A、ICH E6）
- 164 2. 重要医学事件（见ICH E2A）

3. 用药错误/用药过量（有意或无意）
4. 导致研究药物停用的不良事件（见ICH E3）
5. 妊娠期和哺乳期的暴露和结局
6. 方案中确定的对安全性评价至关重要的特别关注的不良事件，包括实验室检查异常，（见ICH E6、ICH E2F（研发期间安全性更新报告）、CIOMS VI）。

如果区域或当地法规允许/批准，并在临床试验方案中有充分的理由支持，可以考虑在这些地区选择性收集以上列出的部分数据。

被视为有效性或安全性终点的严重不良事件，如果无需揭盲和快速报告（见ICH E2A），则应事先与监管机构达成一致，并在临床试验方案中进行描述。应通过申办者建立的独立数据监查委员会（IDMC）定期收集和监测这些信息（见ICH E6）。

2.5 可能适用于选择性收集的数据

当选择性安全性数据收集合理时，限制特定数据的收集是可接受的（同时符合第2.1节，确保受试者的安全）：

1. 非严重不良事件可能无需收集，或者可以减少收集频率。

2. 各种类型的实验室监测（例如：血清生化、血液学）、心电图和影像学检查可能没有必要进行，或者可以减少监测频率。

3. 体格检查和生命体征数据可能无需收集，或者可以减少收集频率。

4. 基线时已记录的合并用药，合并治疗的变化（例如：剂量变化、增加治疗、停止治疗）可能无需收集

然而，如果根据研究方案需要收集第2.4节中列出的任何事件，申办者可能还需收集相关信息（例如：医疗记录、实验室数据），以确定此类事件发生时的特征，包括任何随访信息。

2.6 选择性安全性数据收集的获益-风险考量

应当认识到，非严重不良事件对药物获益-风险特征的贡献可能因适应症和患者特征（例如：年龄、心血管风险因素）而异。在受患者人群间的可比性和选择性安全性数据收集的适用性时，应考虑这些因素。具体而言，当药物的安全性特征在严重疾病（例如：晚期肿瘤、心力衰竭）的患者人群中得到充分描述时，可能仍需要在病情较轻（例如：偏头痛、高血压）的患者人群中进行全面的安

197 全性数据收集，以确保后一患者人群的获益大于风险。

198 2.7 尽早咨询监管机构

199 开展临床试验必须符合当地和区域法律和监管要求。申办者考
200 虑进行选择安全性数据收集时应事先与监管机构达成一致。考虑
201 因素包括：1) 是否充分描述了药物的安全性特征，以证明选择性安
202 全性数据收集的合理性；2) 计划实施方法的细节（见第3节）。

203 如果认为产品的安全性特征已得到充分描述，并且所有监管机
204 构均同意拟定的选择性安全性数据收集方法，则有可能使用同一个
205 方案进行多区域临床试验。将本指导原则纳入考量的设计良好的多
206 区域临床试验将有助于申办者与多个区域的监管机构达成一致（见
207 ICH E17-多区域临床试验计划与设计的一般原则）。

208 如果申办者或申请人计划在多个区域将临床试验结果用于监管
209 目的，则强烈建议在试验开始前获得来自这些区域的科学建议。

210 2.8 可以考虑选择性安全性数据收集的情况

211 在仔细考虑2.2节列出的因素并确定药物的安全性特征得到充

212 分描述后，选择性安全性数据收集可能适用于下列情况。该列表并
213 不全面；选择性安全性数据收集也可能适用于其他情况。应用选择
214 性安全性数据收集的其他示例和情况见第3节。

215 1.旨在支持获批药物新适应症的临床试验，当两个适应症的人
216 群相似（例如在人口统计学特征、合并症、合并治疗方面），或者
217 当支持获批适应症的试验充分代表了新适应症的患者人群时。示例：

218 a.先前获批用于减少冠状动脉疾病患者心血管事件的抗血栓药
219 物的临床试验，以支持减少外周动脉疾病患者心血管事件的新适应
220 症。

221 b.先前获批用于治疗糖尿病的药物临床试验，以支持治疗心
222 力衰竭的新适应症，其中糖尿病试验中的许多患者同时患有心力衰
223 竭。

224 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
225 中研究其他的终点。示例：

226 a.某个药物开发用于心力衰竭，已完成大型（例如数千个患者）
227 结局试验。如果安全性特征得到了充分描述，则选择性安全性数据
228 收集可能适用于在类似的心力衰竭人群中进行的以证明症状获益的

229 试验，例如：基于6分钟步行试验的身体功能改善、患者报告结局的
230 改善。

231 b.某个药物开已获批用于改善症状或某个经验证的替代终点
232 （例如：血压、糖化血红蛋白（HbA1c）、肌酐清除率）。如果安
233 全性特征已得到充分描述，则选择性安全性数据收集可能适用于旨
234 在证明结局改善的临床试验，例如：在同一患者群体中住院需求、
235 透析需求。

236 3.旨在进一步研究潜在安全问题的安全性试验，重点关注特定
237 数据，例如：视力障碍、肺毒性、认知功能障碍、主要心血管不良
238 事件（MACE）。如果安全性特征已得到充分描述，则选择性安全
239 性数据收集可能是合适的。

240 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
241 已得到充分描述。示例：已向监管机构提交某个药物的上市许可申
242 请。经全面审查后，监管机构确定该药物的安全性特征已得到充分
243 描述；但是，在获得许可前需要进行额外的临床试验，以提供额外
244 的有效性证据。选择性安全性数据收集可能适用于该临床试验。

245 3 选择性安全性数据收集的実施

246 在考虑了第2节中概述的关于何时可能适合减少某些类型的安
247 全性数据收集的一般原则后，多种选择性安全性数据收集的方法可
248 供考虑。这些实施方法在可以减少收集特定类型的数据以及这些数
249 据的监测间隔方面是灵活的。无论选择何种方法，都必须确保患者
250 安全并遵守当地和区域的法律法规。

251 应参照本指导原则（见第4节），仔细计划并在相关临床试验文
252 件（例如：方案、监测计划、统计分析计划）中清晰地描述选择性
253 安全性数据收集方法。鉴于研究者可能不熟悉选择性安全性数据收
254 集，病例报告表的设计应优化，且研究者应接受适当的培训。

255 当呈现安全性结果时，应在适当的文件中描述方法，例如：ICH
256 E2F、ICH E3（临床研究报告的结构和内容）和ICH M4（通用技术
257 文件）。

258 以下实施方法示例并不意味着包含所有内容。

259 3.1 临床试验中所有患者的选择性安全性数据收集

260 对于临床试验中的所有受试者，将在整个试验期间收集2.4节中
261 列出的数据；但是，2.5节中列出的部分或全部数据类型的收集可能

262 是有限的。示例：

263 1.某个安全性特征已充分描述的获批药物。已知该药物通过其
264 作用机制升高转氨酶。拟开展一项临床试验，其中关键目的之一是
265 确定血清转氨酶的最佳监测模式，以避免肝毒性。将在整个临床试
266 验期间收集2.4节中列出的数据，并定期评估血清转氨酶；但是，不
267 会收集2.5节中描述的数据。

268 2.某个安全性特征已充分描述的获批药物，拟开展一项心血管
269 结局临床试验，主要复合终点包括死亡、非致死性心肌梗死和非致
270 死性卒中。这些是需要按照2.4节要求进行收集的严重不良事件，并
271 且可以对其进行裁定；但是，不会收集2.5节中描述的数据。

272 3.2 **特定人群亚组的全面安全性数据收集，以及其他患者** 273 **的选择性安全性数据收集**

274 将针对特定患者人群亚组收集全面的安全性数据，如果认为对
275 于该人群额外信息是重要的；但是，将减少其他患者的安全性数据
276 收集。示例：

277 1.如果既往临床试验中的患者人群中几乎没有65岁以上患者，

278 则在相同或相关适应症的新试验中收集该人群的额外安全性数据可
279 能是有价值的。因此，将收集65岁及以上患者的全面安全性数据，
280 而将减少65岁以下患者的数据收集。

281 2.特定患者亚组可基于其他因素（例如：种族、民族、性别、
282 基线疾病状态、肾/肝损伤、CYP代谢者表型、遗传学、地理位置）
283 进行全面安全性监测，而其他患者选择性收集安全性数据。

284 3.3 临床试验初期进行全面安全性数据收集，以及此后进 285 行选择性数据收集

286 在某些情况下，可以从临床试验开始到某个预定时间段收集全
287 面的安全性数据，此后进行选择性的安全性数据收集。

288 在持续时间较长的临床试验中，通常在试验开始时相当频繁地
289 进行安全性监测，但随着试验的进行，频率会降低。计划的监测频
290 率降低是选择性安全性数据收集的一种变化，其前提是在临床试验
291 早期收集的数据将充分描述非严重不良事件，以及生命体征和实验
292 室异常的重要变化。这一概念可以扩展——具体而言，一旦达到特
293 定的随访持续时间，就可以减少或停止收集某些类型的安全性数据，

294 例如：一旦患者进行了12个月的随访，就可以停止间隔的体格检查
295 和实验室检查。示例：

296 1.某个预防性疫苗的临床试验，在疫苗接种后的预定时间段（例
297 如7天）每天记录征集性体征和症状，并在疫苗接种后约4周收集所
298 有非征集性不良事件，并收集疫苗接种后至少6个月内的严重不良事
299 件和预定的AESIs。¹

300 2.某个在上市前启动并在药物批准时正在进行的心血管结局试
301 验。在批准时，在适应症患者人群中已充分描述药物的安全性。从
302 该时间点起，采用选择性安全性数据的方法可能适用于正在进行的
303 试验。

304 3.拟开展一项旨在预防或延缓重要结局（如痴呆或终末期肾病）
305 的药物有效性临床试验。假设收集足够的终点事件以达到足够的统
306 计学效能需要很多年，一旦经过一段合理的持续时间（例如1年）完
307 成所有患者的全面安全性数据收集后，就可能适合使用选择性安全
308 性数据收集。

309 **3.4 在具有代表性的人群亚组中进行全面安全性数据数**
310 **据，以及其他亚组中进行选择性安全性数据收集**

311 一些有效性临床试验和特定安全性临床试验需要入组数千个受
312 试者，以达到足够的统计学效能。在这些情况下，例如大型临床结
313 局试验，计划入组的受试者数量可能远超过评估非严重不良事件、
314 生命体征变化和实验室检查异常所需的数量。在这种情况下，可仅
315 在具有代表性的受试者亚组中收集全面的安全性数据，并在其他受
316 试者中进行选择性安全性数据收集（见第2.5节）。示例：

317 1.可以在随机选择的研究中心收集全面的数据，可能是每个国
318 家或地理区域一半的研究中心，而减少其他研究中心的安全性数据
319 收集。

320 2.可以在所有研究中心随机选择的患者中收集全面数据，而减
321 少其他患者的安全性数据收集。

322 在使用这些方法时，接受全面安全性监测的患者足以代表整体
323 人群，这一点很重要。因此，应避免选择偏倚，需要确保接受全面
324 数据收集的患者人群具有充分多样性，并应在方案和其他相关试验
325 文件中描述随机选择研究中心或患者的方法。

326 4 选择性安全性数据收集的实际考量

327 申办者考虑进行选择安全性数据收集时应考虑对患者、试验
328 实施、数据分析和解释的影响。应事先与监管机构讨论此类方法和
329 实施计划的可行性，并达成一致。虽然这些方法可以提高效率，但
330 也存在不足。如果从未收集数据，则无法探讨追溯可能出现的一些
331 问题，例如与合并用药、实验室参数、血压等有关的问题。

332 在使用选择性安全性数据收集进行临床试验的过程中可能会出
333 现问题，这将需要加强安全性监测或转为全面安全性数据收集。此
334 类变更可能会给研究中心、方案和数据收集表带来挑战。

335 使用选择性安全性数据收集可能会使数据分析、呈现和总结复
336 杂化。如果在临床试验中统一使用选择性安全性数据收集（即，针
337 对试验中的所有患者；在整个试验期间），则分析很简单；但是，
338 在总结频率时需要描述安全性数据收集方法的细节，以便能够解释
339 结果。相反，如果临床试验中所有患者的安全性数据收集方法不一
340 致，或者在整个试验期间不一致，则不能合并使用全面安全性数据
341 方法获得的数据和使用选择性安全性数据方法收集的数据。应在方
342 案和相关分析计划中描述数据汇总方法。分析和总结应适合收集方
343 法，且结果应明确指出数据汇总的解读受到收集方法的影响。

5 与其他指导原则/法规的关系

5.1 与临床试验实施和临床安全性数据管理相关的其他 ICH指导原则

本指导原则应结合临床试验实施和临床安全性数据管理相关的其他ICH指导原则综合考虑，例如：ICH E2A、ICH E2F、ICH E1（人群暴露程度：评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性）、ICH E3、ICH E6、ICH E8（临床研究的一般考虑）和/或ICH E17。评价通过批准后药物警戒活动生成的信息对所有产品确保其安全使用也很重要，例如：ICH E2E（药物警戒计划）、ICH E2D（上市后安全性数据的管理：快速报告的定义和标准）以及ICH E2C（定期获益-风险评估报告）。

5.2 关注的其他非ICH科学指导文件

考虑到选择性安全性数据收集需要科学论证、相同主题已发布的指南以及安全性数据收集的监管要求，除支持选择性数据收集方法的ICH指导原则列表外，还参考了以下区域和国家科学指导文件

(非详尽列表)：

1. 美国FDA.临床试验申办者指南-临床试验数据监查委员会的建立和运作.2006年3月;
2. 欧洲EC.数据监查委员会指导原则.2005.EMA/CHMP/EWP/5872/03;
3. 美国FDA.关于“确定上市前后期和上市后临床研究所需的安全性数据收集范围”的行业指南. 2016年2月.以及各ICH成员国/地区的其他相关指导原则。
4. 欧洲EC.临床试验中的风险比例方法; 临床试验专家组对实施关于人用药品临床试验的第536/2014号法规 (EU) 的建议; 2017年4月25日

6 术语表

不良事件

指发生在患者或临床研究受试者用药后出现的任何不良医学事件，不一定与药物治疗有因果关系。不良事件可以是一种不利的、与用药目的无关的体征(也包括异常的实验室检查等)、症状或疾病，

375 与药物使用有时间相关性，不考虑是否与药物有因果关系。（参见
376 ICH E2A和ICH E6）。

377 **特别关注的不良事件**

378 对申办者的产品或研究项目特有的在科学和医学上关注的事件
379 （严重或非严重），应采取持续性监测，同时应在研究者和申办者
380 之间建立快速沟通机制。这类事件通常需要进一步研究，以便描述
381 其特征并进行理解。考虑到事件的性质，还应确保试验申办者同其
382 他各方（例如，监管机构）进行快速沟通（根据CIOMS VI；参见ICH
383 E2F）。

384 **重要医学事件**

385 可能不会立即危及生命、死亡或住院，但可能危害患者或可能
386 需要干预以预防严重后果的医学事件；这些事件需要医学判断，符
387 合快速报告规则的类别（参见ICH E2A）。

388 **严重不良事件**

389 在任何剂量下发生的以下任何不良医学事件：

390 - 导致死亡，

391 - 危及生命，

- 392 - 需要住院或者延长住院时间,
- 393 - 导致永久性或显著的残疾/功能丧失,
- 394 或
- 395 - 先天性异常/出生缺陷
- 396 (参见ICH E2A和ICH E6) 。

397 7 参考文献

- 398 1.WHO Expert Committee on Biological Standardization.
- 399 Sixty-seventh report. Geneva. World Health Organization; 2017 (WHO
- 400 technical report series; no.1004); annex 9 - Guidelines on clinical
- 401 evaluation of vaccines: regulatory expectations; p. 503-73.
- 402

附件

药物临床试验机构监督检查要点及判定原则 (试行)

为加强药物临床试验机构（以下简称机构）监督管理，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》《药物临床试验质量管理规范》（GCP）、《药物临床试验机构管理规定》（以下简称《规定》）等，制定本检查要点。

一、适用范围

本检查要点适用于药品监督管理部门组织的机构监督检查，根据检查类型和检查重点，现场检查可适用部分检查要点。

二、检查内容

检查要点共 16 个检查环节、109 个检查项目，分为机构和临床试验专业（以下简称专业）2 个部分，包含对资质条件与备案、运行管理等方面的现场检查内容。检查项目中关键项目共计 9 项（标示为“★★”），主要项目共计 51 项（标示为“★”），一般项目共计 49 项。

三、判定原则

检查发现的缺陷分为严重缺陷、主要缺陷和一般缺陷。一般情况下，关键项目不符合要求判为严重缺陷，主要项目

不符合要求判为主要缺陷，一般项目不符合要求判为一般缺陷；可以综合相应检查要点的重要性、偏离程度以及质量安全风险进行缺陷分级。应当对机构和专业分别作出结论。

（一）现场检查结论的判定原则

1. 未发现严重缺陷和主要缺陷，发现的一般缺陷少于 5 项，经综合研判，所发现缺陷不影响受试者安全和/或试验数据质量或者影响轻微，认为质量管理体系比较健全的，结论为符合要求。

2. 未发现严重缺陷和主要缺陷，发现的一般缺陷多于或等于 5 项，或者未发现严重缺陷，存在主要缺陷，但数量少于或等于 3 项，经综合研判，所发现缺陷可能影响受试者安全和/或试验数据质量，但认为质量管理体系基本健全的，结论为待整改后评定。

3. 属于以下情形之一，经综合研判，所发现缺陷可能严重影响受试者安全和/或试验数据质量，认为质量管理体系不能有效运行或者不符合机构备案基本条件的，结论为不符合要求：

- （1）严重缺陷 1 项及以上；
- （2）未发现严重缺陷，但主要缺陷 3 项以上；
- （3）其他不符合要求的情形。

（二）综合评定结论的判定原则

1. 发现缺陷不影响受试者安全和/或试验数据质量或者影响轻微，认为质量管理体系比较健全的，结论为符合要求。

2.发现缺陷可能严重影响受试者安全和/或试验数据质量,认为质量管理体系不能有效运行或者不符合机构备案基本条件的,结论为不符合要求。

发现缺陷可能影响受试者安全和/或试验数据质量,现场检查结论为“待整改后评定”,整改后仍不能达到符合要求标准的,结论为不符合要求。

四、检查要点内容

详见附表 1 和附表 2。

附表 1

药物临床试验机构监督检查要点 — 机构部分（A 表）

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
条件和备案（A1-A4）			
A1 资质条件	★★A1.1 具有医疗机构执业许可证	查看医疗机构执业许可证	《规定》第 5 条（一）
	★★A1.2 具有二级甲等以上资质（或经过资格认定）	查看医疗机构级别证明或其他文件	《规定》第 5 条（一）
	★A1.3 备案的场地符合所在区域卫生健康主管部门对院区（场地）的相关管理规定	核实备案平台信息与实际地址，是否与执业许可证或其他相关文件一致	《规定》第 5 条（一）
	★A1.4 具有与开展药物临床试验相适应的诊疗技术能力	查看执业许可证、诊疗科目等相关证明性文件	《规定》第 5 条（二）
	★★A1.5 具有急危重症抢救的设备设施、人员与处置能力	现场查看，必要时考核演练	《规定》第 5 条（六）
	★A1.6 具有与开展药物临床试验相适应的医技科室，仪器设备有定期校准，实验室检测项目有室间质评合格证书；委托医学检测的承担机构具备相应资质	现场查看仪器设备、检定证书、校准报告、室间质评证书	《规定》第 5 条（八）
	★★A1.7 设立有负责药物临床试验伦理审查的伦理委员会	查看成立伦理委员会的文件	《规定》第 5 条（九）
	★A1.8 伦理委员会组成、运行、备案管理符合卫生健康主管部门要求，能够独立履行伦理审查职责，人员具备相应能力和工作经验	查看会审签到表、委员履历、审查记录、人员任命、培训记录等其他文件	《规定》第 13 条；GCP 第 13 条（一）、（二）

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
	★A1.9 具有门诊和住院病历系统，保障所采集的源数据可以溯源	现场查看机构 HIS、LIS、PACS 等信息系统，查看系统的稽查轨迹功能	GCP 第 25 条（二）
	A1.10 具有卫生健康主管部门规定的医务人员管理、财务管理等其他条件	现场查看相关文件	《规定》第 5 条（十二）
	★A1.11 承担疫苗临床试验的疾病预防控制机构，其机构为省级以上疾病预防控制中心，不要求 A1.1、A1.2、A1.5、A1.9 条件	现场查看相关文件	《规定》第 5 条
	★★A1.12 配合药品监督管理部门的检查，保证相关人员可直接查阅临床试验原始记录，无正当理由不得拒绝或不配合检查	查看检查记录，面谈相关人员	GCP 第 16 条（五）、第 25 条（七）
A2 组织管理部门	★A2.1 具有承担药物临床试验管理的组织管理部门，设置机构负责人、组织管理部门负责人，配备试验药品管理、资料管理、质量管理等岗位，有职责分工，有人员任命或授权证明性文件	查看组织结构图和人员职责等管理文件	《规定》第 5 条（七）；GCP 第 16 条（六）
	A2.2 机构负责人不兼任伦理委员会主任委员	查看伦理委员会委员任命文件	《规定》第 13 条
	★A2.3 组织管理部门的人员数量和机构的规模相适应，人员具有相关教育背景，学历、业务能力满足各自的岗位职责要求，有充足的时间保障临床试验的实施和日常管理	查看人员简历等文件，面谈相关人员	《规定》第 5 条（七）；GCP 第 16 条（六）

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
	★A2.4 机构负责人、组织管理部门负责人及其他管理人员经过 GCP 及相关法规、岗位职责、管理制度及标准操作规程（SOP）和临床试验知识培训，考核合格后上岗	查看培训考核记录	GCP 第 16 条（六）
	★A2.5 具有与药物临床试验相适应的独立的办公工作场所，以及必要的设备设施	现场查看场所及设备设施	《规定》第 5 条（三）
	★A2.6 具有与药物临床试验相适应的独立的临床试验用药房及相关设备设施，满足试验用药品储存条件	现场查看场所及设备设施	《规定》第 5 条（三）
	★A2.7 具有与药物临床试验相适应的独立的资料室及相关设备设施，具备防止光线直接照射、防水、防火等条件	现场查看场所及设备设施	《规定》第 5 条（三）条；GCP 第 79 条
A3 备案管理	★★A3.1 已在“药物临床试验机构备案管理信息平台”（以下简称备案平台）完成登记备案，无隐瞒真实情况、存在重大遗漏、提供误导性或者虚假信息或者采取其他欺骗手段取得备案的情况。备案完成后方可开展临床试验。	现场检查实际情况并核实备案平台	《规定》第 3、6、8、9 条
	A3.2 备案前自行或者聘请第三方对本临床试验机构及专业的技术水平、设施条件及特点进行评估	查看评估报告与实际情况	《规定》第 7 条
	A3.3 机构名称、机构地址、机构级别、机构负责人员、伦理委员会和研究者等备案信息发生变化时，于 5 个工作日内在备案平台中按要求填写并提交变更情况	查看实际情况与备案变更信息	《规定》第 10 条

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
	★A3.4 机构于每年1月31日前在备案平台填报上一年度开展药物临床试验工作总结报告	查看备案平台中的相关信息	《规定》第16条
	A3.5 机构接到境外药品监督管理部门检查药物临床试验要求的,在接受检查前将相关信息录入机构备案平台,并在接到检查结果后5个工作日内将检查结果信息录入备案平台	根据接受境外检查情况核对备案系统	《规定》第17条
A4 文件体系	★A4.1 建立能够满足开展药物临床试验需要的文件体系,制定药物临床试验管理制度、SOP等相关文件	查看管理制度、SOP相关文件和执行情况	《规定》第5条(十); GCP第16条(六)
	★A4.2 具有防范和处理药物临床试验中突发事件的管理机制与措施	查看机构应急预案和执行情况	《规定》第5条(十一)
	A4.3 管理制度和SOP内容与现行法律法规相符,及时更新完善	查看相关管理制度和SOP	《规定》第5条(十); GCP第16条(六)
	A4.4 管理制度和SOP的起草、审核、批准、生效、修订、废止等符合机构相关管理制度及SOP的要求	查看相关管理制度和SOP	《规定》第5条(十); GCP第16条(六)
	★A4.5 伦理委员会具有章程、相关管理制度和SOP,管理制度和SOP的起草、审核、批准、生效、修订、废止等符合伦理委员会相关管理制度及SOP的要求	查看相应的章程、管理制度、SOP及其制修订情况	《规定》第13条; GCP第13条(三)
	★A4.6 机构建立管理制度及工作程序,确保被授权的个人或单位(如临床研究协调员或委托检测单位等)具备相应资质,所执行临床试验相关职责和功能符合法规要求	查看管理制度和SOP,人员资质证明、档案,授权分工表	《规定》第5条(四)、(十); GCP第17条(四)

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
运行管理 (A5-A8)			
A5 立项管理	★A5.1 对药物临床试验进行立项管理，有立项管理制度，确保研究者及其团队同期承担临床试验项目数或者入组受试者例数受到合理控制，有足够的时间和资源实施临床试验	查看立项管理制度	《规定》第12条；GCP第17条
	★A5.2 建有立项管理清单，保存有每个项目的立项申请表和相关资料	查看项目清单、立项申请表及相关项目资料	《规定》第12条；GCP第17条
	A5.3 对立项资料的合规性和完整性进行审查，评估本机构相关专业和研究者的条件 and 能力是否满足要求，保存有审查记录	查看立项审查文件	《规定》第12条；GCP第17条
	A5.4 组织管理部门采取措施掌握各项临床试验的进展	查看相关文件	《规定》第12条；GCP第17条
	★A5.5 与申办者签署临床试验合同，合同中明确各方职责，条款清晰完整，试验经费合理	查看临床试验合同	GCP第40条
	A5.6 在临床试验期间，接收并保存安全性信息、研究者变更申请等资料，必要时进行审查	查看接收和审议相关资料情况	GCP第16、47条
	A5.7 采取必要措施，协调解决临床试验的有关问题，保证各项临床试验在本机构顺利实施	面谈相关人员，查看相应工作程序及采取措施的文件记录	GCP第16、17条
	A5.8 在临床试验结束后，审核研究者递交的结题报告或本中心试验小结	查看结题报告或本中心试验小结的审查记录，结题报告或本中心试验小结内容完整	《规定》第12条；GCP第28条

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
A6 试验用药品管理	★A6.1 机构建立试验用药品验收和退回制度，保证试验用药品的数量、检验报告、效期、贮存和运输条件等符合试验方案要求；指派专人管理试验用药品，保存有药品出入库登记	查看相应制度文件，查看药品接收和退回文件；查看人员任命文件、试验用药品出入库记录	《规定》第12条；GCP第21条（一）
	A6.2 试验用药品保存有分发、回收、退还等管理记录，记录中包含日期、数量、批号/序列号、有效期、分配编码、每位受试者使用数量和剂量、相关人员签名等信息	查看药房的药品分发、回收、退还记录等	《规定》第12条；GCP第21条（二）
	★A6.3 试验用药品凭处方/医嘱或同等效力的其他文件发放。处方/医嘱由有处方权的研究医生开具，需标明试验用药品名称、剂量、规格、用法、用量等	查看处方/医嘱或同等效力的其他文件	《规定》第12条；GCP第21条（二）
	A6.4 试验用药品贮存条件符合试验方案要求，贮存温湿度（如适用）记录完整，生物等效性试验用药品留样至少保存至药品上市后2年	查看试验用药品管理制度、SOP、记录等	《规定》第12条；GCP第21条（三）、（五）
	A6.5 特殊药品的贮存、保管和使用符合相关规定	查看特殊药品的管理记录	《规定》第12条；GCP第21条
A7 资料管理	★A7.1 指派专人管理试验文档资料，保存有资料调阅和归还记录	查看纸质和电子资料的管理记录等	《规定》第12条；GCP第25条（四）、第79条

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
	★A7.2 文档资料的保存符合“临床试验必备文件”和药品监督管理部门的相关要求,用于申请药品注册的临床试验,必备文件至少保存至试验药物被批准上市后5年;未用于申请药品注册的临床试验,必备文件至少保存至临床试验终止后5年	查看试验文档资料保存情况	《规定》第12条; GCP第25条(四)、第80条
	A7.3 用于保存临床试验资料的介质保存完整和可读取	查看保存介质的完整性和可读取性	GCP第79条
A8 质量管理	A8.1 具有本机构培训计划,按计划开展培训,保存有培训记录	查看培训计划、培训及考核记录	《规定》第12条; GCP第16条
	A8.2 对临床试验实施质量管理,制定质量管理计划	查看相关管理制度、SOP、检查记录等	《规定》第12条; GCP第17条(六)
	★A8.3 保存有质量管理过程记录,以及研究人员的反馈和整改情况记录	查看相关记录	《规定》第12条; GCP第17条(六)
	A8.4 配合申办者或CRO组织的监查和稽查(如有),保证相关人员可直接查阅临床试验原始记录;保存有监查记录和稽查(如有)证明文件	查看监查、稽查(如有)记录,沟通记录等证明文件	GCP第16条(五)、第25条(七)
	A8.5 针对检查发现的问题及时进行原因分析,采取纠正和预防措施,必要时进行跟踪审查	查看检查报告及其他相关记录,是否包含纠正和预防措施等	《规定》第12条; GCP第17条(六)
	A8.6 组织管理部门定期向机构负责人汇报本机构临床试验工作情况及发现问题	查看相关文件	《规定》第12条

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
伦理委员会 (A9)			
A9 伦理委员会	★A9.1 审查试验方案及相关试验文件的科学性和伦理合理性, 审查研究者的资质, 保护受试者特别是弱势受试者的权益和安全	查看伦理审查记录	《规定》第13条; GCP第12条(一)至(十)
	★A9.2 审查临床试验实施中为消除对受试者紧急危害的试验方案的偏离或者修改、增加受试者风险或者显著影响临床试验实施的改变	查看方案偏离或修改等的审查记录	《规定》第13条; GCP第12条(十一)
	★A9.3 对严重不良事件、可疑且非预期严重不良反应及可能影响受试者安全的其他信息的审查符合 GCP 及卫生健康主管部门的要求	查看伦理委员会关于严重不良事件、可疑且非预期严重不良反应和其他安全性信息审查的 SOP 及相关审查记录	《规定》第13条; GCP第12条(十一)
	A9.4 当临床试验未按照相关要求实施或者受试者出现非预期严重损害时, 对暂停或终止该临床试验的必要性进行审查	查看相关的审查记录	《规定》第13条; GCP第12条(十二)
	A9.5 对正在实施的临床试验定期跟踪审查	查看跟踪审查记录	《规定》第13条; GCP第12条(十三)
	A9.6 受理并处理受试者的相关诉求	查看相关处理记录	《规定》第13条; GCP第12条(十四)
	A9.7 伦理审查有书面记录, 审查记录注明会议时间及讨论内容, 审查意见形成书面文件	查看会议记录、批件等	《规定》第13条; GCP第13条(三)、(四)

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
	A9.8 会议审查意见的投票委员独立于被审查临床试验项目,参与会议的审查和讨论,表决票及审查结论与伦理审查批件一致	查看会议记录、表决票和批件	《规定》第13条; GCP第13条(四)、(五)
	A9.9 伦理委员会明确规定伦理审查时限	查看伦理审查相关 SOP	《规定》第13条
	★A9.10 伦理委员会保留伦理审查的全部记录,包括伦理审查的书面记录、委员信息、递交的文件、会议记录和相关往来记录等。所有记录至少保存至临床试验结束后5年	查看伦理审查记录	《规定》第13条; GCP第15条

注: 1. 机构现场检查内容包括 9 个检查环节、62 个检查项目, 其中关键项目 6 项, 主要项目 29 项, 一般项目 27 项。对于新备案且未承担药物临床试验的机构进行监督检查, 检查内容包括 30 个检查项目 (不涉及 A5-A9), 其中关键项目 6 项, 主要项目 17 项, 一般项目 7 项。

2. 本表中所指的研究者为主要研究者。

附表 2

药物临床试验机构监督检查要点

— 专业部分（B 表）

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
条件和备案（B1-B3）			
B1 资质条件	★★B1.1 专业已在备案平台完成登记备案，无隐瞒真实情况、存在重大遗漏、提供误导性或者虚假信息或者采取其他欺骗手段取得备案的情况；备案完成后方可开展临床试验	查看备案平台信息	《规定》第 5 条
	★★B1.2 备案的专业场地符合所在区域卫生健康主管部门对院区（场地）的相关管理规定	核实备案平台信息与实际地址，是否与执业许可证或其他相关文件一致	《规定》第 5 条（一）
	★B1.3 开展以患者为受试者的药物临床试验的专业与医疗机构执业许可的诊疗科目相一致；开展健康受试者的药物 I 期临床试验、生物等效性试验的专业为 I 期临床试验研究室专业	查看医疗机构执业许可证	《规定》第 5 条（一）
	B1.4 专业具有与承担药物临床试验相适应的床位数、门急诊量	检查科室现场，与备案平台核对	《规定》第 5 条（五）
	★B1.5 具有必要的抢救设备设施和急救药品，保证受试者可迅速得到救治或转诊	现场检查抢救条件、急救药品等	《规定》第 5 条（六）
	★B1.6 具有适当的受试者接待场所，能够满足知情同意、随访等需要	现场检查受试者接待场所	GCP 第 7 条
	★B1.7 具有试验用药品储存设备设施及温湿度监控记录（如适用）	现场检查药品储存条件	《规定》第 5 条（三）；GCP 第 21 条

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
	★B1.8 具有专用的试验资料保管设施	现场检查试验资料保存条件	《规定》第5条（三）；GCP 第79条
	B1.9 临床试验相关仪器设备管理由经过培训的专人负责	现场检查人员培训记录	《规定》第5条（三）
	B1.10 仪器设备标识清晰、准确，并按要求进行校准、验证、维护和使用，保留相应记录	现场检查仪器设备标识和相关记录	《规定》第5条（三）
	B1.11 若为首次备案后新增的专业，形成新增专业评估报告，按照备案平台要求填录相关信息及上传评估报告	核对备案平台新增专业评估报告	《规定》第8条
B2 研究人员	★B2.1 专业具有开展临床试验所需要的足够数量的临床医生、护士和其他相关人员（如临床研究协调员等）	检查专业人员组成、查看研究人员简历等	GCP 第17条
	★B2.2 研究人员具有临床试验所需的学历和专业背景，具有相关专业知识、能力、法规等的培训经历，掌握药物临床试验技术与相关法规，能承担药物临床试验	查看研究人员简历、培训记录等，必要时面谈	《规定》第5条（四）、GCP 第16条（一）、（三）
	★★B2.3 研究者具有高级职称，参加过3个以上药物临床试验	查看职称证明及参加药物临床试验的证明材料	《规定》第5条（四）
	B2.4 研究者有权支配参与临床试验的人员，具有使用临床试验所需医疗设施的权限	查看执业资格证书、职称职务证明，面谈研究者	GCP 第17条（三）
	★B2.5 研究医生和研究护士具有在本机构的执业资格，其他研究人员（如临床研究协调员等）与本机构通过合同等方式约定提供服务	查看执业资格证书、聘用合同等	GCP 第16条（一）

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
B3 文件体系	★B3.1 建立能满足临床试验实际工作需要的管理制度和 SOP 等文件体系	查看相关管理制度、SOP 和执行情况	《规定》第 5 条(十); GCP 第 16 条(六)
	★B3.2 具有本专业防范和处理药物临床试验中突发事件和常见严重不良事件等安全性事件的应急预案	查看应急预案和执行情况	《规定》第 5 条(十一)
	B3.3 管理制度和 SOP 具有可操作性且及时更新和完善	查看相关管理制度和 SOP	《规定》第 5 条(十); GCP 第 16 条(六)
	B3.4 管理制度和 SOP 的起草、审核、批准、生效、修订、废止等符合机构/专业相关管理制度及 SOP 的要求	查看相关管理制度和 SOP	《规定》第 5 条(十); GCP 第 16 条(六)
运行管理 (B4-B7)			
B4 项目运行管理	★B4.1 研究者在临床试验约定的期限内保证有足够的时间实施和完成临床试验, 能监管研究人员执行方案并采取措​​施实施管理	查看研究者执业资格证书、项目管理文件, 面谈研究者, 查看该研究者近 3 年开展临床试验的清单, 研究者应当说明其研究团队、时间、资源、质量管理措施等与所开展临床试验的匹配情况(特别是对同期承担试验项目较多, 如超过 30 项的研究者)	GCP 第 17 条(二)

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
	B4.2 研究者全面负责所承担临床试验的运行和质量管理，确保临床试验各环节符合要求	面谈研究者，了解相应措施	GCP 第 11 条（六）、第 17 条（三）、（四）
	B4.3 研究者确保临床试验的实施遵守利益冲突回避原则	查看研究者的无利益冲突声明，其他研究人员如有利益冲突，应提供利益冲突声明	GCP 第 10 条
	★B4.4 研究者授权具备相应资质的人员承担临床试验相关的职责，明确职责权限，所授权的职责符合临床医疗常规和相关法规要求，保存有研究者签署的职责分工授权表，相应人员在授权范围内开展工作	查看临床试验分工授权表	GCP 第 16 条（四）（六）、第 17 条（四）
	B4.5 研究者确保所有参加临床试验的研究人员经过试验方案、试验药物等相关培训，留有培训记录	查看相应培训记录	GCP 第 16 条（二）、第 17 条（四）
	★B4.6 研究者监管所有研究人员执行试验方案；为了消除对受试者的紧急危害，在未获得伦理委员会同意的情况下，研究者修改或者偏离试验方案，应当及时向伦理委员会、申办者报告，并说明理由，必要时报告药品监督管理部门	查看方案偏离报告情况	GCP 第 17 条（五）、第 20 条（三）（四）
	★B4.7 研究者按照相应规定将试验中发生的严重不良事件以及试验方案中规定的、对安全性评价重要的不良事件和实验室异常值等报告给申办者	查看相应报告	GCP 第 26 条

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
	★B4.8 安全性报告中涉及死亡事件的报告，研究者向申办者和伦理委员会提供其他所需要的资料，如尸检报告和最终医学报告	查看死亡事件报告所附的其他相关资料	GCP 第 26 条
	★B4.9 研究者向伦理委员会报告申办者提供的可疑且非预期严重不良反应	查看相应报告	GCP 第 26 条
	B4.10 研究者及时处理组织管理部门、监查和检查发现的问题，确保临床试验各环节符合要求	查看研究者对机构质控、监查、检查发现问题的整改情况	《规定》第 14 条；GCP 第 16 条（五）
	★B4.11 研究者确保试验过程中受试者的权益和安全得到保护	面谈研究者	GCP 第 18、20、23 条
	B4.12 提前终止或者暂停临床试验时，研究者及时通知受试者，并给予受试者适当的治疗和随访，并根据相应规定向机构、伦理委员会、申办者报告	查看相应的记录和报告	GCP 第 27 条
	B4.13 研究者向伦理委员会提交临床试验的年度报告，或者按照伦理委员会的要求提供进展报告	查看递交伦理委员会的文件	GCP 第 28 条
	B4.14 临床试验完成后，研究者向机构和伦理委员会递交结题报告或本中心试验小结	查看递交机构及伦理委员会等相关记录	GCP 第 28 条

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
	★B4.15 研究者掌握研究工作的进展, 定期审查各种临床试验原始记录, 确保记录及时、直接、准确和清楚, 符合相关法规要求; 确保所有临床试验数据是从临床试验的源文件和试验记录中获得的, 并采取措施保证临床试验原始记录和数据的安全、保密、可靠、可溯源, 确保不被损毁、替换和丢失	查看试验的原始记录和数据, 面谈研究者, 查看是否有相应的措施, 原始记录应为受控文件	GCP 第 25 条 (一)、(二)、(五)
	B4.16 研究者确保临床试验记录中的签名和日期准确、完整, 可追溯至数据的产生者或修改者	查看门诊和住院病历等记录和文件, 核实临床试验相关的门诊和住院病历书写及签字者是否为研究医生	GCP 第 25 条 (二)
	★B4.17 纸质记录字迹清晰易读、不易擦除, 修改留痕, 注明原因, 热敏纸打印的化验单及时复印留存	查看相应记录和化验单	GCP 第 25 条 (二)
	★B4.18 计算机化系统经过验证, 其使用有相应培训, 账号使用符合相关法规及 SOP, 不同用户之间不得共享登录账号或者使用通用登录账号	查看计算机化系统验证报告、培训记录, 账号权限设置、管理和分配, 系统中的相应稽查轨迹	GCP 第 25 条 (二)、第 36 条
	★B4.19 医院建有电子病历系统时, 研究人员使用电子病历系统记录受试者的相关医疗信息; 如未使用, 需有适当理由	查看医院 HIS 系统、I 期临床试验电子系统等	GCP 第 25 条 (二)
	B4.20 研究者对病例报告表 (含电子数据采集系统) 中的数据进行确认, 签署姓名和日期	查看病例报告表 (含电子数据采集系统) 中的研究者签署情况	GCP 第 25 条 (三)

检查环节	检查项目	检查方法和内容	检查依据
B5 试验用药品管理	B5.1 专业制定或保存有临床试验用药品清点的 SOP, 指派专人对试验用药品进行清点	查看相应 SOP, 面谈药品管理人员	《规定》第 5 条 (十); GCP 第 21 条 (一)、(二)
	B5.2 对需要配制和特殊处理的临床试验用药品, 制定或保存有相关 SOP, 并遵照执行	查看相关 SOP	《规定》第 5 条 (十)
	B5.3 研究人员告知受试者试验用药品使用、处理、贮存和归还的正确方法, 必要时, 检查受试者是否正确使用试验用药品 (如适用)	面谈相关人员, 查看相应文件	GCP 第 21 条 (四)
	B5.4 研究者对生物等效性试验的试验用药品进行随机抽取留样, 留存抽样记录	查看试验用药品留样和抽样记录	GCP 第 21 条 (五)
	B5.5 特殊药品的贮存、保管和使用符合相关规定	查看特殊药品的相关记录	GCP 第 21 条
B6 生物样本管理	B6.1 指派专人管理生物样本, 生物样本采集、处理、储存、转运等各环节的管理遵守相应的规定并保存记录, 确保生物样本的可追溯性	查看相应记录	GCP 第 37 条 (二)
B7 资料管理	★B7.1 指派专人对在研临床试验项目文件进行管理	查看在研项目资料的管理	GCP 第 25 条(四)、第 79 条

注: 1.专业现场检查内容包括 7 个检查环节和 47 个检查项目, 其中关键项目 3 项、主要项目 22 项、一般项目 22 项。对于新备案且未承担药物临床试验的专业进行监督检查, 检查内容包括 20 个检查项目 (不涉及 B4-B7), 其中关键项目 3 项, 主要项目 10 项, 一般项目 7 项。

2.本表中所指的研究者为主要研究者。

单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性 技术指导原则

2023 年 3 月

一、背景

单臂试验（single arm trial, SAT）是指设计为开放，不设立平行对照组的一种临床试验。在抗肿瘤新药研发中，单臂试验最初常用于传统的细胞毒类抗肿瘤新药早期探索性阶段，通常采用最大耐受剂量（maximum tolerated dose, MTD）作为试验药的剂量选择依据，利用单臂试验对研究人群和给药方案的有效性和安全性进行早期探索，最终通过随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）来确证和评价新药的获益风险比。

然而，对于绝大多数罹患晚期恶性肿瘤的患者，在缺乏有效治疗手段的情况下，生存期较短，急需尽早获得可能有效的治疗机会，可能没有时间等待需要大样本随机对照确证性临床试验结果数据支持上市的新药。因此，在抗肿瘤治疗领域，为了推动新药及早上市，解决患者未满足的临床急需性，从上世纪九十年代初，一些国家的药品监管部门就开始采用依据 SAT 十分突出的有效性结果而予以附条件批准药物上市的监管决策模式。

SAT 的研发策略显著地缩短了新药的上市时间^[1, 2]；特别是近年来，随着医学基础研究的深入和制药科学技术的发展，许多新药在临床研究早期阶段就显现出非常突出的有效性数据，因此，越来越多的研发企业希望采用 SAT 支持抗肿瘤药物的上市申请。

通过 SAT 支持抗肿瘤药物的加速批准，是以患者为核心，以临床价值为导向，适当权衡获益与风险的结果。与公认的金标准——RCT 结果相比，SAT 的结果用于新药获益与风险评估具有一定的不确定性。对于晚期恶性肿瘤患者而言，虽然仍存在未满足的临床需求，但是越来越多创新药的上市，使患者的生存期不断延长，部分瘤种已呈现慢病化特征；一些肿瘤治疗领域已逐步从“无药可治”向“有药可治”、“有药可选”的方向发展。在这种药物研发格局和临床实践变化的趋势下，对单臂临床试验不确定性风险的可接受程度也在逐步变化；因此，通过 SAT 支持批准药物上市时，必须严格其适用条件，确保其治疗获益大于 SAT 自身不确定性所带来的风险，并尽可能扩大获益风险比。

本指导原则旨在阐明当前对 SAT 用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性的科学认识，以期指导企业在完成早期研究后，更好地评估是否适合开展 SAT 作为关键临床研究用以支持后续的上市申请。本指导原则中所讨论的“单臂临床试验”，均指支持药物上市申请的关键性单臂临床试验。

本指导原则适用于抗肿瘤治疗性药物，不涵盖细胞治疗和基因治疗产品。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知；随着科学试验的进展，相关内容将不断完善与更新。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（good clinical practice, GCP）、人用药品技术要求国

际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、单臂临床试验的局限性

SAT 不设立同期对照，而是采用外部对照，如历史对照，即采用其他产品的或过去的研究结果，与试验组进行对照比较。由于历史对照数据等外部对照数据来自不同时期的不同研究，在未设立随机化平行对照的情况下，SAT 在评价时会引入偏倚因素，这导致采用 SAT 结果作为获益风险评估依据时，存在多种不确定性（包括但不限于）：

（1）人群差异

疾病定义和诊断标准可能随着医疗实践的发展而发生变化，因此，SAT 与历史对照数据中患者人群可能存在差异。尤其是随着对疾病认知深入、诊断方法和诊断工具精准度的提升，即使采用相同诊断标准的患者，在疾病状态（包括肿瘤负荷、转移情况、分期、疾病严重程度等）方面也可能存在不同。

SAT 与外部对照数据中，患者人群的入排标准可能不同；同时也无法对影响预后的因素进行分层均衡。就疾病本身而言，不同地区、相同疾病患者的预后可能不同；随着医学发展，抗肿瘤治疗及肿瘤支持治疗水平在不断提高，同一地区、相同疾病但处于不同时期的患者的预后也可能不同。

上述因素均可以造成 SAT 入组人群与外部对照人群的潜在差异。

（2）评估者/评估方法的差异

在临床实践中，有效性评价方法可能发生变化，例如，淋巴瘤治疗的有效性评估方法就经历了 IWG 1999, Cheson 2007 和 Lugano 2014 等多个评估标准的更迭。评估标准的变化和差异可能影响单臂试验结果与历史数据间的可比性。此外，即使采用同样的方法，也可能存在该方法的具体操作细则方面的差异，或者在相同的方法和操作细则之下，由于不同评估者的主观差异而导致结果不可比。

（3）缓解率与生存获益之间相关性的不确定

在 SAT 中，通常采用缓解率（缓解率（如实体瘤中的 objective response rate 即 ORR，或血液肿瘤中的 complete response 即 CR）作为替代终点评估有效性，而很少采用总生存期（overall survival, OS）等反映生存获益的临床终点。

在部分瘤种中，缓解率的升高并不一定与生存获益直接相关或者密切相关；晚期肿瘤患者用药安全性也是影响生存获益的重要因素。例如，药物不良反应可能导致患者过早停止治疗，此时即使该药物的客观缓解率较高，患者也可能由于过早停药而导致肿瘤复发、进展，因此不能达到延长生存的目的。

在恶性肿瘤性疾病中，OS 既是有效性指标，也是反映药

物安全性的指标，因此是有效性与安全性叠加的结果。缓解率是肿瘤对于药物产生应答反应的表现，反映的是药物的药效学作用，因此高缓解率是否可以代表或转换为患者的生存获益，存在着不确定性。SAT 以 ORR 为主要终点，往往只能反映药物的药效学作用，难以反映最终的获益风险特征。

（4）临床试验中其他因素的干扰

患者参与临床试验时通常受到更多的关注和医疗护理；作为一项开放研究，研究者对研究结果往往可能存在较高的期待。在非盲态、无平行对照的情况下，这些因素都可能影响 SAT 结果的可靠性。

获益风险评估是判断药物是否可以上市的关键因素。由于 SAT 的局限性，在通过 SAT 结果进行获益风险评估时，可能存在不确定性，当计划以 SAT 作为关键研究支持抗肿瘤药物上市时，必须以患者获益为核心；只有充分权衡风险与获益，满足其治疗获益大于 SAT 自身不确定性所带来的风险时，方可接受 SAT 结果支持药物上市。

为了高效地通过 SAT 支持药物上市，减少其不确定性带来的不利影响，需要从 SAT 的适用性条件和后续确证性试验要求两个方面予以关注。

三、单臂临床试验设计的适用性

采用 SAT 支持药物上市的关键临床试验，一般需要对以下情形综合考量：

（一）研究人群无有效的治疗选择

恶性肿瘤作为危及生命的一类疾病，其中大多数患者仍然无法治愈，因此始终存在未被满足的临床需求。为了能够给肿瘤患者提供获益风险特征确切的治疗，对于具有标准治疗的肿瘤，通常不适合采用 SAT，而应该开展 RCT。

对于无有效治疗选择的肿瘤（例如晚期难治复发肿瘤、或无标准治疗的肿瘤、或对标准治疗不耐受）患者，由于治疗需求极为急迫，此时可以考虑采用 SAT，使无药可治的晚期恶性肿瘤患者，更早地接受到潜在的有效治疗。

SAT 的人群定义，即入排标准是否符合“无有效治疗手段的肿瘤患者”的基本要求，应在递交临床试验申请（Investigational New Drug, IND），或在关键临床试验前与监管机构进行沟通交流时，予以明确和细化^[3]。在上市申请前（pre-NDA）沟通交流^[4]以及上市申请（New Drug Application, NDA）审评期间，监管机构还将逐例地梳理受试者既往治疗史，以确保受试者符合“无有效治疗手段的肿瘤患者”的身份。

（二）试验药物作用机制明确

机制研究包括对于疾病致病机制和药物作用机制两个方面。当致病机制清晰，药物作用机制也清晰并且与致病原因相匹配时（例如，已知 A 肿瘤是罕见肿瘤，A'是导致 A 肿瘤发生发展的、明确的致病基因，并且有证据表明当 A'基因

的转录表达受到抑制后，可对 A 肿瘤产生治疗效果；所研发的 B 药明确具有抑制 A' 基因转录表达的作用），将增强药物疗效的可预见性，降低 SAT 结果的不确定性。

例如，抗肿瘤药物多是针对全身增殖细胞（如化疗），或针对某种特定肿瘤的特定靶点进行治疗（如小分子靶向治疗药物）。但是，随着对疾病认识的不断深入，对肿瘤的认识逐步由组织细胞学向分子学层面发展；逐步出现以某个特定的肿瘤生物标志物，而非以肿瘤组织来源确定适应症的药物治疗药物（如针对“泛瘤种”（pan-tumor）的抗肿瘤药物）。如果导致肿瘤发生的驱动因素清晰，所开发的药物针对于肿瘤驱动因素，并且作用机制明确，此时可以考虑在不限定瘤种中开展 SAT。

（三）适应症外部对照疗效数据清晰

在 SAT 中，虽然没有平行对照组，但其实质是与代表当前临床实践的外部数据进行的对照研究（如：历史对照、采用真实世界数据的平行对照等）。

采用历史对照的，在明确目标人群后，应确定目标人群的历史对照数据。历史对照数据应来自高级别循证医学证据，应具备相近年代、相似疾病背景和足够的样本量等特点。数据可来自单个 RCT、系统回顾或 Meta 分析的结果，应提供分析并阐明历史数据的可靠性。历史对照数据也可以来自于早先获得的真实世界数据，需考虑不同历史时期对疾病的定

义、诊断、分类、自然史、可用的治疗手段和终点定义等对可比性的影响。

此外，还可以采用真实世界证据进行外部对照，此时则是将与单臂试验同期开展的真实世界数据作为对照。具体要求可参考《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》^[5]。

（四）试验药物有效性突出

通常，即使是无标准治疗的疾病，也可以与安慰剂/最佳支持治疗（best supportive care, BSC）进行对照研究，以证实药物的有效性；但是如果早期临床研究数据已经提示试验药物存在非常突出的疗效，并且试验人群是晚期无有效治疗选择的肿瘤患者时，则希望入组的受试者均能接受试验治疗，得到潜在的抗肿瘤治疗机会；此时可不再要求采用安慰剂/BSC 对照，可以采用 SAT^[6]。

试验药物前期探索性研究数据应该提示临床疗效突出。一方面突出的疗效可以最大限度地确保药物的有效性——通常而言，对于已无治疗手段的肿瘤患者，在接受试验药物治疗后，疗效越好，有效性来自于药物的可能性越高；另一方面，是出于对获益风险的考虑——只有那些疗效突出的药物，其获益才更有可能大于 SAT 不确定性所带来的风险。

通常肿瘤治疗是以延长生存期为主要目标，对于某些肿瘤患者，即使没有达到客观缓解，但如果可以使肿瘤保持在

稳定状态，也可能延长其生存期。在没有同期对照的情况下，SAT 的结果可能受到自然病程变化的干扰。对于肿瘤疾病而言，虽然一般不会发生自发缓解，但是肿瘤的“稳定”状态，是因为治疗延缓了疾病进展，还是某些肿瘤自身惰性特征的体现，在没有平行对照的情况下，比较难以分辨，此时就很难全面评估药物治疗对患者生存时间的影响。

因此，在单臂试验中，有效性通常以 ORR 进行评价。某些瘤种也可能采用其他指标，如完全缓解率（complete response rate, CRR），微小残留病（minimal residual disease, MRD）阴性比例等等。然而生存期的延长才是肿瘤患者最终的治疗目标，因此，对于疗效是否十分突出，不仅仅要评估缓解率，还应该提供持续缓解时间（duration of response, DOR）、无进展生存时间（progression free survival, PFS）等可能与生存获益相关的数据，以表明试验药物可以为患者带来有望转化为生存获益的治疗应答。

（五）安全性风险可控

试验药物早期临床数据应提示其安全性风险可预期、可接受和可控制。早期安全性数据需要能基本表征试验药物的安全性特性。

由于单臂临床研究缺乏对照组，安全性数据解释具有局限性。如早期临床数据观察到以下（但不仅限于以下）情况，建议谨慎考虑以 SAT 作为关键研究的合理性，避免对获益风

险评估增加更多不确定性。

- 早期研究中发生高死亡率。ORR 即使达到预期终点，但由于高死亡率也未必能够转化成患者最终的生存获益；
- 因不良事件导致药物停药、剂量调整或中断的发生率较高，或者药物引起的迟发性不良事件影响患者长期用药的耐受性。例如：当早期临床数据已观察到一定比例的患者因不良反应而进行剂量下调或终止治疗时，需考虑患者是否会因上述治疗调整而导致疾病复发、进展；早期临床数据所显示的高缓解率，是否会因患者的剂量下调和治疗终止，而无法转化为患者的生存获益。
- 严重不良事件或者 3-4 级不良事件的发生率明显高于预期或疾病本身/相似治疗人群的发生率。单臂试验由于缺乏对照，一些不良事件很难准确归因，很难明确判定是由于药物引起的还是疾病本身引起的，尤其是影响获益风险评估的不良事件（比如心血管事件、严重肝损害等）。

因此，当试验药物前期安全性数据提示其存在严重的或重要的安全性风险时，应尽可能充分地进行分析和评估，其安全性特征是否可以支持试验药物的后续开发；当前期探索性临床试验中，有较多患者因不良反应进行药物减量、暂停给药或终止治疗时，需评估不良反应对试验药物疗效的影响。在试验设计初期，可考虑设立数据监查委员会。

（六）罕见肿瘤

对于罕见肿瘤有时很难开展 RCT 研究，此时可考虑采用 SAT 作为支持上市的关键研究。

本指导原则不对罕见肿瘤及其发病率进行具体定义。罕见肿瘤是一种动态变化的概念。某些肿瘤发病率虽高，但其中具有罕见突变、经治疗后难治复发的人群，则可能是罕见人群。另一方面，随着对肿瘤的认识逐步由组织细胞学向分子学层面发展，伴有特定突变的多个罕见瘤种，又可能共同组合成一组非罕见的、不限瘤种的“泛肿瘤”。

需要明确的是，患病人数少并不代表一定适用于 SAT；还需要结合疾病特点、发病机制、药物作用机制，以及药物对目标疾病可能产生治疗作用的多方面证据进行研判的基础上，综合决定是否可接受 SAT 支持药物上市申请。

上述列举的适用情况可能不能涵盖所有的情形。需要强调的是，上述单臂临床试验的适用条件，不是关键临床试验采用单臂研究设计的充分条件，即不是满足了上述条件就一定可接受 SAT 作为支持上市的关键性临床试验。最终是否可接受以 SAT 作为支持上市申请的关键研究，需综合试验药物在目标人群中潜在的获益风险比，以及疾病和药物的机制研究与 SAT 结果是否可以形成证据链，使 SAT 的结果足以预测药物临床价值等，综合判定采用 SAT 作为关键研究的合理性。

鼓励申请人与监管机构进行沟通交流，基于所开发的疾病、药物作用机制、拟开发药物的前期探索临床试验的数据等，共同讨论以 SAT 作为关键研究的合理性。

四、支持附条件上市申请时对确证性临床试验的要求

现阶段，当抗肿瘤药物采用 SAT 支持上市，根据《药品注册管理办法》^[7]第六十三条，满足“治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品，药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值”的前提时，该药物上市申请可适用附条件批准程序。

对于附条件批准的药品，上市许可持有人应当在药品上市后采取相应的风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成确证性临床试验等相关研究。因此，申请人应及早开展确证性临床试验。当申请人计划以 SAT 作为关键研究时，即可以开始对后续的确证性研究进行规划，鼓励申请人及早与监管机构就确证性研究计划、试验设计进行沟通交流。

原则上，申请人应在附条件上市申请获批前，启动确证性临床试验（以开始入组受试者判定试验“启动”）^[4]。通常确证性临床试验包含以下两种类型：

（1）随机对照试验

RCT 是证明药物疗效的“金标准”，因此确证性临床试验一般情况下应该采用 RCT 设计，通常在与 SAT 研究相同（同一个治疗线）人群中，或者在 SAT 研究人群的前序治疗线人

群中开展。需关注的是，当决定在同一线人群中开展 RCT 作为确证性研究时，应尽早启动，因为当药物附条件获批上市后，对所批准的适应症人群而言，该药物已具备可及性，此时在同一线人群中开展 RCT 可能存在困难。

（2）单臂临床试验

对于确实因为不具备开展 RCT 的条件，而采用 SAT 作为关键研究的情况，也可考虑在相同人群中，再开展另一项 SAT 作为确证性临床试验；或在同一 SAT 中继续扩展。作为确证性临床试验的 SAT，其样本量通常不能低于支持附条件上市申请的 SAT，且通常需要提供更长随访时间的有效性数据，以表明患者的生存获益。

五、单臂试验支持常规批准的情形

在极少数开展 RCT 存在难度的情况下（如开发罕见肿瘤适应症），在药物的疗效可以通过 SAT 得到确证的情况下，也可能仅通过一项 SAT，支持药物的常规批准。

在缺乏对照的情况下，SAT 的结果很难独立确证药物的有效性，因此需要通过疾病致病/发病机制、药物作用机制（可能需要在其他具有相似发病机制的疾病/瘤种中证实药物作用机制）、SAT 结果，综合形成证据链，共同确证药物的疗效。

六、其他关注的问题

（一）探索最优给药策略

对药物在目标人群中获益风险特征的评价，是评估药物能否上市的基础。在获益风险评估中，涉及对有效性、安全性的综合评价，而两者又与药物给药方案的合理性息息相关。因此，药物的临床研究过程，也是在多方因素相互影响的关系中，寻找获益风险比最大化的过程。

早期探索研究是开展关键临床试验的基础。在早期探索不清晰、不深入或者扩展队列研究不充分的情况下，过早地开展关键单臂研究，将加剧 SAT 的不确定性，增加确证性研究的失败风险。

以细胞毒性药物为代表的传统化疗时代，通常是以 MTD 指导确定药物推荐剂量。随着靶向治疗、免疫治疗等新型治疗药物的出现，抗肿瘤药物的剂量探索策略发生了巨大变化。以靶向治疗为例，常以靶点占有率作为重要的药效动力学（pharmacodynamics，PD）指标，结合药代动力学（pharmacokinetics，PK）特征，指导确定最佳给药策略。在靶点饱和后，更高的剂量可能不会使疗效进一步提高，但可能带来更多的安全性风险；更高剂量带来的安全性风险，可能会抵消甚至超过高剂量带来的疗效获益。

在开展 SAT 前，鼓励申请人对非临床和早期临床研究中的 PK、PD 或暴露-效应（exposure-response）等数据进行充

分地分析，并建议以此为基础，在已知的安全剂量范围内，选择至少 2 个候选给药方案，开展一定样本量的对照研究以对比两个给药方案的安全性和有效性；在开展关键 SAT 前，确定合理的给药策略。

（二）关注缓解质量

SAT 通常采用发生客观缓解的患者比例（如 ORR）为主要终点；为保证数据的完整性，原则上不接受单臂临床试验期中分析结果提交上市申请。SAT 中的缓解率，体现的是患者接受治疗后产生应答的概率；患者接受治疗后，是否会获得生存期的延长，在缺乏平行对照的 SAT 中，很难直接判断。因此，在对缓解率进行评估时，还需要关注缓解的“质量”，即产生应答的患者是否有望转化为生存获益。

缓解质量可以体现在如下方面：

（1）缓解深度。

例如，在以 ORR 为主要终点的研究中，关注其中发生完全缓解（complete response, CR）的比例，或者 MRD 阴性患者的比例。通常而言，缓解深度越深，代表患者残留的肿瘤负荷越少，生存期延长的可能性越高。

（2）缓解持续性。

单臂研究中，须关注 DOR，同时 PFS/PFS 率、OS/OS 率也是重要的支持数据。

随着药物研发进展，新机制、新结构的创新性治疗药物

不断涌现，可能在研发过程中，出现一些既往未被发现或认识的问题。例如，某些治疗药物，在治疗某种特定肿瘤时，在用药早期患者可能发生缓解，但后续患者很快发生进展，此时这种短暂的缓解也很难为患者带来后续的生存获益。

（三）对安全性的考量

在计划以 SAT 支持药物上市申请时，所获得的单药安全性数据应该能表征其基本的安全性特征，应能反映常见的不良反应，并且提示其安全性风险可以被接受和有效控制。

当在 SAT 中已观察到一定比例的患者因不良反应而进行剂量下调或终止治疗时，需考虑患者是否会因上述治疗调整而导致疾病过早复发、进展；SAT 所显示的高缓解率，是否会因患者的剂量下调和治疗终止，而无法转化为患者的生存获益。

此外，联合用药是抗肿瘤药物的研发趋势。以 SAT 支持附条件批准末线治疗适应症后，在前一线采用与标准治疗联合的方式开展确证性研究，是较为常见的研发策略。当单药已存在较为明显的安全性风险时，需要考虑患者是否可耐受联合用药，并且对联合用药的安全性是否会影响确证性对照研究的有效性结果进行预判。

（四）对联合用药的考量

由于在无平行对照的情况下，很难通过 SAT 反映联合治疗各个单药对疗效和风险的分别影响，因此，原则上，联合治疗的关键研究不接受单臂试验设计^[8]。

如果联合用药的有效性非常突出，且申请人可以提供充分、合理的析因分析时，申请人也可以与监管机构沟通联合用药采用 SAT 支持上市的可行性。

（五）关注 IRC 的应用

当主要研究终点基于肿瘤疗效评估（如 ORR）时，通常应由独立评审委员会（Independent Review Committee, IRC）进行评估，以减少单臂试验中研究者的评估偏倚。

IRC 可以最大程度地减少在疗效评估和独立裁决过程中出现的偏倚。在开始研究之前，可参考《抗肿瘤药临床试验影像评估程序标准技术指导原则》，制定清晰的章程计划，概述 IRC 的职能和流程（独立评审章程）^[9]。

（六）关注伴随诊断

在临床试验中，可利用生物标志物筛选富集人群。由于单臂临床试验可适用于具有临床急需性的难治人群，因此单臂临床试验中，也可能需要采用富集人群策略，即以特定生物标志物识别预后更差的难治人群。当需要采用特定方法进行患者筛选/诊断时，建议及早考虑伴随诊断的同步开发。

七、总结

在抗肿瘤药物的开发中，有效性往往更受关注，但是支持药物最终上市的，不仅仅是有效性，而是对药物的获益风险评估。

SAT 设计实施简单易行，研究周期短、费用低，可以较快地获得有效性的证据，但是其研究结果在反映肿瘤患者生存获益时，存在一定的不确定性；因此对于以 SAT 支持上市的抗肿瘤药物，获益风险评估中包括对有效性、安全性以及 SAT 结果不确定性的综合考量。通过 SAT 支持批准药物上市时，必须要确保药物治疗获益大于 SAT 自身不确定性所带来的风险。

在药物研发过程中，申请人应严格把握 SAT 的适用条件，并且科学地开展、实施 SAT；同时，应该按照要求及早开展确证性研究，以确保患者获益。

参考文献

- [1]. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, et al. Regulatory review of novel therapeutics--comparison of three regulatory agencies. N Engl J Med, 2012,366(24):2284-2293.
- [2]. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. N Engl J Med, 2008,358(13):1354-1361.
- [3]. 国家药监局药审中心关于发布《单臂试验支持上市的

抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》
的通告（2020 年第 47 号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a6d7894c0ee2aaa37fd1ca8e941cdab>.

[4]. 国家药监局药审中心关于发布《单臂试验支持上市的抗肿瘤药上市许可申请前临床方面沟通交流技术指导原则》的通告（2020 年第 46 号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e303bd3deb01db072c7b37cd46195a67>.

[5]. 《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》。

<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=db4376287cb678882a3f6c8906069582>.

[6]. 国家药监局药审中心关于发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的通告（2021 年第 46 号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e>.

[7]. 药品注册管理办法（2020 年 1 月 22 日国家市场监督管理总局令第 27 号公布）

http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5512563.htm.

[8]. 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》的通告（2020 年第 55 号）。

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e486210418ae46e01cebe7f05067f86c>.

[9]. 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药临床试验影像评估程序标准技术指导原则》的通告（2021年第1号）.

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e20187d0e62e5c0c610e571a81d4d60>.

基于动物法则的药物研究技术指导原则（试行）

二零二三年四月

一、概述

（一）背景

当开发用于治疗或预防由致死或永久致残的化学、生物、放射性及核（Chemical, biological, radiological and nuclear, CBRN）物质引起的严重或危及生命的疾病或病征的药物时，如果开展人体有效性试验不符合伦理或现场试验（Field trial）不可行（注释 1），药品监管机构基于充分且良好对照的动物有效性试验（Adequate and well-controlled animal efficacy study）数据确定该药物很可能带来临床获益时，可批准其上市（注释 2），这种途径称为基于动物法则（Animal Rule）的药物注册。基于动物法则注册药物由于无法开展人体有效性试验，应在充分评估其预期临床用途与价值的背景下开展研究，需要依据动物试验结果预测人体有效性，并通过桥接动物和人体药代动力学（PK）与药效学（PD）数据外推预期人体有效剂量。本指导原则就动物模型、充分且良好对照的动物有效性试验以及外推人体有效剂量等重点关注的问题进行阐述。

（二）范围和目的

本指导原则适用于基于动物法则注册的药物，旨在为这些药物的动物有效性试验设计及评价提供一般性技术指导和参考。

（三）一般原则

基于动物法则评价药物有效性，需同时满足以下基本条

件：（1）致病因子的病理生理机制、受试药物治疗或预防的作用机制应很明确；（2）应在至少两种动物种属中证明有效性，且能够从动物反应外推至人。如果仅采用一种动物种属，则所用的动物模型应已经充分表征，能够很好地预测人体反应；（3）动物有效性试验的终点指标应与人体临床获益明确相关，通常是提高生存率或预防严重病征发生；（4）动物和人体中受试药物的药效学和药代动力学试验数据或信息，以及其他相关数据或信息，应能支持人体有效剂量的选择。

在评估动物有效性数据的充分性时，需考虑其他相关数据，如人体数据等。支持性人体数据包括受试药物本适应症或非基于动物法则批准的相关适应症的临床有效性数据。当相关适应症的临床有效性数据可能用于支持基于动物法则批准的适应症时，建议在可进行临床试验的相关适应症中，按照传统注册途径进行评价，以获得支持性人体数据。尽管不同类型的试验数据（如体外试验、其他类型动物试验、人体试验等）可能对于预测人体有效性都具有一定支持性，但基于动物法则注册药物需开展充分且良好对照的动物有效性试验。

基于动物法则注册药物的非临床药代动力学和非临床安全性评价需符合传统注册途径的相关技术要求。

基于动物法则注册药物的临床安全性研究，应按照国家传统注册路径进行。由于纳入试验的受试者潜在获益的可能性很

低，应慎重考虑风险，首选健康成年人，并在上市前获得合适规模和组成的人体安全性数据库（注释 3）。

本指导原则仅代表药品监管机构当前的认知和观点，随着科学的发展、认知程度的深入和相关研究数据的积累，将不断完善和适时更新。鼓励研发者就研究计划及研发中的技术问题与药品监管机构进行沟通。本指导原则的使用应遵守我国相关法规，并与其他相关技术指导原则相互参考使用。

二、动物试验的一般要求

本指导原则下的特定试验包括用于确定有效性评价中所用动物模型的疾病自然史研究（Natural history study）、为药物上市提供关键有效性证据的充分且良好对照的动物有效性试验、用于人体有效剂量和给药方案选择的动物 PK/PD 试验等，这些研究需遵循以下要求。

（一）受试药物

充分且良好对照的动物有效性试验、动物 PK/PD 试验所用受试药物，理想情况下应在符合药品生产质量管理规范（GMP）条件下生产，并符合药学研究的基本要求，尽可能与未来上市的药物一致。

（二）GLP 依从性

为确保试验数据真实、完整和可溯源，动物疾病自然史研究、充分且良好对照的动物有效性试验以及动物 PK/PD 试验，应尽可能遵循药物非临床研究质量管理规范（GLP）。

（三）实验动物

本指导原则下的特定试验应采用未经使用的实验动物，合理控制实验动物年龄、体重、性别组成、健康状况及饲养环境等。试验开始前，应根据试验目的确定实验动物纳入及排除标准。应使用足够数量的动物，满足统计学分析要求，确保获得科学可靠的试验结果。

（四）动物福利、干预和使用管理

动物试验需遵照实验动物管理条例、实验动物质量管理办法、实验动物福利伦理审查指南等相关规定。

1. 常规兽医护理

试验设计需符合实验动物福利相关要求，并进行全过程监督。试验过程中，应提供充分的兽医护理，包括适当的镇静、镇痛、对突发疾病和意外状况（如受伤、应激反应）的治疗等。应制定科学的安乐死标准，建立不影响试验目标的人道终点，尽量减少濒死动物不必要的痛苦和降低潜在的试验偏差。在动物死亡或安乐死前后应及时获得相关生物样本，以确保数据的完整性。

2. 模拟临床情况的支持性干预

动物疾病自然史研究和动物有效性试验可能涉及支持性干预。所提供的支持性干预应尽可能模拟临床情况，并与试验所采用的动物种属相关。根据预试验或文献，可按照既定的时间计划对所有动物实施支持性干预，或者根据预先确

定的干预因素对个别动物实施干预，但需考虑动物间干预差异对药物有效性终点的潜在影响。

在动物有效性试验中，支持性干预理想情况下应符合受试药物预期临床使用条件，还应反映临床预期医疗干预类型及时机，另外，应酌情将支持性干预从人体临床实践标准调整至所用动物种属，例如改变剂量、给药途径或所使用的特定医疗干预产品。

3. 动物模型的干预（注释 4）

对特定疾病模型动物进行适当干预，使动物出现与人体相似的疾病或病征，这种护理干预措施是动物模型开发的重要组成部分。

在试验设计及结果分析时应考虑干预措施对动物（如毒性、对免疫系统的影响等）和受试药物 PK 和/或 PD 的潜在影响。由于动物之间的干预差异可能会影响试验结果，因此充分且良好对照的动物有效性试验应包括消除这种潜在干扰的方案或措施。

三、动物模型

可靠的动物模型对科学预测药物的人体效应、从动物数据外推人体有效剂量和治疗方案至关重要。应基于模拟人体疾病或病征的充分性以及受试药物的适用性选择动物模型。理想的动物模型应具有与人体相似的病理生理机制、疾病进程、症状和宿主免疫反应。

应全面提供致病因子引起人类疾病的详细资料，并分析说明现有数据对所选择的动物模型的支持性。这些数据可以来源于文献或历史研究，但需科学、详实，能够充分评估动物模型的适用性。应基于药物作用机制、类别、剂型和给药途径，以及从动物试验数据外推人体有效剂量及给药方案的方法，提供每一种动物模型的适用性依据。

联合用药的动物模型建立，以及人体有效剂量确定等相对复杂，不在本指导原则讨论范围内。

（一）动物种属

所选动物种属应在暴露于致病因子后能够模拟人类疾病或病征的病理特征，体现药物作用机制，预测药物在人体中的作用，外推人体有效剂量和给药方案。

一般应在至少两种动物种属中证明受试药物有效性，在某些情况下可能需要两种以上的动物种属，以模拟人类疾病或病征的相关特征以及人体对受试药物的反应。如果仅在一种动物种属中开展药效学研究，则所用的动物模型应已经充分表征，能够很好预测人体反应；若仅在一种动物模型中开展有效性试验，则需在该模型中进行确证性试验；确证性试验一般需在不同实验室开展，理由充分时，也可以在同一实验室开展。如果具有相关人体有效性数据支持，可能可以豁免确证性试验。

（二）致病因子

1. 致病因子的类别

用于诱导动物模型疾病或病征的致病因子通常应与引起人类疾病或病征的致病因子相同，并适用于受试药物的有效性研究。若采用不同于人体的致病因子，应提供合理依据。对于化学性致病因子，应明确其来源、纯度、处方、浓度和使用条件下的稳定性等信息。对于生物性致病因子，应明确其来源、传代史、制备方法和浓度等相关信息，其选择应基于已知的毒力因子并具有低传代史，一般应采用已知与人类疾病暴发有关的细菌或病毒株。若生物性致病因子菌株/毒株或血清型与人类不同，将会限制试验结果与拟定临床适应症的相关性或影响试验结果的外推。对于放射性或核物质，应明确其类型、来源和剂量等信息。

2. 致病因子的病理生理机制

动物模型中致病因子的毒性或毒力病理生理机制应与人体致病因子类似。对于化学性致病因子，其毒性机制包括受体结合、酶抑制、与细胞内组分结合等。对于生物性致病因子，毒力的病理生理机制是微生物致病的决定因素，通常包括毒素、促进入侵的物质、调节炎症反应的物质、与宿主产生组织交叉反应的物质以及逃避宿主防御的机制等。对于放射性或核物质，其毒性机制包括 DNA 损伤和自由基产生等。

3. 致病因子的暴露途径

当疾病或病征的发病机制依赖于致病因子的暴露途径时，动物模型应采用与人体预期相同的暴露途径。当暴露途径未知、致病因子所致疾病或病征与其暴露途径无明确关联，或者不能在动物模型中复制时，可考虑其他替代途径，但需提供合理性依据。

4. 致病因子的暴露剂量及其定量检测

理想情况下，所用致病因子的暴露剂量应在动物模型中产生与人体预期类似的疾病或病征，包括范围和严重程度。应详细描述致病因子的暴露途径和暴露剂量。当引起人类疾病或病征的致病因子剂量未知或无法定量时，应详细说明试验中致病因子的暴露情况（注释 5）。

应详细描述致病因子的递送方式，以使试验条件可复制。从动物模型开发到动物有效性试验的整个过程，应建立可靠的检测方法定量检测致病因子的暴露剂量，确保暴露剂量的一致性及其可重复性。个体动物的目标暴露剂量和实际暴露剂量通常应以绝对值表示，例如，生物性致病因子暴露量采用克隆形成单位（CFU）或噬斑形成单位

（PFU）表示，辐射剂量采用 Gy 表示，或采用提示致病因子毒性或毒力的数值表示，如半数致死量。

（三）动物易感性和反应性

所选择的动物种属应对致病因子敏感，对致病因子不敏感的动物种属不适用于有效性研究。动物暴露于致病因子后的反应性，应与人体暴露于致病因子后所产生的疾病或病征相似。不同种属之间可能存在敏感性差异，应分析导致该差异的因素。如果宿主免疫反应是人体疾病或病征发病机制的一部分，则其应在动物模型中发挥类似作用。如果由于致病因子的宿主范围受限而难以建立合适的动物模型，可采用密切相关的替代致病因子开展动物模型研究。

（四）动物和人类疾病自然史的对比

1. 动物疾病自然史研究

动物疾病自然史研究系指将动物暴露于致病因子后，对其进行监测以了解所致疾病或病征的发生、发展进程的研究。理想情况下，动物疾病自然史研究应进行前瞻性设计，有充分良好的质量控制、记录，以及可证明预期的发病率或死亡率的统计学效力。此外，应确定潜在的药物干预时机、疾病或病征的关键判定因素（如动物体征、试验终点、生物标志物）。应关注动物年龄、性别对疾病自然史的影响。

为减少试验偏差，动物疾病自然史研究应包括同期对照，即无致病因子暴露的对照组，采用随机分组，尽量使用盲法。基于已有信息和/或初步试验结果，在研究方案中明确观察时间和频率。观察频率应足以描述疾病或病征的过程，确定有

效性终点和药物干预时机。基于疾病或病征的发生机制和进程，整个试验过程中的观察频率可能会有所不同。应在预期发病或死亡的时间附近增加观察频率，以确保动物福利并最大程度地减少数据丢失或受到影响。此外，还应通过重复性试验或其他相关试验进一步证实动物疾病自然史研究的结果。

2. 动物和人类疾病自然史的对比

详细对比所选动物种属和人体的疾病自然史，包括临床表现（如症状和体征、临床病理学参数、组织病理学特征、器官受累程度、发病及结局等）、从暴露到出现疾病或病征临床表现的时间、临床表现进展的时间进程和顺序以及严重程度。这些参数可能受到多个因素的影响，如致病因子的类型、毒力或致死潜力、暴露途径、暴露水平（剂量、浓度、时间等）、宿主因素（包括免疫状态）及护理干预。

对于缺乏相关人体数据的某些人类疾病或病征，需谨慎对比人类与动物模型中的疾病或病征的病理生理过程。

（1）发病时间

理想情况下，动物中疾病或病征的发病时间应与人体相似。暴露途径、暴露水平、感染微生物的种类等因素都会影响发病时间，应在动物模型开发中予以考虑。

（2）疾病进展

理想情况下，动物模型中疾病或病征临床表现的进展

（包括出现顺序）应与人体情况相似；当不同时，应为疾病或病征识别、治疗干预和治疗结果的评估留出时间。如果发病和死亡之间的时间过短，受试药物的有效性评价需更加谨慎。需关注不同暴露途径对疾病或病征进展的影响。

（3）临床表现

应对比未经治疗的模型动物与人体疾病或病征的临床表现，包括血液学和血生化等实验室参数、组织病理学、大体解剖、结局（发病率和/或死亡率），以及其时间进程，明确其差异，并解释原因。由于人体的一些表现（如发烧、呼吸急促）可能难以在动物中观察或辨别，可能需要采用更先进的监测技术。

（五）药物干预时机

在动物有效性试验开始前，应根据动物疾病自然史研究确定药物干预时机。对于暴露后预防适应症，应在动物暴露于致病因子后、疾病或病征出现之前的合理时间内给药。由于动物不能模拟人类的求医行为，对于治疗适应症，需制定科学的干预方案，避免在疾病或病征确立之前实施干预治疗。

如果在动物模型中观察到的症状与人体症状非常相似，且能预测疾病的发展，则这些症状可能成为药物干预时机。在缺乏疾病或病征特定临床表现的情况下，可采用生物标志物确定干预时机，但需提供该生物标志物与人体疾病或病征的相关性依据，以证明采用该生物标志物的合理性。分析生

物标志物出现的时间进程与动物疾病或病征发生的相关性，并明确其测定方法及预测能力。

四、充分且良好对照的动物有效性试验

对于基于动物法则注册药物，动物有效性试验是用于替代人体有效性试验，因此需参照充分且良好对照的人体有效性试验的原则，试验终点应能证明受试药物能给人体带来重要的临床获益，通常是提高生存率或预防严重病征发生。

应考虑受试药物作用机制、药物类别、剂型和给药途径，对致病因子的致病机制及药物作用机制进行研究。这些信息对动物模型选择至关重要，有助于判断药物的安全性或有效性、解释动物试验结果、评估是否需要附加试验、确定可用于选择人体有效剂量和给药方案的相关生物标志物。与受试药物属于同一治疗类别或药理类别的其他药物的信息也有助于选择动物模型和解释试验结果。

（一）试验设计的一般原则

动物有效性试验的设计应能模拟受试药物的最终临床应用，并获得与人体预期药效相似且有意义的结果。充分且良好对照的动物有效性试验应能够评估药物暴露-反应（Exposure-Response, E/R）关系。

充分且良好对照的动物有效性试验应符合随机、盲法的基本要求，可采用可变区组的随机方法以尽量减少试验偏差。应预先设定安乐死标准，分析该标准对结果解释的潜在影响。

所有参与动物护理干预和/或安乐死决策的人员（如试验负责人、兽医、动物护理人员、技术人员等）应设盲，所有负责收集、评估或分析解释试验数据的人员也应设盲。

（二）试验设计的具体要求

1. 应采用安慰剂对照设计来支持有效性，不应采用非劣效设计。将安慰剂对照组获得的数据与动物模型研究或疾病自然史研究中获得的数据进行比较，以证明动物模型的可重复性。

如果已有其他药物批准用于同一临床适应症，并且基于与受试药物相同的动物模型而获批，除了受试药物和安慰剂外，建议采用该已批准药物作为阳性对照，用于检测试验的敏感性。

2. 选择合适的致病因子，设计合理剂量和暴露途径。若致病因子采用替代暴露途径，应提供充分理由。

3. 采用合理的给药途径。除非有充分的理由，动物给药途径应与人体给药途径相同。为提供可比较的药物暴露，动物与人体的给药方案可能不同。

4. 制定合理的药物干预方案。当采用生物标志物确定药物干预时机时，需提供科学性和可行性依据。

5. 制定科学的观察计划。优化试验进程中的观察频率以评估真实的治疗效果和发现可能的不良影响。根据疾病或病征的发病机制，试验过程中的观察频率可能会有所不同。所

设定的观察频率应足以确保动物福利，并尽可能获得有效数据，减少数据丢失或受到影响。试验持续时间取决于拟定试验终点，应包括足够的随访时间以观察停药后疾病或病征的复发情况。

6. 设计合理的动物护理、干预方案，包括常规兽医护理、模拟临床的支持性干预。需考虑支持性干预对动物和受试药物 PK 和/或 PD 的潜在影响。若试验纳入支持性干预，试验结果应能说明“支持性干预+药物”的有效性优于“支持性干预+安慰剂”。

7. 试验终点应与临床获益明确相关，通常是提高生存率或预防严重病征发生。对次要终点进行分析，有助于了解疾病或病征的发展和治疗效果。

8. 制定前瞻性统计分析计划，确定适当的统计显著性水平，包括随机化程序、缺失或异常数据的处理方法等。

（三）给药剂量的设计

给药剂量的设计应科学合理，以为人体有效剂量的选择提供充分的试验证据。对于小分子化学药物和治疗用生物制品，应先开展剂量探索试验，探索动物体内药物 E/R 关系，以确定充分且良好对照的动物有效性试验的给药剂量。剂量探索试验应至少设立 3 个剂量组，有合适的梯度间隔，便于确定 E/R 曲线以及最大药效剂量。最大药效剂量是指药效（如生存率）随着剂量增加而增大至最大效应时，即使继续增加

剂量药效也不再增大时的最小剂量。充分且良好对照的动物有效性试验所设计的剂量中，应至少包含一个最大药效剂量。

对于疫苗，需开展预试验和概念性验证试验，根据拟定试验终点建立疫苗剂量和预期免疫应答之间的关系。充分且良好对照的动物有效性试验应采用能够在动物体内产生与人体相似免疫应答的接种剂量。在相似的免疫应答下，动物的免疫剂量、途径及程序可能与人体有所不同，但需提供合理性依据。

在选择有效性试验剂量之前，应了解人体和所选择的动物种属之间吸收、分布、代谢和排泄（ADME）的差异。若动物和人之间系统药-时曲线不同，可能需要调整动物有效性试验的给药方案，以获得与人相似的系统药-时曲线特征，从而更好地选择人体有效剂量。

若临床用药环境中可能会合并用药，需评估合并使用的药物对受试药物活性/药效的影响，并分析是否存在 ADME 的协同或拮抗作用。当确定合并用药存在相互作用时，应关注对人体有效剂量选择的影响。

五、外推人体有效剂量

根据人体和动物 PK/PD 数据、充分且良好对照的动物有效性试验的药效剂量以及其他相关数据或信息，外推预期对人体有效的药物剂量和给药方案。外推人体有效剂量方法会因以下因素而有所不同，包括但不限于：药物靶点、相关适

应症的既往临床经验、生物标志物的适用性、已有临床数据中的药物安全性特征。

（一）从动物和人体中获取 PK 和 PD 信息

应在健康动物和健康受试者中进行药物 ADME 研究,并研究药物血浆蛋白结合及体外药物相互作用等。在药物开发早期阶段,应确定药物的清除方式。如果药物经代谢后消除,应鉴定代谢产物并了解代谢途径,该信息有助于分析与临床中可能合并使用的药物之间的潜在相互作用,并有助于预测人体之间的代谢差异。应采用经验证的检测方法测定生物样本中的药物浓度。

在充分且良好对照的动物有效性试验中,应确定与疗效相关的药物暴露水平。比较模型动物与健康动物的 PK 数据,以确定致病因子诱导的疾病或病征是否影响受试药物的 PK。

在动物模型中明确药物 PK 参数与 PD 参数(如疗效终点、生物标志物)的相关性,建立 E/R 曲线。PK 参数包括血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)、达峰血药浓度($C_{\max}$)、最低血药浓度($C_{\min}$)、稳态血药浓度(C_{ss})及半衰期($T_{1/2}$)等。当使用生物标志物作为人体有效剂量选择的依据时,应明确该生物标志物在动物和人体中的测定方法及其预测效能。疫苗通常不需要进行常规的药代动力学研究。

对于疫苗,应在健康动物和健康受试者中进行免疫原性研究,获得重要的免疫参数,包括最佳剂量、免疫程序、保

护所需时间和免疫持续时间。在动物模型中明确免疫标记物（如中和抗体）与疫苗保护力之间的相关性。

与传统药物研发方法一样，在健康受试者的临床试验中应评估一定范围内不同剂量的安全性、PK 或免疫原性。基于非临床和人体数据，确定适当的人体剂量上限，用于支持最终人体有效剂量的选择。

（二）外推人体有效剂量

应根据受试药物的具体情况选择合适的剂量外推方法，并充分考虑各种影响因素。

1. 若药物作用机制并非通过作用于宿主起效，而是直接作用于致病因子，如靶向微生物病原体的抗微生物药物，抗氰化物或神经毒素的络合剂或解毒剂，可采用体外试验数据预测受试药物的靶浓度或暴露水平，在动物模型中确定与药物活性相关的 PK/PD 参数，指导充分且良好对照的动物有效性试验的剂量选择，并结合人体 PK/PD 参数，外推人体有效剂量。

例如，对于抗菌药物，采用体外试验考察其 PD 特征，获得药物敏感性如最低抑菌浓度（MIC）等关键信息，并通过非临床试验确定与药效作用相关的 PK/PD 参数，如 $C_{\max}/MIC$ 比值、 AUC/MIC 比值、MIC 以上有效浓度的维持时间（ $T>MIC$ ）等。

2. 若受试药物已批准用于其他相关适应症，可根据既往

人体 PK/PD 数据指导动物药效剂量的选择,再反过来根据动物药效学数据指导目标适应症的人体有效剂量选择。例如,某种对肺炎显示有效的抗菌药物的已有人体 E/R 数据,可用于指导肺鼠疫适应症动物有效性试验的剂量选择,并在肺鼠疫动物模型中评价该剂量下药物的有效性。

3. 通过适当的生物标志物外推人体有效剂量。应证明生物标志物与药物作用机制以及预期临床疗效(降低死亡率或严重病征发生率)的相关性,并确定在外推的人体有效剂量下,人体生物标志物可达到动物有效性试验中起效剂量范围内的水平。对于疫苗,可根据其作用机制选择相应的免疫标记物(体液和/或细胞免疫应答)。

4. 当药物在动物体内的 E/R 关系已建立、但缺乏合适的桥接指标(如生物标志物、AUC/MIC)预测人体的有效暴露量,且无其他替代方法时,在充分了解动物 E/R 关系、动物最大药效剂量下暴露量以及人体最大剂量下暴露量的前提下,假定人体 E/R 关系与动物的 E/R 关系相似可能是合理的,可采取一种保守的方法,通过直接比较人和动物的药代参数(如 AUC、 $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 、 C_{ss})选择人体有效剂量。

当不确定人体 E/R 关系与动物 E/R 关系是否类似时,在药物安全窗允许的情况下,所选人体有效剂量下暴露量可以超过动物最大药效剂量下暴露量,理想情况下可达到数倍。为了进一步减少亚治疗暴露量(Sub-Therapeutic Exposures)

的可能性，人体有效剂量的选择还应考虑人体、健康动物及模型动物中暴露参数的变异性，以确保人体中最低暴露量大于动物药效剂量下的暴露量。

在确定人体有效剂量时，应考虑种属间 ADME 的差异。动物和人之间 ADME 的差异，可能会导致不同种属间药-时曲线不同，需调整充分且良好对照的动物有效性试验的给药剂量或给药方案以获得与人相似的药-时曲线。应考虑动物和人血浆蛋白结合特性的差异，如果所选动物种属的血浆蛋白结合特性与人体不同，则应关注游离药物的系统暴露量。

5. 在与药品监管机构讨论后，也可采用其他方法外推人体有效剂量，如 PK 模型、PK/PD 模型、生理药代动力学（PBPK）模型或群体药代动力学模型等。

动物有效性试验和外推人体有效剂量的策略仍处于探索和发展阶段，将不断修订和完善。

六、基于动物法则注册药物的上市后要求

基于动物法则批准上市的药物，需附加以下上市后要求：

（一）当人体有效性试验可行且符合伦理的情况下，应进行上市后研究（如现场试验）以评估受试药物的安全性和临床获益。申请人应拟定切实可行的临床有效性试验方案，并在申请上市时一并提交。

（二）应制定药物上市后临床风险管理计划，针对基于动物法则批准上市的适应症开展额外的药物警戒活动并拟

定特殊风险控制措施，以确保用药安全。具体措施可以包括但不限于：强制要求特定类型的随访并保存记录；将相应适应症的处方权限定于接受过特殊培训的机构或医疗保健人员；拟定风险沟通、教育计划并提供相应的沟通教育材料。

（三）药品说明书中应说明由于伦理或可行性原因，该药物仅基于动物有效性试验数据支持上市。应注明药物的相关信息，如用法用量、禁忌症、安全性风险、不良反应、预期获益和药物相互作用等。

（四）应主动收集散在患者信息及治疗后的有效性和安全性数据。

（五）当人体有效性试验可行且符合伦理的情况下，应进行确证性临床试验以评估药物的安全性和临床获益。若确证性临床试验未获得与动物有效性试验相应的疗效或存在安全性问题，药品监管机构会按照相关程序撤销其上市。

七、注释

注释 1：通常，确定故意暴露的人体试验是否符合伦理较容易，但对于确定人体现场试验是否可行存在一定挑战。影响试验可行性的因素有：（1）低流行率和/或发病率；（2）每年的发病率不可预测；（3）可能暴发的地理位置无法预测；（4）发生在缺乏关键基础设施的区域；（5）发生在对受试者或研究者的安全有额外威胁的区域。申请人需提供动物法则适用性的合理性依据。

注释 2：基于动物法则获批上市不等同于正式上市，不应作为药物研发的最终目标，需附加上市后要求，详见第六部分。

注释 3：上市所需的人体安全性数据库的规模和组成取决于：目标适应症、药物的毒性和/或该类药物的已知信息。对于拟用于治疗危及生命的疾病或病症的药物，如果该药物可以使患者明确获益，则可以接受更大的已知风险或不明确风险。至少需要 300 人的数据库，以在 95%的置信区间内检测到发生率为 1%的特定不良反应，如肝功能衰竭。对于拟用于大量健康人群且具有可变或不明确风险的疾病或病征的预防用药物，则需要数以千计的安全性数据来支持风险-获益评估，因为对于这类人群几乎没有可以

接受的毒性风险或不确定风险。上述安全性数据库的人数，是指采用拟定用药途径、剂型和处方，暴露于拟定用药剂量、方案和周期的个体。

注释 4：为了研究某些疾病或病征，需要进行干预以实现所关注的疾病或病征表现。例如，为了建立急性放射综合征胃肠亚综合征模型，有必要减弱在该亚综合征发生之前或同时发生的造血异常急性放射综合征的潜在致死影响。因此，用于减弱造血异常急性放射综合征的干预措施，如照射或骨髓移植过程中屏蔽部分骨髓，是该动物模型开发的组成部分。

注释 5：某些情况下可能引起人类疾病或病征的致病因子剂量尚不可知，或无法完全量化暴露剂量，如核事故后人体的辐射暴露剂量。这种情况下，开发治疗相关疾病的药物时，应详细说明动物试验中辐射暴露的方法，包括辐射的类型、来源、剂量和频率，全身与局部辐照以及与临床情况的相关性。

八、参考文献

1. Product Development Under the Animal Rule Guidance for Industry. FDA, 2015.
2. Anthrax: Developing Drugs for Prophylaxis of Inhalational Anthrax. FDA, 2018.

九、附录

（一）药物开发计划

基于动物法则的药物注册是一个复杂、反复论证的过程，需要制定药物开发计划，并对重要问题进行讨论，包括但不限于以下问题：

- 拟定适应症以及受试药物是否适用动物法则；
- 与药物预期临床使用相关的动物试验设计；
- 动物模型的开发和选择，必要时包括动物疾病自然史研究设计；
- 概念验证研究结果；
- 选择人体有效剂量和给药方案的拟定方法；
- 充分且良好对照的动物有效性试验的设计；
- 保障数据质量和完整性的拟定方法；
- 人体安全数据库的规模和组成；
- 上市后研究计划或方法（如现场试验），在研究可行且合乎伦理的情况下证明安全性和临床获益；
- 其他重要问题。

药物开发由数据驱动，开发计划允许在收集和分析数据、预测或预期发生变化时进行修改或优化。申请人有责任提供完整、准确的研究资料，应对任何与本指导原则所述建议偏离之处进行解释。

（二）试验报告

本指导原则下的特定试验的完整试验报告应包括但不限于以下内容：

- 前瞻性试验设计方案（包括统计分析计划）、方案变更和试验方案偏离说明；
- 需详细说明试验设计要素，包括实验动物详细信息，受试药物和对照药物的制剂配方、给药信息；详细描述致病因子的特性、制备和递送方式等全过程信息；
- 全面描述试验流程；
- 试验中每个时间点所评估的每个参数或变量的结果，以及任何计划外的护理干预；
- 研究数据的分析和解释，试验方案的变更或偏离及其对试验数据质量和完整性的影响评估。

（三）动物模型的基本要素清单

以下提供了开发动物模型时需要考虑的基本要素清单，申请人在申报时需将所选动物模型的以下基本要素与人类疾病或病症的已知信息进行比较，明确存在的差异，并说明这些差异是否会影响数据分析。

基本要素	动物	人
致病因子		
• 致病因子的类别		
• 致病因子的病理生理机制		
• 致病因子的暴露途径		
• 致病因子的暴露剂量及其定量检测		
动物易感性和反应性		
动物和人类疾病自然史的对比		
• 发病时间		
• 疾病进展		
• 临床表现		
药物干预时机		
受试药物		
• 作用机制		
• 药物类别		
• 剂型和给药途径		
外推人体有效剂量		
• 从动物和人体中获取 PK 和 PD 信息		
• 用于人体有效剂量选择的 PK/PD 考虑因素		

（四）充分且良好对照的动物有效性试验的要素清单

充分且良好对照的动物有效性试验方案中应包括以下信息。

方案考虑事项		
- 拟定适应症 - 与药品监管机构的沟通交流情况 - 试验设计与临床用药情况的可比性		
研究设计要素	是否已描述	是否已论证
对照组		
试验组动物数量和性别组成		
动物特征（例如种属、年龄、体重、动物来源）		
实验动物的纳入和排除标准		
致病因子的暴露剂量、暴露途径和制备		
药物干预时机		
受试药物的给药剂量、给药方案和给药途径		
随机化		
盲法		
统计分析计划		
试验终点		
安乐死标准		
观察频率和日程表		
动物护理干预		
确保数据质量和完整性的计划		

注：“已论证”：分析试验方案中该项设计的合理性，必要时根据本指导原则提供相应的支持性依据。

成人用药数据外推至儿科人群的 定量方法学指导原则 (试行)

2023 年 4 月

成人用药数据外推至儿科人群的定量方法学指导原则

一、概述

儿科药物的研发,应有足够的证据支持药物在儿科人群中的有效性和安全性。随机对照试验仍是儿科适应症研发的金标准。与成人适应症的研发相比,由于伦理、临床研究实际操作困难等方面的因素,开展儿科药物临床研究的难度较大。同时儿科药物在研发之初可能存在一些可被利用的成人数据,因此,在遵循良好的临床研究设计原则和法规要求的基础上,通过充分利用现有数据,尽量减少儿科受试人群的数量和研究步骤,优化儿科人群的药物研发流程,是儿科药物研发的策略和方法之一。

外推是一种提供药物在儿科人群中安全性、有效性证据的方法,其前提是儿科人群和成人在疾病、药物药理学以及药物的预期治疗反应等方面的足够相似。本指导原则主要阐述基于现有成人等数据外推至儿科人群的外推策略、主要定量方法及应用场景,从而为以注册为目的基于成人用药数据外推至儿科人群的药物研发提供指导,也可供不同年龄段儿科人群数据外推以及以非注册为目的的儿科人群的药物研发参考。

二、外推策略和计划

在通过外推进行儿科药物研发时，儿科人群的临床研发策略和外推计划的制定主要依据儿科人群和成人之间在疾病、药物药理作用以及治疗反应等方面的相似性。值得注意的是，随着知识的不断积累，相似性评价是一个不断更新的过程，儿科药物开发过程中的研发策略往往会随着相似性评价的更新而更新，基于不同的相似程度制定与之相应的儿科临床研发策略。

（一）外推策略

在制定外推策略时，应充分利用现有数据，例如，临床前数据、成人数据、其他儿科患者/适应症数据、同靶点/机制的研究数据以及真实世界数据等。考虑的内容包括但不限于：描述疾病、药物药理学和治疗反应等方面的相似性假设；考察不同生长阶段的生理发育对剂量-暴露-效应关系的影响（本指导原则中的效应包括安全性和有效性）；综合现有数据，详细说明任何可能的知识缺口；评估可用数据对外推带来的不确定性；确定外推方法及其合理性等。科学合理外推策略的制定取决于对现有数据的分析、需解决的知识缺口、不确定性程度以及临床可接受的不确定性程度等方面的综合考虑。

相似是外推的前提，制定外推策略时需要仔细评估儿科人群和成人的相似性，其评价方法与可利用的现有数据密切相关。在儿科药物研发早期，儿科人群和成人中的剂量-暴露-效应数

据可能并不充分,评价疾病和治疗反应的相似性可考虑从疾病病因、病理生理、疾病进展及反应终点等方面进行定性分析和评价。例如,在成人和儿科人群中是否能使用相同的临床终点或生物标志物来评价药物的治疗反应,生物标志物和临床终点之间的关联在两个人群中是否一致等。如可行,还可考虑建立疾病进展模型等进行定量分析以评价疾病在成人和儿科人群中的相似性。随着数据的积累,当存在可利用的成人和儿科人群暴露-效应数据时,建议采用定量药理学等方法进行暴露-效应关系的相似性评价。

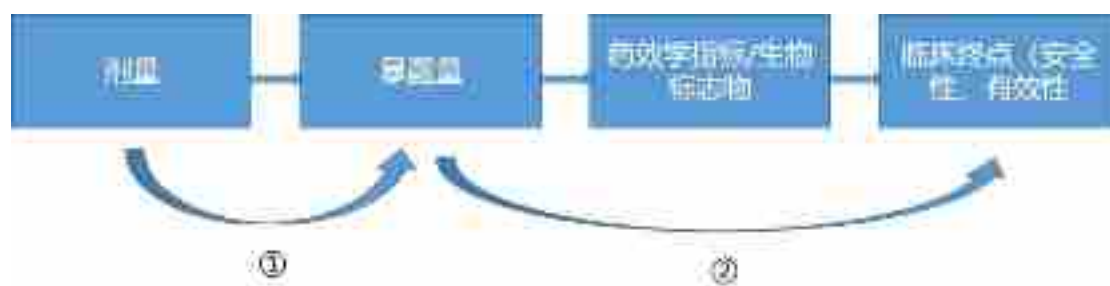


图1. 剂量-暴露-效应简化示意图

外推的不确定性主要来自两个方面。①儿科人群给药一定剂量后暴露量预测的不确定性。例如,在儿科人群中,药物的吸收、分布、代谢和排泄涉及个体发育过程中尚未明确的酶和/或转运体、药物的药代动力学特征等均可能影响儿科人群的暴露量预测。②相同的暴露量在儿科人群中是否产生与成人相似的疗效和安全性的不确定性。例如,对于疾病病理生理和靶点随着年龄变化等方面存在未知。

在一些特殊情况下,当现有数据可以充分支持从暴露量到效应的相似性时,即暴露-效应关系相似,可能仅需要匹配成人的暴露量来支持药物在儿科人群中的疗效,但可能需要进一步收集安全性方面的数据;当暴露-效应关系存在较大的不确定性时,可考虑采用剂量滴定到合适的药物效应的方法或进行剂量范围研究以探索儿科人群的剂量-暴露-效应关系,但可能存在将儿科人群暴露于低于或高于安全有效暴露量的伦理问题或安全性问题。

(二) 外推计划

外推策略制定后,应进一步制定相应的外推计划,支持儿科人群的有效性和安全性评估。在计划中需列出的内容包括但不限于:需要收集的信息和数据、收集数据的目的和方法以及设计科学合理的临床研究方案等。

制定外推计划时,应根据对疾病的发病机制和病理过程、药物药理作用以及治疗反应等方面的相似性程度进行综合考量,具体情况具体分析。对于有效性方面,①当儿科人群和成人在疾病、治疗反应以及暴露-效应关系上存在较大差异,成人数据不能外推至儿科人群时,需要在儿科人群中开展临床安全有效性研究,从而为儿科药物的获益-风险评估提供充分的证据和信息。②若成人数据在一定程度上可用于外推至儿科人群,但仍需获得儿科人群的疗效数据时,如果在成人患者中没

有经验证的可预测临床疗效的生物标志物，可考虑在儿科人群中开展有效性研究；如果在成人患者中有经验证的可预测临床疗效的生物标志物，可考虑在收集儿科患者药代动力学数据的同时收集生物标志物数据进行药代动力学-药效动力学研究外推有效性。需要注意的是，当采用生物标志物作为外推计划的组成部分时需要对该生物标志物与临床疗效在成人患者和儿科人群中的关系有清晰的认识。③在一些特殊情况下，若有充分证据表明儿科人群与成人在疾病、药物药理作用以及治疗反应等方面足够相似，并且该药物的暴露-效应关系也足够相似时，可考虑采用基于暴露量匹配方法进行有效性外推，这种情况下可开展以药代动力学为目的的研究仅收集儿科人群的药代动力学数据，以期在儿科人群中达到成人的安全有效暴露量，进行有效性外推。安全性方面，由于可能存在生长发育或器官成熟度相关的或其它机制不明的安全性风险、儿科人群样本量较小等原因，安全性外推时需特别谨慎。

对于创新药，在首次制定儿科药物研发策略或外推计划时，通常尚无药物在成人中安全性和有效性的充分数据（例如，成人药物研发仅进行到 II 期研究），在成人中的治疗窗数据往往也不够充分，无法评价暴露-效应关系在儿科人群和成人中的相似性，因此面临更多的不确定性和知识缺口。此时的外推

计划通常需收集较全面的儿科人群数据。如可行，可考虑在成人 II 和/或 III 期临床研究中收集部分儿科人群数据。

对于已上市新增儿科人群适应症的药物，或者在儿科人群中存在可被利用的临床研究数据，应在制定外推策略和计划时对这些数据进行充分利用，并进行定量分析。

临床前动物的数据和/或同作用机制的药物在成人或儿科人群中的数据也可以作为参考。

（三）外推策略和计划的更新

相似性评价不是一个静态或“一次性”的工作，随着知识的积累，在获得进一步的成人、儿科人群或其他方面的数据后，应根据新增数据更新相似性评价，并依据更新后的相似性程度调整外推策略，进而更新外推计划。例如，在儿科适应症开发之初尚无数据用于定量分析暴露-效应关系的相似性时，综合考虑药物、靶点和疾病的相似性后，此时的外推计划有可能考虑在儿科人群中开展临床终点的有效性研究，该计划往往会随着后续数据的增加而不断进行更新。例如，随着药物研发过程的推进，获得了建立儿科人群和成人之间暴露-效应关系相似性的数据，若数据支持暴露-效应相似，则儿科人群有效性研究可借用成人信息从而减少儿科人群有效性研究的样本量；也可为后续药物的开发提供支持，例如，剂型和给药途径的改变，相关适应症的扩展等。

若获得与临床有效性相关的生物标志物数据,则可通过模型分析的方法比较暴露-效应关系在儿科人群和成人之间的相似性,从而调整外推策略和计划。例如,将在儿科人群开展临床终点的有效性研究的计划更新为在儿科人群中开展生物标志物为药效学指标的药代动力学-药效动力学研究。

三、外推实施中的定量方法

根据外推计划,外推情形下的临床研究目的包括但不限于暴露量匹配、生成儿科人群的疗效和安全性数据等,本章主要阐述了不同研究目的下所涉及的定量方法及相关考虑。

(一) 暴露量预测

药物暴露量涵盖了药物(原形药物和/或活性代谢产物)的系统暴露量和/或局部暴露量。衡量药物暴露量的指标包括描述单一时间点的暴露量指标(例如,浓度峰值或浓度谷值)以及一段时间内的暴露量指标(例如,药-时曲线下面积或平均药物浓度)等。

在药物研发中,暴露量是需要考虑的关键问题之一。儿科临床研究中生物样本的采集通常会受到限制,导致药物浓度的信息非常有限,难以采用传统的非房室分析方法获得可评价的暴露量指标。此时,可采用基于模型的方法,结合成人的药代动力学信息并在明确模型假设的前提下,得到儿科人群的暴露量。在儿科药物研发的早期阶段,通常缺乏儿科人群临床研究

数据，利用模型模拟的方法预测儿科人群的药物暴露量，匹配成人药物暴露量以支持儿科人群初始剂量选择、药代动力学研究中样本量估算等方面。在取得一定的儿科人群临床数据后，儿科药物暴露量可结合暴露-效应关系分析等，确定儿科人群有效性研究中的剂量等。

1. 相关考虑

在儿科药物研发的早期阶段，由于缺少儿科人群临床数据以及可能存在知识缺口，此时的儿科人群模型可能存在较大的不确定性，建议采用不同的模型预测儿科人群中的暴露量。在取得一定的儿科人群临床数据后，需根据临床数据对预测儿科人群暴露量的模型进行进一步优化和/或验证，以提高和评价模型对儿科人群药物暴露量的预测能力。基于模型的方法具有“学习-确认”的特性，相关模型会随着数据的积累不断得到优化。

在开展儿科人群临床研究前，可通过建模模拟的方法预测儿科人群的暴露量水平；同时综合考虑疾病的相似性、药物已知的有效性和安全性、以及在成人中的暴露-效应关系等信息，预设儿科人群和成人的暴露量匹配标准，为儿科人群提供预期安全且有效的暴露量范围。预设标准的设置应充分结合药物的治疗窗和暴露-效应关系，考虑儿科人群因体重和生长发育等因素导致的暴露量差异。通常该标准除了考虑暴露量平均值或

中位值相似外，还应关注儿科人群和成人暴露量分布的区间和两端的尾部值，以保证儿科人群受试者的预期暴露量处于安全且有效的范围。需在研究方案中描述预设标准及其合理性。若未达到预设标准，建议分析原因。

在无法将儿科人群和成人的暴露量进行头对头比较的情况下，可使用现有相关儿科研究或某些数据库中儿科人群的人口统计学信息对儿科人群暴露量进行模拟，采用基于模型的方法与成人暴露量进行比较。比较时需考虑的因素包括但不限于药物的治疗窗、是否具有非线性药代动力学特征、个体内和/或个体间变异程度、不同疾病患者对药代动力学的影响、不同年龄段和/或不同体重范围人群的暴露量、暴露-效应关系、获得暴露量研究的样本量，以及同作用机制的其他药物或同药物的其他适应症在成人和儿科人群中的信息等。

暴露量比较的方法应视不同情况具体分析，并在外推计划中预先说明。可采用图、表等方式描述不同人群的暴露量范围以及年龄和/或体重等因素对暴露量的影响，例如，箱式图、重叠的浓度时间曲线等图形以及以表格的形式呈现的相应指标的分析结果。

2. 利用模型模拟暴露量的常用方法

目前常用的模拟暴露量的方法包括考虑异速生长法或生长发育影响因素的群体药代动力学模型和生理药代动力学模

型等。儿科人群的群体药代动力学模型及生理药代动力学模型的建立通常基于现有成人或其他年龄段儿科人群模型，并充分考虑体重、年龄、器官成熟、疾病进程及其他可能影响药代动力学的协变量（例如，关键酶、转运蛋白、肾功能等）在不同人群中的差异，从而对儿科药物暴露量进行模拟。

针对特定参数（例如，清除率和分布容积）的异速生长法通常与群体药代动力学模型协同使用，对儿科人群进行暴露量模拟。对于儿科人群，异速生长公式可转换为：药物在儿科人群中的清除率= 成人中的清除率 $\times$ （儿科人群众体重/成人人群众体重） k_1 ；儿科人群中的分布容积= 成人中的分布容积 $\times$ （儿科人群众体重/成人人群众体重） k_2 。根据体内基础代谢理论，清除率和分布容积的异速生长指数 k_1 和 k_2 通常可考虑分别取 0.75 和 1。当在研药物已经有数据支持合理预测异速生长指数时，可使用通过群体药代动力学模型优化异速生长指数。在适当的情况下，还可以通过纳入生理发育变化机制的相关内容来调整群体药代动力学模型。

青少年的个体发育已经基本成熟，一般情况下可考虑采用校正体重的异速生长法联合群体药代动力学模型模拟药物在青少年人群中的暴露量。对于低龄儿科人群（尤其是两岁以下的儿科人群），通过简单的人体体重或体表面积尚不能充分表征其个体发育过程，同时部分生理参数随年龄的个体发育存在

不确定性,因此在这部分人群中使用考虑异速生长的群体药代动力学模型或者生理药代动力学模型的方法可能均存在一定的不确定性,此时可考虑多种方法的联合应用以减少不确定性。

对小分子药物等的建模方法及相关考虑如下:

对于小分子药物,可考虑使用生理药代动力学模型的方法预测儿科人群的暴露量。建模前建议先通过成人的临床数据对成人生理药代动力学模型进行验证;建模时应充分考虑个体发育过程中酶、转运蛋白、肾功能等的影响。生理特征可能影响吸收、分布、代谢和排泄途径等,仅采用生理药代动力学模型的方法预测儿科人群的暴露量存在不确定性,因此当获得部分儿科人群的药代动力学数据时,应考虑联合使用考虑异速生长法的群体药代动力学模型和生理药代动力学模型等方法。若不同模型得到的暴露量模拟结果差异较大,可采用群体药代动力学模型获得年龄或其他生长参数与药代动力学参数的关系进一步分析可能的原因。

对于生物制品(包括抗体类药物),可根据药物的清除机制考虑使用异速生长的群体药代动力学模型模拟儿科人群的暴露量。如采用生理药代动力学模型的方法,应关注由于生物制品代谢相关的一些年龄依赖性生理参数可能存在较大的不确定性(例如,FcRn 和靶点的表达水平)。

对于主要经肾小球滤过排泄的药物，也可考虑建立 eGFR 的年龄依赖的半机制模型；对于经肾小管转运体主动分泌排泄的药物，还可考虑建立转运体的个体发育机制模型。

对于某些药物，可能涉及复杂的吸收过程和影响吸收的因素，吸收过程涉及的生理参数在儿科人群中存在不确定性，因此增加了儿科人群中暴露量模拟的不确定性，可能需要开展儿科人群的药代动力学研究进行外部验证。

（二）暴露-效应关系分析

暴露-效应关系是儿科药物研发中需考虑的重要问题之一。在儿科药物研发中，暴露-效应关系主要用于三个方面。①利用外推进行儿科药物研发时，通过比较成人和儿科人群之间的暴露-效应关系，评价治疗反应的相似性，作为支持在儿科人群中进行有效性和/或安全性外推的依据。通过不断积累儿科人群中暴露-效应分析的相关数据，可进行不同药物甚至不同作用机制但同一适应症药物的合并分析，以帮助确立特定适应症中儿科人群和成人之间治疗反应的相似性，最终作为基于药物暴露量匹配外推的重要依据。值得注意的是，成人和儿科人群之间暴露-效应的相似性评价关注的是在成人暴露-效应关系的基础上，当儿科人群达到成人推荐治疗剂量下的药物暴露量时，是否可以产生与成人相似的治疗反应。②在儿科临床研究设计时，作为剂量选择的依据。③在儿科适应症的不同剂型、

改变给药方案和/或给药途径等时，为变更前后临床效应的变化提供定量评价依据。

1. 相关考虑

在通过外推进行儿科药物研发时，成人的暴露-效应分析结果是儿科暴露-效应分析的重要支撑，当通过比较暴露-效应关系评价治疗反应相似性时，经充分验证的成人暴露-效应关系是评价相似性的基础；在儿科人群中选择目标暴露量指标时，需参照成人中与治疗反应相关性最强或最敏感的药物暴露量指标。外推情形下，除了相同适应症的成人数据，儿科人群中的暴露-效应分析还应最大可能地利用现有信息，包括来自相同作用机制相同适应症药物、同一适应症不同作用机制药物以及相同作用机制相关适应症药物的成人和/或儿科人群的暴露-效应分析等。而非外推情形中，儿科人群的暴露-效应分析则会相对独立。

儿科人群和成人之间暴露-效应关系相似性的证据等级取决于暴露-效应分析中使用的效应指标，最高层级为使用临床终点（有效性和安全性），其次为经验证的替代终点。此外，在生物标志物具有临床意义的情况下，可根据成人中建立的暴露量-生物标志物-效应的定量关系以及儿科人群的早期研究结果对儿科人群和成人之间在暴露量-生物标志物的相似性进行评价。这一结果对评价暴露-效应关系的相似性评价具有一

定的提示作用。如发现儿科人群和成人在暴露量-生物标志物方面存在差异,应考虑是否需对后续研发策略,尤其是后续临床研究设计和剂量选择进行调整。

2. 暴露-效应关系的分析方法

外推情形下的暴露-效应关系分析包括仅针对儿科人群的分析,以及儿科人群与成人的比较分析。

(1) 仅针对儿科人群进行暴露-效应关系分析时,可采用模型化的方法。大致分为两种: ①以数据为导向的分析方法。该方法根据要分析的数据类型事先选择科学合理的模型对目标剂量或给药方案等进行预测。模型的选择应根据所分析变量(即效应指标)的类型,针对离散型变量的概率模型分析包括 logistic 模型等; 针对事件发生时间的生存分析包括 Cox 回归模型和 Weibull 分布模型等; 针对连续型变量的经验性或基于机制的药代动力学-药效动力学模型分析包括 $E_{\max}$ 模型或间接反应模型等。②以机制为导向的分析方法。该方法主要是通过既往知识或体内外、临床前研究结果等获得模型参数,建立能够描述生理机制的定量系统药理学模型,从而对效应进行预测。模型依赖于对于机制的了解以及临床前研究和临床研究数据的可靠性和完整性,建议使用临床研究得到的数据对模型进行验证。在结果解读时应注意不确定性较大的参数以及没有得到验证假设的影响。

如数据不支持进行模型化分析,也可采用图形化方法进行探索,此时需考虑评价方法的可靠性。

(2)通过比较成人和儿科人群中暴露-效应关系进行相似性评价时,根据是否事先确定比较的界值,分为图形化描述法和界值法。

外推中,在进行儿科人群与成人之间暴露-效应关系比较时,基于暴露-效应曲线的图形可直观地显示儿科人群和成人之间暴露-效应关系的差异。在无法获得儿科人群和成人之间完整暴露-效应曲线的比较时,可考虑在成人完整暴露-效应曲线的基础上叠加儿科人群的结果,从而在相应的暴露量水平上对儿科人群与成人之间的治疗反应进行比较。

图形化描述法有其局限性,例如,基于目视检查的评价方法较主观。因此,可考虑结合界值方法。例如,通过模型方法定量分析儿科人群与成人之间的疗效差异并基于非劣效方法进行暴露-效应的相似性评价;在进行儿科人群与成人之间暴露-效应的相似性评价时,将成人暴露-效应结果作为先验信息,通过贝叶斯方法分析儿科暴露-效应数据。

当采用界值方法时,需在方案或统计分析计划中说明具体评价指标、评价标准、模型假设、模型参数及模型合理性等。评价指标和标准可能根据药物和/或疾病的不同而发生变化。

在儿科人群和成人之间进行剂量-暴露-效应关系比较时，需考虑潜在的影响因素，包括年龄、体重及其关联因素（例如，体表面积等），还可能包括器官成熟度、蛋白结合率、关键酶的活性和表达水平、转运蛋白、肾功能、特定的合并用药、疾病严重程度以及特定靶点的表达水平和对药物的敏感性等，必要时可能还需考察对照药（例如，安慰剂或阳性药）的影响及其在成人和儿科人群之间的差异。了解这些因素对剂量-暴露-效应关系的影响可以更好地探索儿科人群和成人之间存在暴露-效应或治疗反应差异的原因，并通过模型模拟的方法找出解决方案，从而为后续研发策略提供依据。另外，识别影响暴露-效应的因素后，可为优化剂量，并进行适当的给药方案调整提供依据。

（三）剂量选择

1. 相关考虑

剂量-暴露-效应关系是剂量选择的关键。本指导原则中的剂量选择指给药方案的选择，包括给药剂量和频率的选择。可利用定量方法进行剂量-暴露-效应关系分析后进行最佳剂量选择。外推中，由于通常对药物在成人中的剂量-暴露-效应关系有一定的认知，因此儿科人群进行剂量选择时，应着重考察不同生长阶段的生理发育对剂量-暴露-效应关系的影响。需要注意的是，剂量选择需平衡药物在儿科人群中的获益风险，根

据药物的特点选择合适的方法,同时儿科人群本身是一个非常多样化的人群(早产儿到青少年),在进行科学合理的剂量选择时,大部分药物需联合应用多种方法。

2. 剂量选择的方法

儿科人群中的剂量选择贯穿儿科药物研发的整个过程。本指导原则对初始剂量选择和关键研究中的剂量选择建议如下。

(1) 在选择儿科人群研究中的初始剂量时,可通过匹配成人中的目标暴露量为儿科人群选择科学合理的初始剂量提供依据。

对于治疗窗较宽或具有线性药代动力学特征的药物,在充分保证受试者安全的情况下,可考虑直接采用预测的暴露量进行初始剂量的选择,后续研究可采用稀疏采样(或机会采样)的策略收集药物的暴露量数据以获得在儿科人群中的药代动力学特征,对儿科人群剂量进行验证。对于治疗窗窄、非线性药代动力学特征,或在儿科人群和成人之间药代动力学特征存在明显差异的药物,建议首先进行探索性的儿科人群药代动力学试验,以获得儿科人群中的剂量和暴露量的关系,从而进行剂量选择。

(2) 关键研究中的剂量选择有多种方法,常用方法有暴露量匹配和剂量滴定到合适的药物效应。其他剂量选择的方法包括剂量滴定到合适的药物浓度、药代动力学-药效动力学分

析、药效动力学效应或与成人剂量一致等。由于将儿科患者的暴露量于低于治疗剂量可能不符合伦理要求,并且现有安全性数据可能不支持选择更高剂量/暴露量,在平衡获益风险后,建议根据具体情况选择合适的方法。

值得注意的是,在某些情况下,基于儿科人群的暴露-效应关系,儿科人群的获批剂量需进一步优化,儿科人群的获批剂量可能并非有效性研究中的剂量。

(四) 有效性

若外推计划显示,需要在儿科人群中开展临床研究收集临床终点的有效性数据以支持科学合理的外推,从而为药物的获益-风险评估提供充分的证据和信息时,相应的研究设计相对灵活,当样本量有限时,应慎重考虑假阳性和假阴性结果的相对重要性。申办者可采用合理的试验设计,例如,剂量对照、延迟启动、随机撤药、交叉设计、具有期中分析的适应性设计、以及同时利用外部数据的合成对照组等,这些设计保留了对照试验的优势,增加使用试验治疗的机会。在研究设计阶段,需考虑对照组的选择、研究终点的选择、样本量估计、分析方法等关键要素。

1. 对照组的选择

对照组的选择是最重要的设计决策之一,其选择受到儿科外推计划中确定的科学问题的影响。

（1）随机对照研究

在可行的情况下，应优先选择随机对照研究以提供治疗效应的无偏估计。当外推策略显示需要进行随机对照研究才能得出获益风险结论时，随机对照研究应作为外推计划的一部分。

（2）单臂研究

若随机对照不可行，单臂研究是可选择的策略之一，申办者应说明采用单臂研究的科学性及合理性，其对照形式包括外部对照和目标值对照。

外部对照：对照的来源包括来自成人的对照组、其他随机对照试验的相关对照组或儿科人群的真实世界证据等。与采用随机对照的研究相比，利用外部对照研究进行因果推断非常具有挑战性。由于是把研究数据与外部来源的数据进行直接比较，应使用适当的统计方法解释人群之间的差异。在设计和分析时，应采取合理的措施和方法控制潜在偏倚对因果估计目标估计的影响。潜在的偏倚包括选择偏倚、信息偏倚（例如，由于缺失数据、测量误差或错误分类而产生的信息偏倚）、混杂偏倚和时间相关偏倚（例如，永恒时间偏倚）。应采用倾向性评分、虚拟匹配对照等合理的统计分析方法，并进行充分的敏感性分析和偏倚的定量分析来评价已知或已测的混杂因素及未知或不可测量的混杂因素以及模型假设对分析结果的影响。

目标值对照：在某些情况下，采用目标值对照可能是合理的，例如，当成人中的证据标准是以目标值为对照的单臂研究时。应预先指定评估主要疗效指标的目标值。在目标疗效确定的情况下，样本量估计应保证研究具有较高的检验效能或估计值有足够的准确度。

2. 研究终点的选择

应尽早确定儿科人群研究的终点指标，对于特定年龄和发育亚组，可能有必要研发、验证和使用与成人不同的终点指标，鼓励采用标准化的测量、收集、分析和报告以优化儿科药物的研发。

在所有可行情况下，均应在成人中评估儿科人群拟定终点指标与成人有效性研究中主要有效性终点指标之间的关系。

在可行的情况下，可考虑在纳入儿科开发计划之前，将潜在的儿科终点指标作为成人人群开发计划的一部分或在成人研究中纳入部分儿科人群进行评估。

某些情况下，可能有必要根据生物标志物、替代终点或与成人关键研究中主要终点指标不同的指标来制定外推计划。例如，在儿科人群和成人中测量的终点指标可能不同，或者测量时点不同。一般而言，生物标志物终点指标的选择应得到成人和儿科人群中现有数据的支持，并在外推计划中说明其合理性。如果采用在成人中无法测量的生物标志物作为儿科人群临床

研究的主要终点指标，建议测量儿科人群中的相关临床结局，以帮助理解在儿科人群中，此生物标志物与相关临床结局之间的关系。

3. 估计目标

外推应有合理的依据，对外推中的不确定性应当有明确的科学认识，其应反映在主要估计目标的依据和定义中。临床研发阶段不同，关注的科学问题也不同，申办者应根据实际情况设计相应的临床研究以回答所关注的科学问题。科学问题越明确，定义的主要估计目标也越清晰明确。申办者应遵循 ICH E9 (R1)，通过定义估计目标以确保试验目的与研究设计、数据收集和分析相一致，研究设计和样本量估算应明确反映主要估计目标。

4. 统计分析方法

(1) 贝叶斯方法

外推中，贝叶斯方法可通过预测验证方法评价成人和儿科人群之间疗效的相似性，还可通过将儿科人群的信息和成人的证据相结合进行证据综合。预测验证方法的目的是探究儿科试验观察到的数据与儿科试验预期结果的分布的一致性。根据成人现有数据建立预测分布时应纳入与结局相关的疾病状态等关键协变量。

证据综合的目的是将来自儿科人群的试验信息（例如，治疗组相对于对照组的治疗效应）与来自此试验以外其他来源的信息（例如，成人或儿科人群历史试验中在治疗组和/或对照组的疗效信息）相结合。可通过层次模型（例如，MAP 法）将从其他来源数据中获得的信息作为儿科人群试验贝叶斯分析的信息先验。为了降低儿科人群试验数据与其他来源数据得出的先验信息之间的冲突风险，建议进一步构建稳健先验。稳健先验是通过层次模型从其他来源数据导出的信息先验和弱信息先验的混合，在稳健化 MAP 先验中，如果 MAP 先验与儿科人群试验的数据有冲突时，MAP 先验基本上不会被使用。

如果有多个信息来源（例如，成人的多个历史试验），使用层次模型（例如，MAP 方法）可能相对合适。如果只有一个信息来源可用，也可考虑使用其他方法，例如，幂先验法或相称先验的方法。使用幂先验方法，从源数据借用的信息量是预先指定和固定的，在儿科人群试验之前对具体借用量参数的选择可能会存在困难并且对预期外的异质性程度容忍度较低。相称先验方法与层次模型一样，信息的借用是动态的，即取决于源数据和目标数据之间的一致性。在只有单一信息源的情况下，相称先验方法和层次模型可能会面临相同的挑战，须提供源数据和儿科人群数据之间相似度的信息先验。

当使用贝叶斯方法时，应在方案或统计分析计划中提供详细的模拟参数、模拟过程和模拟结果，并需说明参数的合理性；为了获得充分的统计学证据，保证研究的质量、有效性和完整性，申办者应充分评估先验信息的合理性以及对统计学结论和最终结论可能带来的影响，应设置不同先验进行充分的敏感性分析，以评估贝叶斯方法的稳健性和适用性。临界点分析中的先验信息可以有系统地变化，是用于评估分析结果对于先验分布的不同选择是否敏感的一种方法。建议在获得儿科人群试验数据前预先制定贝叶斯分析计划，并与监管机构尽早就使用的先验分布和分析方法达成一致。

应提供儿科人群不借用信息的分析结果，若其与贝叶斯分析的结果都能显示临床获益，则能够与阳性的外推分析结论相互印证。若不借用信息的分析结果未能显示临床获益，则不能完全基于阳性的外推分析结论进行临床决策。

样本量考虑：应事先了解被纳入设计和分析的先验信息，以支持儿科试验结果的解释。特别是，有必要了解在成人中产生的数据哪些可用于儿科人群的外推，以及成人中产生的数据相对于儿科人群中的数据量。如果将可用信息（基于成人数据，或建模模拟结果）总结为统计分布，有效样本量是描述使用信息程度的其中一种方法。先验的有效样本量（ESS）是指该先验信息等价于儿科人群的样本数量。在没有使用试验外部信息

的情况下，儿科人群试验的样本量为 N 例，当使用证据综合时，通过（稳健化）MAP 等贝叶斯先验方法借用外部信息，可考虑大约 $N-ESS$ 的样本量。应通过模拟评估样本量减少的确切程度。

（2）频率方法

外推情形下有效性研究的设计可能与传统方法不同，样本量的考虑相对灵活，基于外推的样本量往往小于非外推场景下的样本量。对于样本量估计时的 I 类错误、II 类错误、效应量、变异度等参数的设置，应说明其合理性，应采用相应检验水准进行频率方法的比较分析，以支持外推策略。如果儿科人群的终点与成人相同，建议在儿科人群中采用与成人相同的分析方法。在将数据进行合并分析合理的情况下，可采用结合成人数据和儿科人群数据的频率论荟萃分析方法。

（五）安全性

可将相同作用机制药物的安全性信息作为参考，或者参考该药物在其他适应症儿科人群中的安全性信息来预估短期的安全性风险。但是与生长发育或成熟度相关的长期安全性或其它机制不明的安全性风险不能直接从成人外推。在儿科研发早期，非临床数据（药理机制，临床前毒理，体外、体内的数据）、同靶点药物的安全性信息、该研究药物在其他适应症患者中的安全性信息等，在制定外推计划阶段是重要的参考信息。此外，

生长和发育的动态过程中可能短时间内不会表现出不良反应，而在生长和成熟的后期却可能出现。在患者接受治疗期间或治疗后，可能需要进行长期研究或监测，以确定对骨骼、行为、认知、生殖、免疫成熟和发育等方面可能的影响。

在可行的情况下应尽量设置对照组，通过比较试验药物与对照组药物之间的安全性，明确试验药物相较于对照组药物是否可能增加安全性风险，可提高结果的可解释性。结合在成人中识别到的需要特别关注的不良事件，以及是否能建立暴露-安全性的分析/模型等具体情况具体分析，在儿科人群中收集安全性信息，具体方式包括但不限于：

（1）趋势分析。基于已观察到的成人研究数据，通过结合儿科人群所对应剂量、疾病、有效性及实验室检测值正常范围等，综合评价成人与儿科人群在安全性方面的趋势，尤其是在成人研究中常见和需要特别关注的不良事件在儿科人群中的发生率、是否存在新的安全性事件及风险等。关于儿科研究的规模及随访时间，应提供合理依据以支持不良事件发生率估计的精确程度，确保趋势解读的合理性。

（2）独立安全性研究。基于前期数据，若儿科人群与成人患者在安全性方面可能存在较大差异时，可考虑进行独立的安全性临床研究。应提供样本量估算的合理性，以确保能提供

充分的安全性信息，例如，对发生率较低的不良事件，是否有足够的样本量观察到该不良事件。

（3）长期随访研究。长期随访（包括上市后监测）对于确定药物对儿科人群患者生长发育的影响具有重要意义。建议开展长期随访研究，为儿科人群患者提供长期安全性或有效性等方面的信息。

四、其他考虑

考虑到儿科人群、治疗领域和药物性质的差异，外推的具体情形和方法有其多样性。任何基于外推的结论都存在局限性，需要通过临床研究和/或临床实践进行科学验证。值得注意的是，无论儿科人群和成人之间在疾病和治疗反应相似性方面的证据是否充分，均建议充分考虑药物作用机制、药代动力学信息，以及靶器官、毒性器官等生理成熟程度相关信息。

国外儿科人群药物临床研究数据对于支持国内儿科药物的研发具有重要意义。若药物在国外成人和儿科人群中都有应用且药物在国内成人中的安全、有效性已确认，建议综合国外儿科人群的临床研究数据，重点考察建立成人和儿科人群剂量-暴露-效应关系的相似性和种族差异，以支持药物在国内儿科人群中的安全、有效性。

在儿科药物研发中，建议申请人充分利用现有数据，基于相似性的评价等，制定科学合理的研发策略和计划以呈现完整

的证据链，收集高质量的研究数据并综合临床价值，确保药物在儿科人群中的安全、有效性。

拟用于成人和儿科人群共患疾病的药物，在获得成人初步安全性及潜在获益的临床研究数据后，在保证青少年患者安全性的前提下可纳入部分青少年患者以加速儿科药物的研发。

定量方法中涉及的模型方法均需进行模型评价和验证，应贯穿儿科药物研发的整个过程。

在成人药物研发过程中建议申办者尽早考虑药物在儿科人群中的研发策略和计划（包括儿科剂型的开发等），随着数据的不断增加，策略和计划也应相应调整。建议申办者就儿科药物研发策略和计划、计划的调整、采用新技术、新方法（例如生物信息学、机器学习等）等方面与监管机构进行沟通，沟通时需提供研发计划、方案等相关资料。

五、参考文献

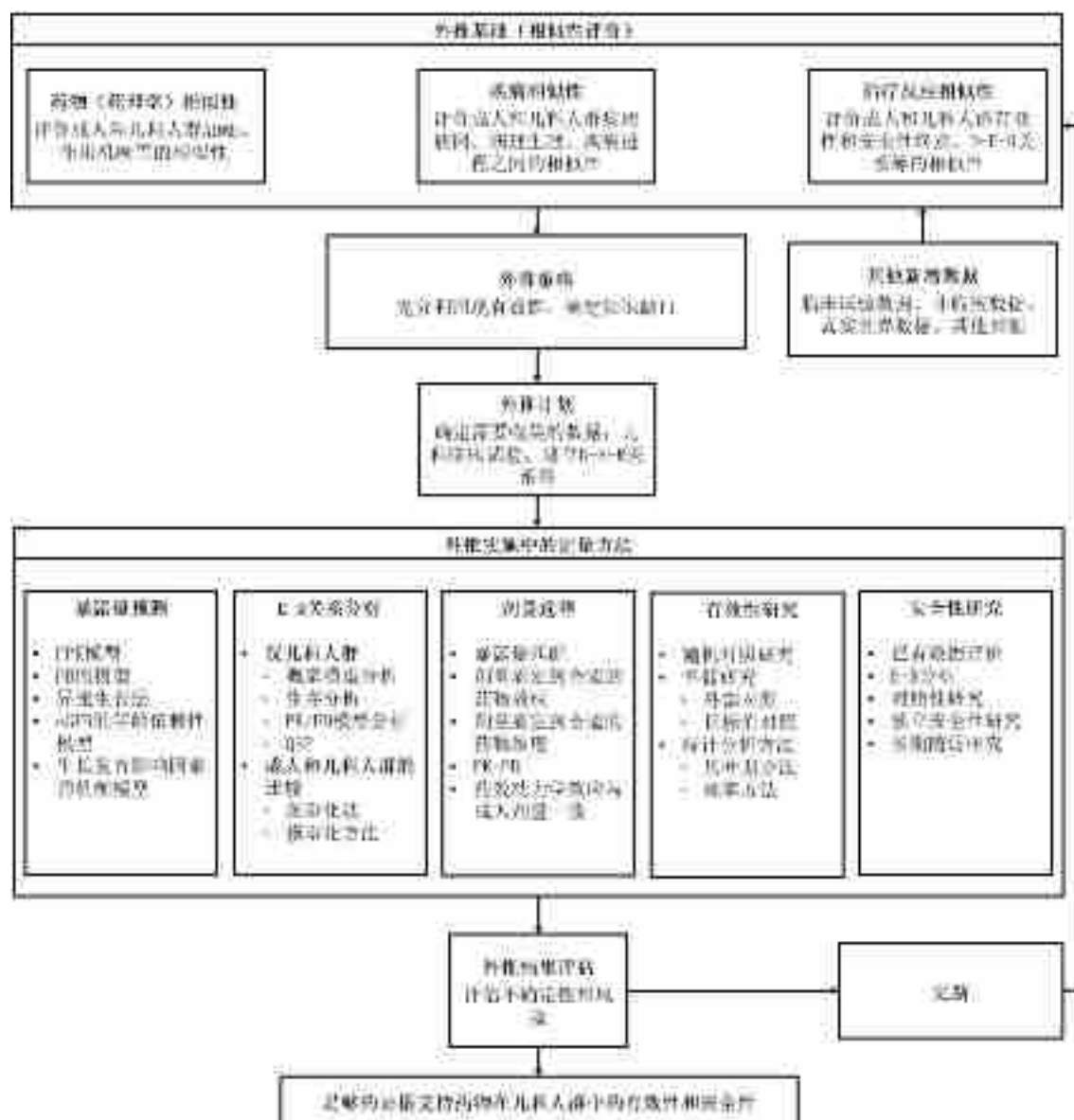
1. ICH. E11A: 儿科外推（征求意见稿）. 2022.
2. ICH. E11(R1): 用于儿科人群的医学产品的药物临床研究. 2017.
3. ICH. E9(R1): 临床试验中的估计目标与敏感性分析（E9 指导原则增补文件）. 2019.
4. ICH. E10: 试验中对照组的选择. 2000.
5. （原）国家食品药品监督管理局. 成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则. 2017 年.
6. 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）. 2020.
7. 国家药品监督管理局药品审评中心. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）. 2021.

8. 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物真实世界研究设计与方案框架指导原则(试行). 2022 年.
9. Ollivier Cécile, Sun Haihao, Amchin Wayne et al. New Strategies for the Conduct of Clinical Trials in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Outcome of a Multistakeholder Meeting With Patients, Academia, Industry, and Regulators, Held at the European Medicines Agency on Monday, June 12, 2017.[J] .J Am Heart Assoc, 2019, 8: e011306.
10. FDA Drugs for Treatment of Partial Onset Seizures Full Extrapolation of Efficacy from Adults to Pediatric Patients 2 Years of Age and Older, 2019.
11. Singh Renu, Ivaturi Vijay D, Penzenstadler Justin et al. Response Similarity Assessment Between Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult Rheumatoid Arthritis for Biologics.[J] .Clin Pharmacol Ther, 2021, 110: 98-107.
12. Zhang Qunshu, Travis James, Rothwell Rebecca et al. Applying the Noninferiority Paradigm to Assess Exposure-Response Similarity and Dose Between Pediatric and Adult Patients.[J] .J Clin Pharmacol, 2021, null: S165-S174.
13. Gamalo-Siebers Margaret, Savic Jasmina, Basu Cynthia et al. Statistical modeling for Bayesian extrapolation of adult clinical trial information in pediatric drug evaluation.[J] .Pharm Stat, 2017, 16: 232-249.
14. Kaddi Chanchala D, Niesner Bradley, Baek Rena et al. Quantitative Systems Pharmacology Modeling of Acid Sphingomyelinase Deficiency and the Enzyme Replacement Therapy Olipudase Alfa Is an Innovative Tool for Linking Pathophysiology and Pharmacology.[J] .CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2018, 7: 442-452.
15. Peterson M C, Riggs M M, FDA Advisory Meeting Clinical Pharmacology Review Utilizes a Quantitative Systems Pharmacology (QSP) Model: A Watershed Moment?[J] .CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2015, 4: e00020.
16. Mahmood Iftexhar, Theoretical versus empirical allometry: Facts behind theories and application to pharmacokinetics.[J] .J Pharm Sci, 2010, 99: 2927-33.
17. Dong Min, Fukuda Tsuyoshi, Selim Sally et al. Clinical Trial Simulations and Pharmacometric Analysis in Pediatrics: Application to Inhaled Loxapine in Children and Adolescents.[J] .Clin Pharmacokinet, 2017, 56: 1207-1217.
18. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. J Clin Pharmacol. 2018 Oct;58 Suppl 10:S10-S25.
19. Burger, H., Gerlinger, C., Harbron, C., Koch, A., Posch, M., Rochon, J., & Schiel, A. (2021, 11). The use of external controls: To what extent can it currently be recommended? Pharmaceutical Statistics, 20(6), 1002-1016.

20. Hobbs, B., Carlin, B., Mandrekar, S., & Sargent, D. (2011, 9). Hierarchical Commensurate and Power Prior Models for Adaptive Incorporation of Historical Information in Clinical Trials. *Biometrics*, 67(3), 1047-1056.
21. Hobbs, B., Sargent, D., & Carlin, B. (2012). Commensurate priors for incorporating historical information in clinical trials using general and generalized linear models. *Bayesian Analysis*, 7(3), 639-674.
22. Ibrahim, J., & Chen, M.-H. (2000). Power Prior Distributions for Regression Models.
23. Neuenschwander, B., Weber, S., Schmidli, H., & O'Hagan, A. (2020, 6). Predictively consistent prior effective sample sizes. *Biometrics*, 76(2), 578-587.
24. Ross L. Prentice. (1989). prentice 1989. *Statistics in Medicine*, 8(4), 431-440.
25. Schmidli, H., Gsteiger, S., Roychoudhury, S., O'Hagan, A., Spiegelhalter, D., & Neuenschwander, B. (2014, 12). Robust meta-analytic-predictive priors in clinical trials with historical control information. *Biometrics*, 70(4), 1023-1032.
26. Schmidli, H., Häring, D., Thomas, M., Cassidy, A., Weber, S., & Bretz, F. (2019, 4). Beyond Randomized Clinical Trials: Use of External Controls. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 107(4), 806-816.
27. EMA. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for pediatrics, 2018
28. Gamalo-Siebers, Margaret, et al. "Incorporating innovative techniques toward extrapolation and efficient pediatric drug development." *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 53.5 (2019): 567-578.

六、附录

(一) 外推流程图



（二）案例

案例 1.Y 药儿科人群适应症的开发

1.背景介绍

Y 药在适应症 A 成人患者中开展了两项关键 III 期临床研究（研究 A 和研究 B），均设置 1 mg/kg 和 10 mg/kg 两个剂量组，前三次每两周一次、随后每月一次。两个剂量组均提示本品具有一定的有效性，但是仅 10 mg/kg 组在两项 III 期研究中均达到主要疗效终点的统计学假设，因此批准上市的给药方案为 10 mg/kg。

2.外推策略和外推计划

在成人适应症开发过程中，经评估儿科人群患者在发病机制、诊断及治疗等方面与成人相似，尚无儿科人群与成人在暴露-效应关系方面的相似性数据。

计划在 5 至 17 岁儿科患者人群开展一项随机、双盲、安慰剂对照的研究（研究 C）。旨在评价 Y 药 10mg/kg（成人获批剂量）在儿科人群受试者中的有效性、安全性和药代动力学特征。

经相似性评价，以上儿科人群研究采用了与两项关键成人研究（研究 A 和研究 B）相同的主要疗效终点。由于儿科人群发病率低，受试者招募具有一定的挑战性，因此该研究采用桥

接策略,即显示与成人研究在有效性及安全性方面具有一致性,而未设定正式的统计学假设。

计划基于研究 C 的 PK 和有效性结果,并结合成人 III 期临床研究 A 和研究 B 中有效性数据,外推至儿科人群。

3.剂量选择

本品在成人中 PK 特征显示,体重或者 BMI 是影响其暴露量的重要因素,暴露量模拟结果显示 12 岁及以上的青少年人群(其体重和成人接近)给予 Y 药 10 mg/kg 会产生和成人相匹配的暴露量。对于年龄低于 12 岁的儿科人群,由于其体重总体较低,预测 Y 药按照体重给药产生的暴露量会较成人略低。由于本品作用靶点在治疗剂量(10 mg/kg)下已经接近饱和状态,儿科人群和成人的体循环中靶点水平相似,并且本品在给予治疗剂量的成人患者中没有显示明确的暴露-效应关系,因此,低体重儿科人群与成人和 12 岁以上儿科人群的暴露量差异对临床有效性的影响可能不存在临床意义。综上,初始剂量选择即儿科人群患者使用 10 mg/kg 剂量。

4.外推计划的执行和研究结果分析

儿科人群研究(研究 C)最终纳入 93 名受试者(Y 药组 50 人,安慰剂组 43 人)。

(1) 剂量

基于研究 C 中儿科人群 PK 数据建立群体药代动力学模型，预测获得儿科人群的个体药代动力学参数及暴露量，并进行分析。结果和预测一致，即在 10 mg/kg 剂量下，年龄低于 12 岁的儿科人群中 Y 药的暴露量较 12-17 岁的青少年略低。但总体而言，不同年龄段的儿科人群和成人的暴露量基本一致：儿科人群的 PK 暴露量几乎完全包含在成人暴露量的 95% 预测区间内，两个人群的暴露量中位值基本一致。提示在 10 mg/kg 剂量下，儿科人群和成人患者之间 PK 暴露量匹配，进一步说明尚无需对儿科患者进行剂量调整。

（2）有效性

儿科人群的研究 C 采用了与两项关键成人研究（研究 A 和研究 B）相同的主要疗效终点，最终该研究的点估计值与成人研究中观察到的结果一致，其中两项成人研究合并后的 Y 药组和安慰剂组主要疗效终点结果分别为 50.6% 和 38.8%，儿科人群研究的应答率分别为 52.8% 和 43.6%。由于样本量有限，该研究未设定充分的把握度进行正式的统计学推断。

在成人和儿科人群患者之间的疾病特征及治疗反应相似的情况下，通过结合成人研究的相关信息，采用具有稳健混合先验的贝叶斯动态借用信息的分析方法，对儿科人群研究数据进行了敏感性分析。成人疗效数据用于构建混合先验信息，并与治疗效应为零（组间无疗效差异）的“弱”先验分布相结合。

该先验的混合结构允许动态借用先验信息，即基于儿科人群和成人之间数据的一致性，最终确定需要借用成人先验信息的程度。

混合先验中成人疗效信息所占权重应反映成人疗效数据可提供有关儿科人群治疗效应的相关信息这一假设的科学合理性。通过采用临界点分析，最终确定混合先验中成人疗效信息所占的最小比重，使得儿科人群疗效估计具有统计学意义（阳性结果的后验概率至少为 97.5%）。研究 C 的临界点分析显示成人疗效信息在混合先验中的占比为 55%，在临床上，成人信息与儿科人群患者之间相关性至少有 55%的权重这一假设是合理的，说明 Y 药对儿科人群患者具有阳性结果的后验概率至少为 97.5%，表明了结论的稳健性。

（3）安全性

研究 C 结果表明，在该儿科人群研究期间，针对成人研究中所关注的不良事件 Y 药和安慰剂之间并未出现明显的不均衡，也并未出现新的安全信号。该研究中 Y 药的安全性和耐受性与成人患者中已知的安全性一致。

（4）结论

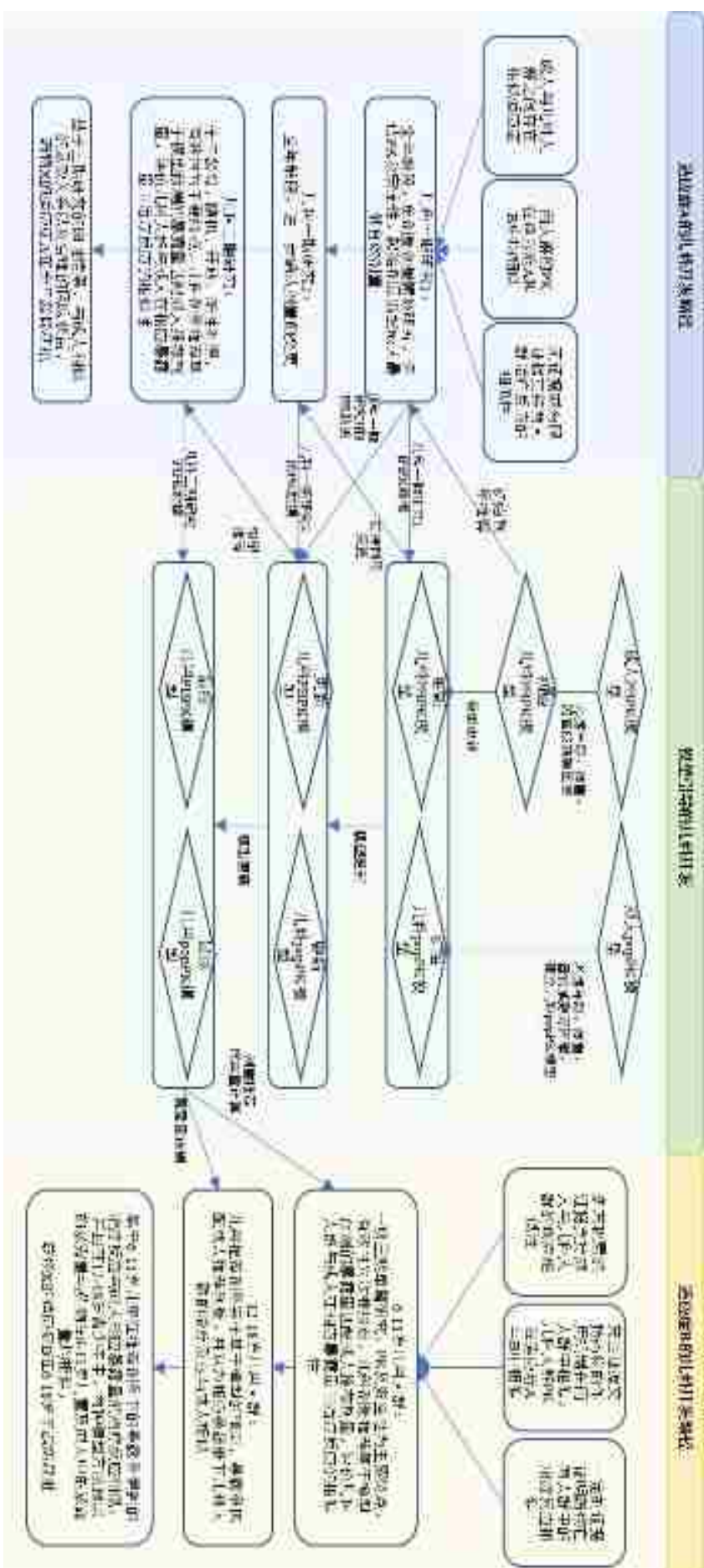
上述证据综合表明了 Y 药对适应症 A 成人患者的治疗效应可外推至儿科人群患者。

案例 2. 药物 X 在儿科人群适应症 A 和适应症 B 中的研发

药物 X 为一种小分子药物，其儿科适应症 A 和适应症 B 的临床开发中均应用了模型引导的药物研发策略。

对于儿科适应症 A，由于成人仅有相似适应症，且无证据支持成人与儿科人群治疗反应的相似性，因此儿科适应症 A 的临床开发计划从 I 期研究开始，以评估药物 X 在儿科人群中的 PK 和安全性。在 I 期研究的设计阶段，通过考虑年龄、体重、器官成熟等因素，在药物 X 成人 PBPK 模型的基础上建立了儿科 PBPK 模型。利用该模型匹配成人最低有效剂量下的暴露量，从而做出了儿科人群中初始剂量的选择。由于此 I 期研究结果显示初始的儿科 PBPK 模型的预测结果和实际观测结果存在一定偏差，所以随后进行了另一项 I 期研究，进一步确认儿科给药方案。同时，利用两项 I 期研究的 PK 数据优化了儿科 PBPK 模型，并建立和优化了儿科群体 PK 模型。匹配成人推荐剂量下的暴露量，为 III 期研究推荐合理的儿科剂量。III 期研究为一项随机、开放、阳性对照、在目标儿科人群中展开的临床研究，并以有效性为主要临床终点。III 期研究的结果确证了药物 X 在儿科适应症 A 中的有效性和安全性，并且也显示了成人和儿科人群之间的药物暴露量以及治疗反应的相似性。

对于儿科适应症 B, 存在多方面积累的证据支持成人与儿科人群之间疾病和药物作用机制的相似性, 但仅有部分证据支持治疗反应的相似性。另外, 适应症 A 和 B 患者人群在药物 X 的 PK 方面无明显差异, 因此使用儿科适应症 A 的群体 PK 模型和 PBPK 模型对药物 X 在儿科适应症 B 中的暴露量进行预测, 并用于 6-11 岁儿科人群研究的剂量选择 (匹配成人推荐剂量下的暴露量) 及样本量计算。而后在该年龄段儿科人群中进行单臂研究, 主要终点为 PK 和安全性, 次要终点为有效性。研究结果显示, 6-11 岁儿科人群的暴露量和成人推荐剂量下的暴露量相似, 同时此暴露量下儿科人群的治疗反应与成人治疗反应也相似。另外, 通过儿科的 PBPK 和群体 PK 模型对 12-18 岁儿科人群中的暴露量进行预测, 以匹配成人推荐剂量的暴露量, 从而给出了在该年龄段儿科人群中的推荐剂量。具体研究过程如下图所示。



(三) 附表

附表 1.外推中暴露量、剂量选择常用的模型方法

常用的方法	数据来源	常见的应用场景
异速生长法；群体药代动力学	成人 PK 数据，儿科人群中稀疏采样的数据	儿科中剂量-暴露量的关系的预测；儿科人群中 PK 参数的预测。
生理药代动力学模型	药物的药代动力学参数，剂型的理化数据，个体发育学，生理病理参数等	儿科中新剂型的评价；药物剂量暴露量的关系的预测，特别是小分子化合物。
机制模型	成人的 PK 或 PK/PD 数据；生理参数	药物剂量-暴露量的关系的预测。
定量系统药理学	非临床，临床，真实世界数据等	靶点验证；临床生物标志物和反应的预测等。

附表 2.中英文词汇对照

中文	英文
估算年龄依赖性肾小球滤过率调整模型	estimated age-dependency of GFR for adjustment model
异速生长法	allometric scaling
预测验证方法	prediction validation approach
药-时曲线下面积	area under concentration-time curve, AUC
生物药剂学分类系统	biopharmaceutics classification system, BCS
相称先验	commensurate prior
剂量-暴露-效应	dose-exposure-response, D-E-R
疾病进展模型	disease progression model
剂量滴定到合适的药物效应	dose titration to response
剂量滴定到合适的药物浓度	dose titration to concentration
剂量范围研究	dose range finding
暴露量	exposure
暴露-效应	exposure-response
暴露量匹配	exposure matching

有效样本量	effective sample size, ESS
证据综合	evidence synthesis
层次模型	hierarchical models
信息先验	informative prior
间接反应模型	indirect response model
永恒时间偏倚	immortal time bias
MAP	meta-analytic-predictive
生理药代动力学模型	physiologically based pharmacokinetic model, PBPK
群体药代动力学模型	population pharmacokinetics
倾向评分	propensity scores, PS
幂先验	power prior
定量系统药理学	quantitative systems pharmacology, QSP
稳健化 MAP 先验	robust meta-analytic-predictive prior, RMAP
临界点分析	tipping point analysis

附件

儿童抗肿瘤药物临床研究技术指导原则

2023 年 3 月

一、背景

儿童肿瘤与成人肿瘤在发病机制、组织来源、驱动基因改变等方面存在较大差异，并最终导致儿童肿瘤的疾病类型、症状、治疗方案等与成人不同。由于这些差异的存在，使得我们更有必要开发适用于儿童肿瘤患者的抗肿瘤药物。

与成人抗肿瘤药物的研发热度相比，儿童抗肿瘤药的研发明显不足，儿童肿瘤治疗领域存在更为迫切的临床需求。儿童抗肿瘤药物研发需要兼顾患儿的身心健康以及未来生长发育的考虑。在儿童抗肿瘤药物研发的实际工作中，存在临床研究难度大、研发周期长等问题；相较于成人，儿童临床试验挑战也更多：受试者招募入组困难；目标适应症人群基数小；受试者依从性差；临床方案设计难度更大；儿童认知能力受到年龄限制，临床试验知情同意过程困难；这些研发中的难点加剧了儿童抗肿瘤药物的严重匮乏。

本指导原则即旨在为儿童抗肿瘤新药的临床研发提供思路和技术建议。儿童抗肿瘤药物研发，首先需符合儿童药物研发的一般规律，同时还需体现对于恶性肿瘤这种危及生命的严重疾病的特殊考虑，符合抗肿瘤药物研发的一般原则。

在本指导原则中，“儿童肿瘤”定义为发生在 18 岁以下患儿中的肿瘤；如无特指，在本指导原则中，儿童人群指的是年龄在 18 岁以下的青少年及年龄低于青少年的小年龄段儿童（包括早产新生儿、足月新生儿、婴幼儿、儿童^[1]）。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着医学科学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施研究时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（good clinical practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关指导原则。

二、儿童抗肿瘤药物临床研发的总体考虑

儿童抗肿瘤药研发首先应遵循儿童药物研发的一般原则^[2,3]。同时儿童抗肿瘤药物相较于其他儿童疾病治疗药物有其特殊性：一方面，肿瘤作为一种危及生命的严重疾病，对于肿瘤患者，特别是对于当前缺乏有效治疗手段的儿童恶性肿瘤患者，急需有效治疗。另一方面，参与临床试验，是一种获得潜在有效治疗的重要方式，儿童抗肿瘤药物临床试验的开展时机，可能需要比其他儿童用药更为积极。因此，儿童抗肿瘤药物在制定临床研发计划时，总体有以下考虑：

- 将儿童适应症开发纳入药物整体临床开发计划；
- 保护患儿权益，避免在儿童受试者中开展不必要的研究；
- 一般情况下，遵循儿童药物研发的普遍规律，按成人-青少年-小年龄段儿童的年龄顺序，逐步推进研发；

- 一般情况下，遵循抗肿瘤药物研发的普遍规律，按末线/难治复发-前线/初治的疾病阶段，逐步推进研发；
- 一般情况下，以在成人患者中观察到风险可控且具备抗肿瘤活性的剂量为启动儿童人群研究的前提。

（一）将儿童适应症开发纳入药物整体临床开发计划

药物临床研究是一项系统而连续的工程，其中各个环节都需要有计划、有序地推进，因此临床开发计划至关重要。抗肿瘤药物的儿童适应症开发，也是药物开发的一个重要部分，而不是成人抗肿瘤药物开发的“附属品”，但同时儿童适应症的开发往往又需要以成人受试者中获得的临床数据为支持，因此鼓励将儿童适应症开发纳入药物整体临床开发计划（clinical development plan, CDP），根据儿童肿瘤患者的临床需求，结合拟开发的儿童肿瘤的临床特点，科学、合理、有序地制定抗肿瘤药物儿童适应症的开发计划。

根据 CDP 适时开展儿童人群临床试验，将有助于改善儿童抗肿瘤药物开发的滞后性。对于儿童肿瘤潜在的有效药物，例如靶向治疗药物，鼓励进行早期评估和开发，加快其儿童适应症的开发。

（二）保护患儿权益，避免不必要的研究

与成人临床试验相比，儿童人群临床试验在伦理学考虑、知情同意、筛选与入组操作和评价方法等诸多方面更具挑战，在儿童人群中开展大规模的临床试验难度更大。因此，充分

利用在成人人群中获得的临床研究数据，并采用新的研究方法（例如应用模型和模拟等方法），可以最大程度减少在儿童人群中不必要的重复研究，同时还有助于将有限的儿科临床试验资源合理安排在关键的研究环节。

（1）成人数据外推

儿童抗肿瘤药物研发中，可借鉴的数据通常来自于成人人群的临床研究中产生的药代动力学、药效学、疗效及安全性数据。当目标适应症的疾病进程和治疗反应在成人和儿童人群间相似或在不同年龄段的儿童人群间相似、已有数据说明药物在体内暴露-效应关系明确、药物（或活性代谢物）浓度可测定并且可预测临床治疗反应时，可基于已有的成人研究数据外推至儿童人群，或基于已有年龄段的儿童人群研究数据外推至其他年龄段儿童人群。通过数据外推，可减少或豁免部分儿童临床试验，或优化儿童人群临床试验^[4]。

成人数据是否可外推至儿童，应从以下 3 个方面进行评估：

- 疾病相似性；
- 药物药理学相似性；
- 治疗反应的相似性。

对于成人外推儿童的具体考虑，参考《儿科人群药物临床试验技术指导原则》^[3]、《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》^[4]、《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导

原则》和 ICH E11A^[5]中的相关要求。

（2）充分利用定量药理学工具

在儿童抗肿瘤药物的临床研发过程中，鼓励充分利用定量药理学工具，如模型引导的药物研发，基于已有的信息，进行推算或模型模拟，先推测能够达到与成人暴露相似的剂量，而后开展研究。定量药理学建模的方式也适用于利用大年龄段儿童人群的药物临床试验数据向低年龄段儿童人群的外推，对不同年龄段的儿童患者用法用量的调整提供支持，优化儿童人群的用药剂量。

（三）根据年龄和疾病阶段逐步推进研发

儿童是一个生长发育处于动态变化的群体，解剖、生理结构和脏器功能等与成人差异较大，不同年龄阶段（新生儿期、婴幼儿期、儿童期、青少年期）有不同的解剖学和生理学特点。儿童抗肿瘤药物的临床试验，原则上应遵循儿童药物研发的一般规律，在获得成人的数据之后开展儿科人群的研究，按照青少年、小年龄段儿童的顺序逐步进行。对于儿童人群年龄的划分，可依据 ICH E11[2] 中对年龄分层的建议。

某些儿童肿瘤可能主要集中在特定的年龄段，或以特定的年龄段为主，此时则可基于前期获得的临床试验数据，尽快、迅速地过渡到目标人群。

与在成人适应症中的研发相同，抗肿瘤药物在儿童人群的研发，一般也需遵循从末线/难治复发-前线/初治的顺序，逐步推进研发。在已有成人末线和前线适应症研发数据的基础上，抗肿瘤药物在儿童人群的研发中，末线/难治复发-前线/初治的研发可同步展开。

（四）在成人患者中观察到风险可控且具备抗肿瘤活性的剂量

儿童药物临床试验“试错”的可接受程度往往更低，因此在启动儿童人群临床试验时，通常只有在对其临床获益有充分预期的情况下，让儿童患者暴露于试验药物的风险才可被接受。因此对于儿童成人共患肿瘤，建议在成人患者中观察到风险可控且具备抗肿瘤活性的剂量时，再启动儿童人群临床试验。

出于对肿瘤患儿的保护和伦理学考虑，在临床试验中，除考虑安全性风险以外，还应最大程度地降低肿瘤患儿的无效暴露：对于当前无有效治疗手段的肿瘤，试验药物是潜在的治疗手段，避免无效暴露可以使试验药物疗效不确定的潜在风险低于临床无治疗等待所带来的不利结局；对于当前有治疗药物的肿瘤，试验药物在儿童临床试验拟采用剂量水平的疗效预期，应至少不低于当前治疗药物。

三、儿童抗肿瘤药物临床研发路径

根据当前对疾病发病特点的认知，儿童抗肿瘤药研发可

以基于是否为成人儿童共患肿瘤，分为“成人儿童共患肿瘤”和“儿童特有肿瘤”等两种情形进行考虑。

（一）成人儿童共患肿瘤

1. 研发计划

成人儿童共患肿瘤指的是基于当前认知，认为在成人与儿童中均可能发生的肿瘤，包括①在成人和儿童中发生率相近，②以成人患者为主、儿童中发生相对较少（如慢性髓细胞白血病），③或以儿童患者为主、成人中发生相对较少（如急性淋巴细胞白血病）等情形。儿童人群年龄跨度大，生长发育至成人是一个连续的过程，通常年龄越大，疾病特征越接近于成人，因此可根据目标适应症的年龄分布特点，在符合儿童抗肿瘤药物研发的一般原则下，合理制定研发计划。

对于成人儿童共患肿瘤，一般考虑在获得成人初步安全性及潜在获益的临床试验数据后，例如 II 期结束或完成概念验证（proof of concept, POC）研究后，开展儿童人群临床试验；考虑到危重疾病，特别是一些进展快、死亡率高、生存期短的肿瘤，当在成人临床试验中观察到初步的疗效信号时，则可考虑先从青少年人群（例如 12 岁- < 18 岁）中开展研究，从成人探索过的安全剂量中，选择观察到肿瘤应答的、更安全的活性剂量，作为青少年人群剂量探索研究的起始剂量依据；在青少年人群中完成剂量探索或概念验证后，可进一步推至小年龄段儿童人群进行剂量探索。

在明确青少年人群的推荐剂量后，鼓励在成人人群的关键研究中，纳入青少年人群，并尽可能减少儿童适应症开发的迟滞。

如关键研究中未能纳入儿童人群，则通常需要在儿童人群中开展独立的关键研究。关键研究可参考在成人人群的临床试验进行设计。在最终申请上市时，成人临床试验数据也可作为申请儿童人群适应症的支持性数据。

对于成人儿童共患肿瘤的情形，研发路径可参考图 1。

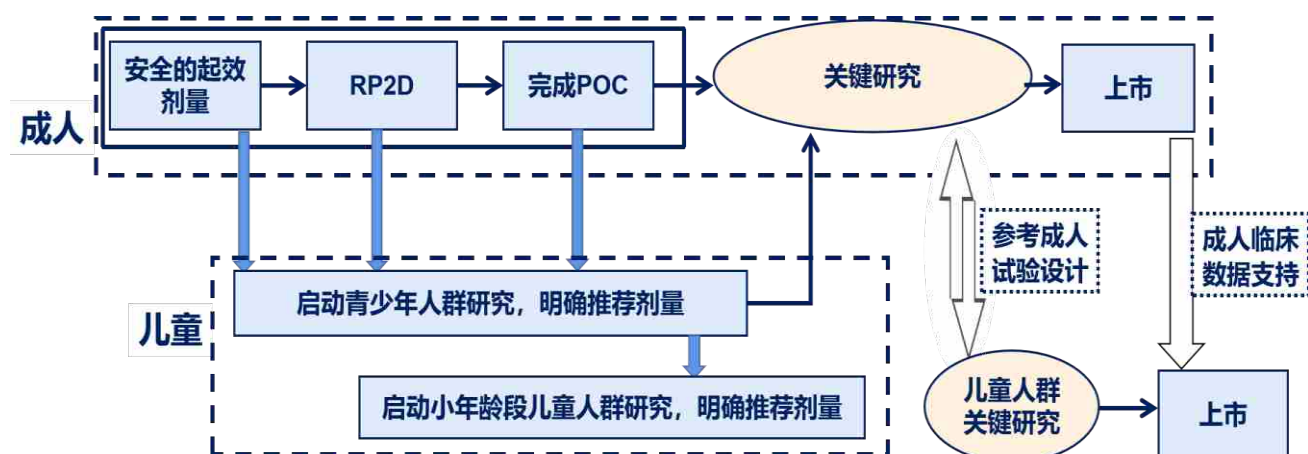


图 1 成人儿童共患肿瘤的抗肿瘤药物研发路径

2. 鼓励青少年人群与成人同步研发

儿童肿瘤通常与成人不同。然而，在青少年患者中发现的一些肿瘤——如软组织肉瘤、骨肉瘤、中枢神经系统肿瘤、白血病和淋巴瘤以及黑色素瘤——在组织学和生物学行为上与成人相似。但受到年龄的限制，这些青少年患者往往因为不符合入选标准而无法参加成人肿瘤临床试验，导致药物在儿童人群的研发和批准滞后。青少年患者可能会因此而无法及时获得潜在有效的治疗药物。

当所研究的肿瘤的组织学和生物学行为在成人和青少年患者中相同，或药物的分子靶点与肿瘤的发生发展机制相关时，鼓励在各药物研发阶段，在成人临床试验中纳入青少年患者：

（1）探索性研究阶段：在获得初步的成人药代动力学和安全性数据，并观察到有效性信号后，可考虑纳入青少年患者。申请人可与监管机构进行沟通交流，结合所开发的适应症，讨论所获得的成人数据是否可以支持在探索性研究中纳入青少年患者。

在早期研究阶段入组的青少年患者，原则上应为经充分治疗后，已无治疗可选择的患者。

（2）关键研究阶段：鼓励在关键研究中，同步纳入青少年患者。当关键研究中纳入的青少年患者数据可支持其安全、有效及有利的获益风险时，可考虑与成人患者同步批准。

3. 关键研究设计

对成人儿童共患肿瘤情形的关键研究设计有以下建议：

（1）当计划开展关键研究时，鼓励将青少年患者纳入相关的成人肿瘤临床试验。

（2）当药物已获批相同肿瘤的成人适应症，或在相同肿瘤的成人受试者中已完成、或正在开展关键性临床试验，且在儿童受试者中已经获得明确推荐剂量后，可在儿童受试者中，开展简化的小规模验证性临床试验，如为使得儿童受试

者尽可能接受更优的治疗（或潜在的更优治疗），临床试验可考虑采用单臂设计；或可考虑有依据地选择药效学指标或替代终点，作为临床试验终点。

（3）当评估认为成人与儿童肿瘤患者具备高度相似性的情况下，也可能接受成人数据外推策略，同时在儿童患者中开展以临床药理学研究（药代动力学/药效动力学研究）为主、同时观察安全有效性的临床试验，以支持获得儿童适应症。鼓励申请人与监管机构进行沟通交流。

（二）儿童特有肿瘤

1. 研发计划

与成人儿童共患肿瘤相比，儿童特有肿瘤往往更难获得研发关注，在临床中可及的治疗手段更为有限，因此具有更高的临床急需性。

对于儿童特有肿瘤，难以获得相同疾病背景下成人患者的安全有效性数据，因此可能无法在成人患者中获得潜在有效剂量的直接证据；但由于儿童特有肿瘤存在更高的临床急需性，此时可考虑采用更为积极的研发策略。原则上，建议在成人其他肿瘤患者中（或健康受试者中）开展首次人体临床试验（first in human, FIH），在对药物的安全性、药代动力学、药效动力学（如有）特征进行初步评估后，结合临床前有效性数据，采用建模模拟的方式，有依据地推导儿童患者的安全起效剂量，并以此为基础开展儿童人群的剂量探索；

原则上先在青少年人群中开展临床试验，再逐步推进至小年龄段儿童。

对于儿童特有肿瘤的情形，研发路径可参考图 2。

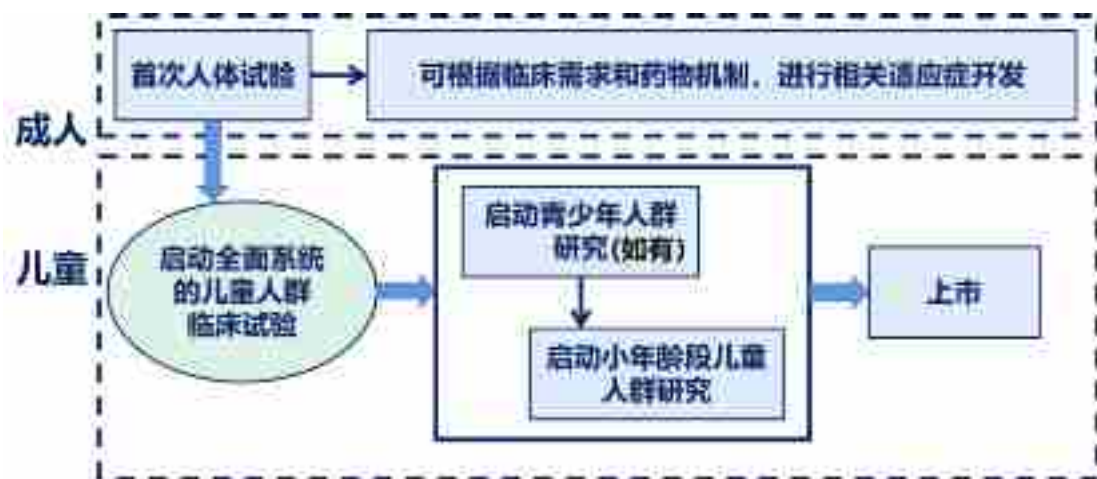


图 2 儿童特有肿瘤的抗肿瘤药物研发路径

针对儿童特有肿瘤的抗肿瘤药物研发是一种比较特殊的情况，上述策略提供的是一种研发原则，但可能不能完全覆盖或适用于所有儿童特有肿瘤的抗肿瘤药物研发情形，对于某些少见而特殊的情况（例如某抗肿瘤药物，其机制仅适用某种特定的儿童特有肿瘤，而该儿童特有肿瘤仅发生于小年龄段的儿童，即该药物很难在成人或青少年人群中开展临床试验），建议申请人与监管机构进行沟通交流，根据具体情况制定研发计划。

2. 关键研究设计

对于儿童特有肿瘤的抗肿瘤药物，一般需开展全面系统的儿童人群药物临床试验（图 2）。此时，关键临床试验设计通常采用随机对照临床试验或单臂临床试验；对于随机对

照临床试验、单臂临床试验的应用与设计，参考抗肿瘤药物研发的一般要求和原则。

四、需特殊关注的问题

（一）对安全性的特殊考虑

成人人群中获得的安全性数据，可用于支持儿童适应症的开发，但在药物研发过程中，应关注安全性在成人人群与儿童人群之间是否存在差异。儿童用药的研发过程中，可能需额外关注药物对儿童的长期影响，如对生长、发育、器官成熟、器官组织功能的影响等。如评估认为，成人安全性数据可以支持在儿童人群中的安全性评估，则在药物上市前，可能无需额外收集更多的、在目标儿童人群中的安全性数据。如评估认为，成人安全性数据不足以支持在儿童人群中的安全性评估，例如，当需要评估抗肿瘤药物对特定年龄儿童生长发育的影响时，则可能需要在已经收集的数据基础上收集更多的和/或更长时间随访的安全性数据。对安全性数据的要求，或必要时需要针对安全性开展临床试验的设计要求，将取决于该药物在儿童人群中安全性信息的缺失程度。

另一个需关注的问题是，即使药物的安全性特征在成人人群与儿童人群之间具备相似性，但在成人与儿童人群中的获益风险考量也可能存在不同。部分儿童肿瘤在经过治疗后，生存期可超过五年，即实现“治愈”。这与多数进展快、生存期短的成人肿瘤存在很大不同。如存在被治愈的可能，在开

发儿童抗肿瘤药物时，对药物的安全性风险的可接受程度可能相对更低；一些在成人人群中可被接受的安全性风险，在儿童中可能难以接受。例如，对于存在被治愈可能的肿瘤，一些可能致畸致癌致突变、导致生长发育受限、心理发育不良、不孕不育的药物不良反应可能难以接受。

（二）关注剂量选择及其合理性

剂量选择是否合理，将影响抗肿瘤药物的有效性和安全性，并最终影响对于获益风险的评价，这在儿童抗肿瘤药物中更为重要。给药剂量通常可以根据药效学特征、药代动力学特征、剂量-暴露量-效应（安全性/疗效）关系进行确定。在启动儿童人群研究之前，还需要评估与药物作用机制、药物药代动力学有关的影响因素，以及与药物（和/或其活性代谢物）的预期暴露量及其效应有关的器官和/或靶点的生理成熟程度的影响。

由于儿童人群的剂量确定往往有赖于成人人群的临床数据，因此在研发过程中，应对剂量选择进行充分评估，合理确定药物在成人人群中的推荐剂量。

（三）关注分子靶向药物儿童适应症的开发

分子靶向药物推进了肿瘤学精准医学的概念。即使在儿童和成人肿瘤中的起源和组织学分型不同，但它们可能存在一些相同的分子异常。因此，一些治疗某些成人肿瘤的分子靶向药物，可能同时也可以治疗其他组织分型的儿童肿瘤。

对儿童患者潜在有效的药物，特别是靶向药物，建议适时在儿童人群中进行研究，加快针对儿童患者的有效、创新疗法的开发。

（四）关注生物标志物的应用

生物标志物通常是指能被客观测量和评价，反映生理或病理过程，以及对暴露或治疗干预措施产生生物学效应的指标。

生物标志物按照应用来分有多种，例如，安全性生物标志物，可以对潜在风险进行预估；药效学的生物标志物，可以对儿童用药的剂量探索提供指导和参考；预后生物标志物，可以反应儿童对药物的疗效反应，决定继续治疗或者提前结束或者更换治疗策略；预测性生物标志物，筛选出可能对治疗反应良好的人群，精准定位人群。通过有效的生物标志物和充分验证的检测方法精准筛选潜在获益人群，有助于提高临床试验成功率，同时还可能避免将获益可能性小的患者人群暴露于不必要的安全性风险之中。

生物标志物样本的采集也要考虑到儿童的特殊身体情况和安全需求，例如对于最大采血量的限制比成人更为严格，因此对采集量需要更精准的把控。

（五）儿童抗肿瘤药物的联合用药

由于肿瘤的复杂性，不同机制、不同靶点的药物联合治疗仍然是提高疗效和克服耐药的重要手段。对于抗肿瘤药物

联合用药开发的一般原则，可参考《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》。

结合对儿童抗肿瘤药物研发的特殊考虑，对于儿童抗肿瘤药物联合用药的开发有以下问题需要关注：

（1）在开展联合用药临床试验前的数据要求

根据儿童抗肿瘤药物研发的基本原则，特别是需要对试验药物临床获益有充分预期，因此，对于单药/联合用药的前期临床数据有如下要求：

- 明确联合用药中具备抗肿瘤活性的单药在儿童人群的合理剂量；
和/或
- 在成人中观察到具备抗肿瘤活性的、安全可控的联合用药方案。

在儿童人群中开展抗肿瘤药物联合用药临床试验前，原则上需先将具备抗肿瘤活性的单药开展儿童人群研究，了解单药在儿童人群的有效性和安全性；或者联合用药方案已在成人人群中开展了较为充分的研究，预期联合用药的获益风险特征优于单药，此时则可考虑不再在儿童人群中重复开展单药研究，而通过在成人人群中获得的联合用药的临床数据，以支持在儿童人群中开展联合用药研究。此外，临床前数据（例如，源自体外细胞模型或体内动物模型）有助于提供有关药物-药物联合治疗的支持性信息。

（2）对于析因分析的考虑

在成人儿童共患肿瘤中开发某一联合用药方案时，当联合用药方案已在成人完成析因分析后，可不在儿童人群重复研究。

在儿童特有肿瘤中开发联合用药时，原则上应符合抗肿瘤药物联合用药析因分析的一般原则，可参考《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》。

（六）适时开发儿童剂型

儿童用药剂型的合理性是儿童药物开发中最具代表性的问题之一。合理的剂型，是保障患儿得到有效安全治疗的重要基础；成人制剂处理后给儿童使用，可能会导致剂量不准确、药物稳定性和生物利用度改变、患儿可接受性差等药物相关的风险升高，其中还涉及辅料可能导致儿童人群出现在成人没有出现、或者程度不同的不良反应等。特别是对于儿童肿瘤患者，因剂型不合理，导致在对药物进行切割、称量等处理过程中，出现药物剂量不精准，很可能影响肿瘤患儿的生存预后，影响药物的获益风险特征。因此，当抗肿瘤药物计划开发儿童人群适应症时，应在研发过程中，根据目标儿童群体的年龄特征，适时开发针对儿童患者的剂型，或适合儿童的特殊给药方式；为保证获得目标暴露剂量，可能需要开发多个活性药物成分的药品规格和/或剂型，以满足不同儿童人群可以服用药物。

相关技术要求可参考《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》^[7]。

参考文献

- [1]. 《ICH E11: 儿科人群中的医学产品临床研究》.
- [2]. 《ICH E11 (R1): 儿科人群药物临床试验》.
- [3]. 《儿科人群药物临床试验技术指导原则》.
- [4]. 《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》.
- [5]. 《ICH E11A: 儿科外推》.
- [6]. 《模型引导的药物研发技术指导原则》.
- [7]. 《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》.

化学药改良型新药临床药理学研究 技术指导原则 (征求意见稿)

2023 年 7 月

化学药改良型新药临床药理学研究技术指导原则

一、概述

改良型新药是在已知活性成份（Active Pharmaceutical Ingredient, API）的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应症等进行优化，具有明显临床优势的药品。相对于创新药，改良型新药的结合靶点、作用机制、体内过程、有效性和安全性等较为明确，在临床开发阶段，可在被改良药品的临床研究数据的基础上，根据改良的目的和形式，开展临床药理学的桥接研究或全面研究，明确其体内过程，以桥接被改良药品的安全性和有效性数据或为后续临床研究提供相关依据。

应用本指导原则时，还应同时参考《创新药临床药理学研究技术指导原则》、《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》、《化药复方药物临床试验技术指导原则》、《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则（试行）》、《改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则》和其他相关技术指导原则。

本指导原则仅代表当前的观点和认识，随着科学研究的进展，部分内容将不断完善与更新。如有本指导原则未涵盖的情形，应与监管机构沟通交流。

二、目的与适用范围

化学药改良型新药应具备明确的临床优势，在此前提下，化学药改良型新药的整体开发策略包括临床药理学研究、临床安全性和有效性研究等，以验证拟定临床优势和改良目的。其中临床药理学是改良型新药临床开发中的重要研究事项，有时甚至是关键性研究事项，通过对比改良前后药物的药代动力学（Pharmacokinetics，PK）和/或药效动力学（Pharmacodynamics，PD）方面的特征，帮助申请人初步评估改良后药物的临床价值，同时结合被改良药品的已知信息，支持后期的开发策略、临床研究乃至上市申请。临床药理学研究通常包括 PK、PD、剂量-暴露-效应关系等。

本指导原则适用于化学药品改良型新药，阐述不同的改良情形需考虑开展的临床药理学研究以及需获得的临床药理学数据，以期为后续临床研究和下一步开发策略提供支持和参考。

三、研究内容及结果评价

（一）改变已知活性成份的组成与结构

改变已知活性成份的组成与结构包括：含有用拆分或者合成等方法制得的已知活性成份的光学异构体，或者对已知活性成份成酯，或者对已知活性成份成盐（包括含有氢键或配位键的盐），或者改变已知盐类活性成份的酸根、碱基或金属元素，或者形成其他非共价键衍生物（如络合物、螯合物或包合物），且具有明显临床优势的药品。

对于此类改良型新药，可首先考虑开展与被改良药品的 PK 对比研究，根据研究结果考虑开展必要的临床药理学研究，例如单次和/或多次给药的 PK 研究、食物影响研究、剂量比例关系，以及可能情况下的 PK/PD 研究等。当分布、代谢、排泄等体内行为发生显著改变时，还应视具体情况开展更全面的临床药理学研究，具体可参考《创新药临床药理学研究技术指导原则》。

若 PK 对比研究结果显示改良型新药 PK 特征未发生显著改变，可开展 BA/BE 研究并根据研究结果评估现有数据是否足以桥接被改良药品的安全性和有效性，同时应注意若被改良药品存在窄治疗指数情形的，应参照相应指导原则要求进行研究设计和评价；如在 BA/BE 研究中未取得等效性结果，申请人应基于已知的剂量-暴露-效应数据，初步评估吸收速度和程度等差异对药物安全性和有效性的潜在影响。根据上述评估结果考虑后续临床研究方案和下一步开发策略。

（二）改变剂型、处方工艺、给药途径

此类改良型新药是指含有已知活性成份的新剂型（包括新的给药系统）、新处方工艺、新给药途径，且具有明显临床优势的药品。

对于存在系统暴露的新剂型、新工艺的改良型新药，可首先考虑开展与被改良药品的 PK 对比研究，根据研究结果考虑下一步开发策略。

1. 不改变 PK 特征

对于不改变 PK 特征的新剂型、新处方工艺的改良型新药，在立题依据合理的前提下，应考虑开展与被改良药品的 BA/BE 研究，阐明改良后药物的体内 PK 特征，评估与被改良药品相比体内 PK 特征的异同及影响，考虑后续临床研究方案和下一步开发策略。

2. 改变 PK 特征

对于改善药物在体内释放等特性的改良型新药，如 PK 特征发生改变，一般可考虑开展以下临床药理学研究，包括单次和/或多次给药的 PK 研究、食物影响研究、剂量比例关系，以及可能情况下的 PK/PD 研究等，从而明确改良后药物的临床药理学特征，为下一步开发策略提供依据。

对于改变给药途径的改良型新药，通常伴随着剂型等的改变，此时应考虑较为全面的评价方法，充分评估改良后药物的临床药理学特征。如未伴随其他改变，除需明确不同给药途径下的相对生物利用度，还应开展单次和/或多次给药的 PK 研究。

（三）新复方制剂

此类改良型新药是指含有已知活性成份的新复方制剂，且具有明显临床优势。

开发新复方制剂的目的是在已有单药治疗的基础上，通过合理组方，进一步改善患者的临床用药结局，因此，新复

方制剂应具有明显的临床优势。新复方制剂临床开发策略还应参考《化药复方药物临床试验技术指导原则》。

通常，新复方制剂在申报上市时，临床药理学方面应提供充分的 PK 研究、药物相互作用（DDI）研究、剂量-暴露-效应分析等数据，为确定新复方制剂的组方配比、给药剂量、给药间隔等提供依据。

1.PK 研究

应充分评估新复方制剂的体内 PK 特征，通常首先考察新复方制剂相较于各单药或单药联合用药 PK 行为的变化情况。

如果新复方制剂为加载治疗、初始治疗，应基于新复方制剂相较于各活性成份单药的 BA/BE 研究结果，考虑进一步开展多次给药、食物影响等研究，以充分评估新复方制剂的体内 PK 特征。如果单药之间存在药效动力学相互作用，必要时需开展 PD 研究。

如果新复方制剂是作为联合用药的替代治疗，需提供新复方制剂与各活性成份单药联合用药的 BA/BE 研究，以证明新复方制剂与单药联合用药具有相似的 PK 特征。

2.药物相互作用（DDI）研究

通常应进行各单药之间的 DDI 研究，也可通过已有证据充分评估各单药之间的相互作用情况，以申请豁免 DDI 研究，提交的证据可包括体外试验数据、对相互作用机制的认识、

127 临床研究结果等。

128 对于加载治疗、初始治疗，可基于新复方制剂与单药的
129 BA/BE 研究结果，评估各单药之间的相互作用情况。对于单
130 药联合用药的替代治疗，如果确定联合用药未发现显著的药
131 物相互作用，则可申请豁免各单药之间的 DDI 研究。

132 在某些情况下，新复方制剂可能对其他合并用药的 PK
133 特征产生潜在影响，例如含有代谢酶或转运体的抑制剂/诱导
134 剂等的新复方制剂，还应评估是否需要开展新复方制剂与其
135 他合并用药的 DDI 研究。

136 还应考虑特殊人群（例如肝、肾功能不全人群、老年人
137 群等）的药物相互作用情况。可在临床研究中使用群体 PK 和
138 /或 PBPK 等方法进行分析。如果体外研究、临床数据等证实
139 各单药在特定人群中无 PK 相互作用，则可申请豁免新复方
140 制剂在相应人群中的 DDI 研究。

141 3.剂量-暴露-效应分析

142 新复方制剂可能采用单药已经批准的治疗剂量组合，也
143 可能采用不同于单药已批准的用法用量（如剂量、给药间隔
144 等），或具有不同的 PK 特征，因此，应提供充分证据说明新
145 复方制剂的组方配比和用法用量选择的合理性。

146 申请人可结合 PK、PD 和/或临床研究结果等，进行剂量
147 -暴露-效应分析，为新复方制剂的用法用量选择、安全性和有
148 效性评估等提供依据，为后续可能的临床试验设计和开展提

供参考与支持。申请人也可基于前期研究的结果，采用建模与模拟的方法，进行剂量-暴露-效应分析。

（四）新增适应症

此类改良型新药是指含有已知活性成份的新适应症的药品。

对于此类改良型新药，通常以关键性临床研究支持新增适应症注册申请。应提供新增适应症拟定用法用量的选择依据，如剂量探索研究和/或剂量-暴露-效应分析等。

如新增适应症涉及特殊人群，必要时应开展特殊人群的药代动力学研究和/或群体 PK，以指导不同人群的合理用药。

申请人还应根据临床实践用药情况，结合药物代谢特点，考虑适时开展与临床联合用药物的相互作用研究。

（五）其他考虑

1.在改良型新药开发过程中，可采用前瞻性研究或嵌套性研究等设计以达到不同的临床药理学研究目的。

2.改良型新药可能存在多项改变，如结构、剂型、给药途径等，临床药理学要求不完全一致，此时应依据改良型新药对安全性和有效性的影响考虑更为全面的评价方法，充分评估其临床药理学特征。

3.改良型新药类型复杂，基于其研发设计的特点，可能存在多种特殊情形。例如，当通过系统暴露无法充分桥接改良前后制剂的安全性和有效性时，应依据其体内特征，选择

171 合适的评价方法，如药效动力学研究、临床终点研究等，以
172 评估其临床价值。

173 4.对于可能涉及到口感、溶化/崩解时限、粘附性、皮肤
174 反应性等变化的改良型新药，建议在研究中合理设计相应的
175 评价指标，进行考察和评估。

176 四、参考文献

177 1. 国家药品监督管理局. 化学药品注册分类及申报资
178 料要求（2020 年第 44 号）. 2020.

179 2. 国家药监局药审中心. 创新药临床药理学研究技术
180 指导原则. 2021.

181 3. 国家药监局药审中心. 化学药品改良型新药临床试
182 验技术指导原则. 2020.

183 4. 国家药监局药审中心. 化药复方药物临床试验技术
184 指导原则. 2023.

185 5. 国家药监局药审中心. 改良型新药调释制剂临床药
186 代动力学研究技术指导原则. 2022.

187 6. 国家药监局药审中心. 儿童用化学药品改良型新药
188 临床试验技术指导原则（试行）. 2021.

189 7. European Medicines Agency, Committee for Medicinal
190 Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical
191 development of fixed combination medicinal products. 2017.

192 8. European Medicines Agency, Committee for Medicinal

193 Products for Human Use (CHMP). Guideline on the
194 pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release
195 dosage forms. 2015.

196 9. 国家药监局药审中心. 窄治疗指数药物生物等效性
197 研究技术指导原则. 2020.

化药复方药物临床试验技术指导原则

2023 年 3 月

化药复方药物临床试验技术指导原则

一、背景和目的

复方药物是指含有两种或两种以上活性成份的药物。复方药物应具有明显的临床优势。复方药物的明显临床优势具体包括：①与组成复方的一种（或多种）活性成份治疗相比，使用复方药物可提高疗效，或在提高疗效的同时能够更快速的起效。②由于复方药物中一种活性成份可抵消或减轻另一种活性成份的不良反应，或复方中活性成份的剂量低于其单药治疗的标准剂量，因此可提高复方药物的安全性。③与组成复方的一种（或多种）活性成份治疗相比，复方药物可通过改善依从性，进而带来临床结局的获益。

本指导原则旨在为开发复方药物的临床试验提供技术建议。在应用本指导原则时，还应同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他相关技术指导原则。

本指导原则仅代表当前建议，将基于科学研究进展进一步更新。如有本指导原则未涵盖的情形，应与监管机构沟通交流。

二、适用范围

本指导原则主要针对复方药物中的单药成份为已知活性成份（有充分安全有效性证据的已上市药品的活性成份）

的复方药物开发。主要适用于化学药品，其一般原则也适用于治疗用生物制品。对于在体内解离为两种或两种以上已知活性成份的药物研发也可参考本指导原则。本指导原则不适用于中药复方药物、以及由维生素、微量元素和矿物质组成的复方药物。

对于含有一种或多种未知新活性成份的复方药物研发，应参照创新药临床试验相关的指导原则。

三、组方合理性的整体考虑

组成复方药物的单药应为已知活性成份，有充分的临床试验数据证实各单药的有效性和安全性，且各单药应是相同作用机制药物中基于临床试验和/或临床实践中广泛认可的药物。通常，组成复方药物的各活性成份均对疗效和/或安全性具有一定的贡献。某些情况下，复方药物的某一种活性成份本身对目标适应症没有或只有很低的疗效，但其可通过改善其他活性成份的药代动力学特征或抑制降低药物疗效的其他因素等，来提高其他活性成份的疗效。例如，含左旋多巴和卡比多巴的复方药物（卡比多巴为药代动力学增强剂）、抗菌药物与酶抑制剂组成的复方药物。

应首先评估复方药物的组方合理性，从疾病致病因素及发病机理、各单药的作用机制（例如作用机制具有互补性）、药物相互作用、给药方案（例如给药频率）、以及联合用药的普遍性（例如，联合用药的支持性研究文献数据和/或参考

临床诊疗指南中对联合用药的推荐) 等方面进行论证。应充分了解复方药物中各单药成份的药代动力学/药效学特征和安全有效性, 在此基础上, 充分评估开发复方药物的合理性和必要性。如果将用于不同适应症的各单药成份组成复方药物开发新的目标适应症, 需提供充分的合理性和必要性依据。

不鼓励将治疗不相关疾病的活性成份组合成复方药物。

应预先评估复方药物治疗相对于组成复方的一种(或多种) 活性成份治疗的临床优势。其优势应能通过增强疗效或提高安全性来体现, 仅基于减少服药片数尚不足证明复方药物的明显临床优势。

四、临床证据的整体考虑

复方药物研发应确证复方药物治疗相对于组成复方的一种(或多种) 活性成份治疗的明显临床优势。应证明复方药物中各活性成份对疗效和/或安全性的贡献、以及复方药物通过增强疗效和/或提高安全性改善获益-风险比。

申报上市时可提供的临床证据包括: 复方药物的临床试验或联合用药的临床试验、或临床试验结合文献数据。应提供充分的药代动力学(Pharmacokinetics, PK)、药效学(Pharmacodynamics, PD) 和疗效/安全性研究数据, 以支持对复方药物的各种剂量规格进行评价。如果提交的证据是联合用药的临床试验, 还需通过复方与单药联合用药的生物等

效性研究证明联合用药与复方药物具有相似的药代动力学特征，以提供联合用药与复方药物的桥接证据。除生物等效性研究外，还需要按照相关要求开展临床试验证明其明显的临床优势。对于局部给药局部起效药物组成的复方药物，则还应遵循局部给药局部起效药物临床试验相关指导原则。

五、临床试验设计的考虑

复方药物的目标治疗人群定位通常包括二种：①加载治疗：使用组成复方的任何一种（或多种）活性成份治疗效果不佳的患者。②初始治疗：既往未曾使用复方中任何一种单药治疗的患者。

（一）加载治疗

1. 药代动力学研究

通常应进行活性成份之间的人体药物相互作用研究，除非通过其他证据（来自体外试验数据、对相互作用机制的认识或其他已发表的临床试验数据）确定复方药物中各活性成份之间不存在药代动力学相互作用。如果确定联合用药对临床安全性没有重要影响，则可豁免各活性成份之间的药物相互作用研究。

在某些情况下，复方药物可能对其他合并用药的药代动力学产生潜在影响，应对是否开展复方药物与其他合并用药的人体药物相互作用研究进行论证，特别是如果复方药物中含有药代动力学增强剂（例如代谢酶或转运体的抑制剂/诱导

剂)时。

特殊人群(肝、肾功能损害患者,老年人等)联合用药时的潜在药物相互作用也应予以关注。可在疗效/安全性研究中使用群体药代动力学数据进行分析。如果体外研究和/或临床数据证实无药代动力学相互作用,则可豁免在特殊人群中开展专门的药物相互作用研究或群体药代动力学分析。

2. 药效学/探索性试验

药效学数据有助于了解复方药物中活性成份之间的药效学相互影响,并可为复方药物的剂量选择、配比组成提供依据。

采用析因设计试验可证明复方药物不同活性成份之间是否存在相加效应或协同效应。当单一活性成份存在多个有效剂量水平时,析因设计可同时比较不同剂量单药和不同配比的组方与各单药、安慰剂的疗效和安全性。以药效学指标为终点的析因设计研究(包括单药的所有有效剂量组),可提供剂量探索数据。通常,应基于析因设计,对多个剂量水平进行充分探索后,根据试验结果,选择合理配比和剂量的组方进行确证性临床试验。

如果复方药物采用单药已经批准的治疗剂量组合,应提供充分证据说明复方药物的配比和剂量选择的合理性。

3. 确证性临床试验

需在组成复方的一种(或多种)活性成份治疗效果不佳

的患者中，开展优效性设计的随机对照临床试验，以证明复方与各单药（或多种活性成份）治疗相比具有更佳的疗效。例如，A单药治疗效果不佳的患者，可随机接受AB复方药物（或A+B联合用药）、A单药治疗+安慰剂。一般而言，单药治疗效果不佳指的是接受最佳剂量治疗并持续足够长的时间后疗效仍不佳的患者。如果有临床合理性依据的情况下，也可将AB复方药物仅与A或仅与B进行比较，但AB复方药物的适用人群仅限于A或仅限于B治疗效果不佳的患者。对于三个活性成份组成的复方药物，建议证明复方与其中两个活性成份组成的复方或联合用药比较，具有更佳的疗效。

在某些治疗领域，可能需要将复方药物与现有标准治疗进行比较，或这样做更可取。例如，该标准治疗药品通常与复方中的单药成分属于相同的治疗类别并具有相似的效应，且应根据相关临床试验证据、临床指南等进行论证。

如果目标适应症人群为慢性疾病需长期给药，应提供联合用药或复方药物的长期安全性数据，用于支持申报上市，申报资料应提供真实可靠且可用于评价的数据。

对于试验设计的其他考虑，如疗效终点和研究周期等，应参考相关指导原则。

（二）初始治疗

1. 药代动力学研究、药效学/探索性试验

参见“（一）加载治疗”项下的相应内容。

2. 确证性临床试验

初始治疗指立即给予患者复方药物进行治疗，而不是根据治疗效果逐步个性化添加另一种活性成份。应预先评估并确定合适的初始治疗目标人群。

具体试验设计取决于复方的立题和治疗目标，需证明复方相对于组成复方的一种（或多种）活性成份治疗，能获得更好的疗效或安全性。

如果目标适应症人群为慢性疾病需长期给药，应提供联合用药或复方药物的长期安全性数据，用于支持申报上市，申报资料应提供真实可靠且可用于评价的数据。

以下是关于不同原理组方复方药物的考虑：

（1）提高有效性

1) 复方中各活性成份都具有疗效

通常需要进行随机对照临床试验，证明复方药物在预先设定时间点上的临床结局具有优效性，且安全性特征可接受。通常可采用平行组设计，例如，AB复方药物（或A+B联合用药）对比A、B单药的三臂随机、平行对照试验设计。可采用充分的析因设计，以提供更多的数据支持。

在某些情况下（例如高血压），复方用于初始治疗还可在提高疗效的同时更快实现预期治疗效果，需通过临床试验证明。

2) 复方含一种药代动力学（PK）增强剂

如果复方中拟加入一种已知活性成份的PK增强剂，则试验设计可参照上述“1)”项的要求。在这种情况下，如果基于体外、临床前研究和/或药代动力学、药效学数据有合理的依据，在随机对照临床试验中可采用复方中的已知活性成份药品作为阳性对照开展优效性试验，而无需设置药代动力学增强剂组。

3) 复方含没有或只有很低疗效的活性成份

如果复方药物中的一种（或多种）活性成份本身对目标适应症没有或只有很低的疗效，但充分的机制研究数据（例如使用生物标志物）提示其与组成复方的其他活性成份之间存在协同效应。机制研究数据（例如体外数据）、临床前研究和人体药效学数据可能提示复方可增强疗效。在这种情况下，通常需要证明与复方中具有确切疗效的单药成份比较，复方药物可增强疗效。

（2）改善安全性

如果复方药物的治疗目标是改善安全性，应进行随机对照临床试验，证明复方药物与单药治疗相比，在不降低疗效的前提下具有更好的安全性/耐受性。如果组成复方药物的某个活性成份剂量低于其单药治疗的标准剂量，应将复方药物与单药治疗的标准剂量进行疗效和安全性的比较。如果复方中的一种活性成份可抵消或改善其他活性成份引起的某种不良反应，则随机对照临床试验的主要终点应是预先明确

定义的不良反应，同时还需要证明复方药物与单药治疗相比疗效不降低。

如果体外实验数据、临床前数据和/或人体药效学数据表明，可提高安全性的活性成份本身对目标适应症没有或只有很低的疗效，在随机对照临床试验中不需设置该活性成份组。

（3）单药治疗不合适或不符合伦理的情形

在艾滋病或某些抗感染等治疗领域，单药治疗效果不佳或可能导致耐药性的快速发生，故将单药治疗设为对照组是不合适或不符合伦理的。在这种情况下，确证性临床试验应将新的复方药物与现有的复方药物或标准联合疗法进行比较，证明新的复方药物与现有的复方药物或标准联合疗法相比，具有更优的疗效/安全性或相似的疗效/安全性（非劣效）。新的复方药物可能含有与对照药相似或不同数量的活性成分。

主要参考文献

1. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. 1 October 2017.
2. European Medicines Agency , Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. 1 January 2017.
3. FDA, Hypertension: Developing Fixed-Combination Drug Products for Treatment Guidance for Industry (2018) .

与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂 临床研发技术指导原则（试行）

一、概述

恶性肿瘤是严重威胁人类生命的常见病、多发病，随着临床诊断及治疗的不断发展，慢性病特征更加明显，肿瘤患者往往期待有获益的治疗能够减轻相关症状、恢复体能、控制肿瘤、降低复发转移、延长生存期等。

中医药是恶性肿瘤治疗药物的重要组成部分。越来越多的数据显示中医药参与了肿瘤全过程治疗，中西医结合的治疗模式临床应用广泛，中医药在控制某些肿瘤患者病情发展，改善肿瘤并发症及其关联症状改善方面具有一定作用或独特优势。如针对由恶性肿瘤引起的症状，包括疼痛、发热、疲乏，及合并症如胸腔积液、腹腔积液等；以及因恶性肿瘤放化疗、靶向治疗等治疗所致的血细胞下降、消化道症状、皮疹等，通过中医药治疗，可以改善症状、提高患者生存质量、增强患者对恶性肿瘤治疗的耐受性。

如何以患者为中心，基于临床疗效，找准研发方向、通过中医药理论和人用经验探索确定中医药治疗优势、明确临床定位、采用更为灵活多样的设计开展必要的临床试验、通过可靠的数据验证临床疗效是目前与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂研发中亟待解决的科学问题。

中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系（以下简称“三结合”中药注册审评证据体系）为中药研发提供了新的路径。“三结合”中药注册审评证据体系鼓励研究者在临床实践过程中，有意识地基于探索多数病人的获益（临床价值），挖掘中药用于恶性肿瘤的疗效，充分发挥中医药理论和人用经验在中药新药研发中的作用。鼓励临床医生、科研工作者、制药企业等自主开展符合中医药特点的研究，而不拘泥于经典的新药临床研究模式，在实践中发现、探索和确认中药的疗效，并基于研究数据与药审中心进行沟通交流。

本技术指导原则在“三结合”中药注册审评证据体系下，侧重阐述中药复方制剂用于恶性肿瘤的临床应用现状、中医药理论以及对人用经验研究和临床试验的一般考虑。

2015 年发布实施的《中药新药治疗恶性肿瘤临床研究技术指导原则》未涉及“三结合”中药注册审评证据体系研发的中药复方制剂人用经验和临床试验研究的特点，对于按照“三结合”中药注册审评证据体系研发的中药复方制剂，其临床研究的相关要求可参照本技术指导原则。

本技术指导原则仅代表药品监督管理部门当前的观点和认知，不能代替申请人根据具体药物的特点进行有针对性的、体现临床应用实际的临床研究设计。随着对“三结合”中药注册审评证据体系认识的不断完善，以及学科进展，相关

内容将不断调整与更新。

二、基本原则

1.在新药研发的过程中，中医药理论有重要的指导作用，在恶性肿瘤不同的治疗背景、不同的临床分期情况下，支撑临床诊疗的中医药理法方药有所不同。随着靶向、免疫等多种治疗应用于临床，应当在中西医结合治疗恶性肿瘤的中医药理论指导下，在临床实践过程中分析总结特定阶段的中医证候演变规律，明确中药新药的功能主治，形成中药处方，确定中药新药的治疗目的和疗效特点。

2.在固定的中药处方应用到中医临床诊疗实践过程中，可通过预先的研究设计，将产生的信息进行合理利用，挖掘适宜的目标人群、给药方案、合并用药、有效性和安全性特点；在基本明确临床定位后，还可采用前瞻性设计，获取临床数据，分析高质量的人用经验，逐步探索明确已固定中药处方的有效性、安全性以及临床获益。

3.一般情况下，如需开展临床试验，应当基于中医药理论和人用经验确定临床定位，在此基础上进一步验证中药新药的有效性和安全性。临床试验方案设计的关键问题应当有中医药理论和人用经验的支持，如恶性肿瘤分期的选择、受试者的特征、给药方案、疗程、有效性评价指标等。

中医药理论、人用经验和临床试验共同构成支持与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂上市的证据。三者之间应当

能相互印证、相互支撑，说明中药新药的临床价值。

三、与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂的研发方向

恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂的研发应当以临床价值为导向，以患者为中心，基于恶性肿瘤治疗的临床需求、处方组成所依据的中医药理论和对人用经验的充分探索和挖掘，充分考虑现有治疗手段作用特点，明确中医药治疗的优势和特点。

基于现阶段中医药用于恶性肿瘤的临床实践经验，与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂可从以下几个方向考虑研发方向，在具体研发过程中，不限于下述方向，研究者可根据中药新药的特点，提出新的研究目的，说明其治疗需求和中药新药的临床价值。

1.改善生存质量。考虑到恶性肿瘤临床治疗的复杂性，改善存在肿瘤病灶者的生存质量具有临床价值。如可以考虑对于手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗后肿瘤病灶未消失者的疾病无不利影响的情况下，改善生存质量。

2.治疗肿瘤相关并发症及其关联症状。如癌因性疼痛、癌因性疲乏和癌因性发热，肺癌导致的咳嗽、胸腔积液、胸痛或胸闷等。

3.预防和/或减轻肿瘤治疗相关并发症、症状，提高患者对现代医学推荐方案的耐受性。考虑到恶性肿瘤临床治疗的复杂性，症状可以是单一症状，也可以是多个症状。如放疗

导致的放射性肺炎、口腔溃疡等；化疗导致的血细胞下降、消化道症状、手足麻木、心脏毒性等；靶向治疗导致的皮疹等。原则上对于目标症状改善应当能够提高患者对所接受肿瘤治疗的耐受性，预防或减少因目标症状所导致延迟治疗、降低剂量等事件的发生。

4.延长生存期或缩小瘤体。在符合伦理的情况下，可以选用不适合或拒绝使用现代医学推荐治疗方案、或已有数据显示中医药治疗有一定获益的人群，采用单独使用中药治疗；也可以考虑与化疗、放疗等现代医学推荐治疗方案联合应用提高临床疗效，但此种情况一般需要证明加用中药治疗的优势，原则上应当有非临床药效学研究结果的支持。

需要注意的是，中药新药复方制剂的研发来源于临床，服务于临床，无论是上述研发方向，还是其他研发方向，均应当重视在临床实践挖掘中药临床优势和特点，顺应肿瘤临床中西医并重、多种手段综合治疗的现状。鼓励将肿瘤疾病不同证候类型的人群研究，作为临床价值评估的内容之一。虽然肿瘤疾病分期、现代医学推荐治疗方案可能不同，但中医药治疗的治则、治法和用药可能相同，此时，可基于中医药理论指导下的预期疗效和中医临床实践发现的可能疗效，采用适宜的研究设计和分析方法进行研究。

四、人用经验研究和临床试验需关注的问题

（一）研究人群

在具有临床价值的前提下，根据临床治疗需求和获益人群特点选择符合中药自身特点和规律的受试人群，明确相应的目标病证，包括疾病、病种、中医证候、临床症状以及生物学背景，制定临床获益人群的主症、次症、纳入和排除标准。

其中，临床表现可以是单一症状，也可以是多个症状；可以由单一放疗、化疗等治疗方法导致的，也可以是一类治疗方法，或多种方法导致的较为典型的不良反应。如体力状况差的晚期不适用现代医学推荐治疗方案的非小细胞肺癌气阴两虚证患者出现的疲乏、咳喘、多汗等。

（二）研究设计

可参见《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研究指导原则（试行）》，明确临床研究策略和路径。人用经验相关研究可以根据不同研究目的和注册申请阶段，采用更为灵活和符合临床实际的设计方法。

（三）基线资料

基线数据的完整性和准确性至关重要，方案中应当明确规定临床研究所需要的基线资料，以反映研究人群的临床特征，如肿瘤类型或生物学背景、肿瘤分期、肿瘤标志物等的确诊数据，体重，体力状况，症状及其严重程度，疗效相关的生物标记物，安全性数据等。应当重点记录与中药复方相适宜的中医证候特征，避免医生个体的应用经验无法在更广

泛的研究群体中得到证实。

（四）给药方案

结合中医临床实践，充分评估中药干预有效的最佳处方，采用适宜的给药方案，如与现代医学推荐治疗方案序贯应用、分阶段应用或联合应用等，明确给药途径、给药时点、疗程和停药指征。

应当充分考量与现代医学推荐治疗方案等联合应用的临床可操作性。如探索序贯或同时用药的可行性等。

（五）偏倚控制

需关注对影响评价的混杂因素进行探索、控制和评估。例如，癌因性疲乏的研究需关注轻度的疲乏症状可随疾病的治疗而减轻或缓解的情况，需对可能影响疲乏的混杂因素进行合理的设计、控制、观测、记录和评估，如不同的疾病状态、癌种、病理类型、病程、临床分期、治疗方案、疗程、疗效、不良反应分级、体力状态、营养状况和情志等。

对于影响预后的、同时合并使用的抗肿瘤治疗等应当进行记录，并分析对有效性结果的影响。

（六）有效性评价

1.对生存质量的评价

对于生存质量的评价，在适用的情况下，应当选择公认的量表，如欧洲生命质量核心量表（EORTC QLQ-C30）及其各个模块，癌症治疗功能评价系统（FACT）及其子量表。亦

可采用癌症患者生活质量测定量表系列（QLICP）及其各个模块，基于中医理论的恶性肿瘤生活质量评价体系之共性量表（QLASTCM-GM）等。

可结合研究目的研究恰当的评估工具，同时需要关注西医学治疗关注侧重点的差异，测定对象文化背景、生活观念不同所致的差异对生存质量量表的影响。

2.对症状的评价

对相关症状、症状群疗效评价可根据研究目的，选择国际通用或具有国内专家共识的患者报告结局（PRO）量表。也可根据临床需求，基于中医肿瘤临床专家共识确定疗效评价的工具和方法。鼓励对现有评价方法进行改良，使其符合中医药特点。如选择多个量表，应当避免量表间条目的重复，并关注量表填写的时长。鼓励开发新的评价指标和方法，如复合症状评价的工具、PRO工具等。PRO工具的有关内容可参考《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（试行）》。

对于单一症状的改善，可采用视觉模拟量表(VAS)、数字评定量表（NRS）或李克特（Likert）量表等。亦可根据研究目的，采用专门且公认的评价方法。

3.对生存期和肿瘤的评价

根据研究目的，选择通行的、适宜的肿瘤评价方法，如总生存期（OS）、无进展生存期（PFS）、客观缓解率（ORR）、

无复发生存期（RFS）、无病生存期（DFS）、复发/转移的发生率等。可参考已发布的《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》和《晚期肝细胞癌临床试验终点技术指导原则》等。

对生存质量、肿瘤相关并发症及其关联症状改善进行观察时，一般应在次要指标中观察对受试者 OS 等的影响。对于某些生存期较长的肿瘤来说，难以在临床试验中观察到受试者的 OS，也可根据现有标准治疗方法的有效性特点选择适宜的肿瘤评价方法，如 PFS、RFS、DFS 等。

鼓励开展符合中药特点、公认的评价方法研究，从多个维度评价中医药治疗的临床结局，以有利于客观评价中医药治疗肿瘤的疗效。

（七）质量控制

数据准确、充足和可溯源至关重要，应当遵照药物临床试验质量管理规范（GCP）的相关要求。需要特别注意的是，对于患者的症状评价，应当注意文化背景，问卷调查时长，提高依存性和准确性，患者的症状可以记录在医生笔记等非结构化数据中，也可以采用电子的 PRO 进行用药后的随访动态追踪，记录预后转归，但是无论何种形式的记录均应当符合临床数据核查的要求。

对肿瘤相关检查，如 CT、MRI 等影像学检查结果的评估，需预先建立和遵循严格、客观的质量控制体系。PFS、ORR 指标的影像学评估需按公认的质量控制要求，可参考

《抗肿瘤药临床试验影像评估程序标准技术指导原则》。

（八）症状研究

由于部分症状可能会随着抗肿瘤治疗或疾病的自然进展而减轻或消失，因此开展疾病、治疗与其伴随发生的临床表现等发生和演变过程的调研至关重要。这些背景数据能为判定中药新药复方制剂与有效性结果之间的因果关系等提供有力证据。鼓励学术界和产业界加强研究不同肿瘤疾病的症状、症状群特征，明确症状出现时间、持续时间、症状严重程度等。同时，随着肿瘤治疗手段的更新换代，需关注中医药在新的肿瘤治疗中出现的急危重症中的研发潜力，丰富和完善中医药在恶性肿瘤治疗中的优势和特点。

五、与监管机构的沟通

中医临床实践也是中药研发的过程，为促进与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂的研发，需要前瞻的眼光和传承创新的思维。对本技术指导原则尚未涵盖的内容，需要产业界、学术界和监管机构之间的及时、充分沟通，共同探索和推进，以形成完整的中药复方制剂用于恶性肿瘤研发的证据链。

抗肿瘤抗体偶联药物临床研究 技术指导原则

2023 年 4 月

一、背景

目前细胞毒性化疗药物仍然是临床治疗大多数肿瘤时的重要选择。化疗药物能够强力抑杀快速增殖的肿瘤细胞，同时也会误伤人体正常细胞（如骨髓细胞、消化道黏膜和毛囊等），相关不良反应常常限制其临床应用。随着人类多基因组学的发展，和对肿瘤发生发展机制研究的不断深入，精准医学和个体化治疗的理念已在临床实践中得以成功验证。在此背景下，传统抗肿瘤药物的个性化治疗策略有待进一步研究和优化。

抗体偶联药物（Antibody-Drug Conjugate, ADC）由靶向特异性抗原的抗体或者抗体片段药物与有效载荷（如小分子细胞毒药物）通过连接子偶联而成，兼具传统小分子细胞毒药物的强大杀伤效应和抗体药物的肿瘤靶向性^[1]。开发 ADC 药物的主要目标是通过将有效载荷靶向递送到特定部位，以实现有效载荷的全身暴露相对于将其作为口服或静脉给药的单一疗法较低，有效地提高抗肿瘤治疗的获益风险比。

近年来，生物制药技术不断进步，推动 ADC 药物进入了高速发展阶段，尤其在肿瘤治疗领域，ADC 药物研发热度持续增长。随着 ADC 药物的靶点和适应症的不断扩大，ADC 药物正在引领一个新的靶向治疗时代。

由于 ADC 药物在选取靶抗原、有效载荷、连接子以及偶联方式等方面各有不同，使其结构上存在多样性和复杂性；同时，

ADC 药物并不简单地等同于抗体药物和有效载荷的联合，在临床研发中存在诸多挑战，包括药代动力学的复杂性、肿瘤靶向和有效载荷释放不足以及耐药性等。本指导原则旨在对 ADC 类抗肿瘤药物的临床研发中需要关注的问题提出建议。

本指导原则适用于 ADC 类抗肿瘤药物。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着医学科学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施临床试验时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关指导原则。

二、以临床需求为导向，合理设计 ADC

ADC 药物主要由三个部分组成：负责选择性识别和靶向肿瘤的抗体，有效载荷（payload，目前常为小分子细胞毒药物），以及连接抗体与有效载荷的连接子。一般而言，ADC 药物依靠抗体对肿瘤细胞相关抗原的特异性，靶向性结合肿瘤细胞，并且通过内吞作用进入该细胞，连接子在细胞内受到低 pH 值或溶酶体酶促反应等作用下断裂，释放出有效载荷，从而导致肿瘤细胞死亡。

ADC 药物的研发应该本着以临床价值为导向^[2]的原则，以解决临床需求为目标，积极开展作用机制研究，并以此

为基础有针对性地精心设计 ADC,使其获益大于风险。ADC 药物的研发立题主要在于克服有效载荷的限制性毒性、扩大治疗窗和提高抗肿瘤疗效。因此,理想的 ADC 药物在血液循环中应保持稳定性和完整性,精准地到达治疗目标(肿瘤细胞),并最终在肿瘤细胞内释放有效载荷。

ADC 药物不同的结构特点可能导致体内的代谢过程、发挥作用机制等特点各异,从而呈现不同的临床获益和风险特征。由于 ADC 的构成因素复杂,当选择不同的靶抗原和抗体、不同作用机制的有效载荷、不同的连接子及其偶联方式等,对其生物学效应都可能产生明显的影响。因此,鼓励研发人员开展相关机制研究,深入探索 ADC 药物的设计特点。ADC 药物的开发需要关注并综合考虑以下要素^[3-5]。

1、靶抗原

与传统的细胞毒性化疗药物不同,ADC 药物通过靶向具有足量抗原表达的肿瘤细胞来递呈有效载荷,以达到扩大治疗窗的目的。

选择靶抗原时,应在获得充分的基础研究信息,并明晰临床病理机制的基础上,精心寻找和选择靶抗原。目前,ADC 药物靶抗原的选择已逐渐从传统的肿瘤细胞抗原扩展到肿瘤微环境中的靶抗原,例如基质和脉管系统等,可能具有重要的开发价值。

同时，靶抗原的选择主要从以下三方面考虑：①特异性：靶抗原应仅在或主要在肿瘤细胞中表达，或仅在肿瘤细胞中高表达，而在正常组织中不表达或表达很少，以降低脱靶作用及其毒性。②非分泌性：选择的靶抗原应该具有胞外域且为非分泌的，即靶抗原应该在肿瘤细胞表面表达。分泌的抗原会结合血液循环中的 ADC，这样会减少与病灶部位肿瘤结合的 ADC，从而导致对肿瘤靶向性降低。③可有效内化：ADC 药物的抗体识别靶抗原后在受体介导下，经细胞本身的内吞作用使 ADC-抗原复合物进入肿瘤细胞内部从而发挥作用。

对于有明确人群富集需求的临床研究策略，建议申办方及早地考虑药物伴随诊断的开发。

2、抗体

靶向抗原的抗体对于 ADC 的特异性结合至关重要。理想的抗体应与靶抗原的结合具有高度特异性和高亲和力，还可促进有效的内化，在体内表现出低免疫原性且保持一定时长的药物半衰期，同时也需关注抗体本身是否具有一定的抗肿瘤活性。此外，较高的亲和力可能会导致更快的内化，但是也可能降低抗体对某些实体瘤的渗透；同时抗体的分子量大小也会影响肿瘤穿透效率。因此，需要根据拟针对的肿瘤细胞生物学特点以及靶向抗原的分子结构特点，在靶细胞的快速结合和内化效率的平衡中，选择与抗

原表位亲和力恰当和分子量大小适中的抗体。

3、连接子

连接子作为将抗体与细胞毒性药物连接起来的桥梁，对于 ADC 的稳定性、有效载荷释放曲线有着显著影响，从而影响药物疗效和安全性。通常可将连接子类型分为可裂解型和不可裂解型。对于可裂解型连接子，需关注其是否足以识别循环系统和肿瘤细胞之间的环境差异，从而准确地释放游离的细胞毒药物。对于不可裂解型连接子，其最大优势在于可以降低脱靶毒性，但因其产生的游离有效载荷具有更低的膜渗透性，较难发挥有效载荷的旁观者效应。理想的连接子通常能够与抗体有最佳结合位点，不诱导 ADC 聚集，在生理环境中保持稳定不易断链，而到达肿瘤细胞中后可以有效释放。不同类型连接子各有优势和缺点，在设计 ADC 药物时可以根据需求进行选择。

4、有效载荷

有效载荷是在 ADC 内化到肿瘤细胞后发挥作用的小分子药物，目前最常使用的是小分子细胞毒药物。有效载荷是决定 ADC 药物杀伤力大小的关键因素，通常宜选择毒性效价高、生理条件下稳定和潜在药物相互作用小的小分子药物。

5、偶联方式

有效载荷与抗体的偶联方式也是构建 ADC 的重要因素。偶联方式将影响药物-抗体比 (drug-antibody ratio, DAR)，以及 DAR 的分布特征。在选择偶联方式时，通常需要兼顾考虑偶联方式的稳定性和 DAR 值均一性；同时，需要关注偶联位点是否会对 ADC 抗体与目标抗原的结合、ADC 的药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 和其他特征产生影响。

三、临床研究中的关注要点

在遵循一般药物研发原则及规律的基础上，对于 ADC 类药物还建议关注以下要点，以期提高研发成功率：

1、同一靶抗原不同药物间疗效的差异

基于作用机制，ADC 药物的人群选择策略主要依据肿瘤细胞上的靶抗原表达，但针对同一靶抗原，不同 ADC 药物在不同瘤种中的疗效各异。其原因可能为：①由于 ADC 药物结构和作用机制的复杂性，其疗效与抗体、连接子和毒素成分及其与肿瘤及微环境间的相互作用具有密切关系，造成了针对同一靶抗原的不同药物之间的疗效差异；②在不同的肿瘤组织学类型中，存在靶抗原的异质性、肿瘤组学改变的复杂性等差异，均会影响 ADC 药物的递送以及抗肿瘤活性。以人表皮生长因子受体 2 (human epithelial

growth factor receptor-2, HER2) 为靶抗原的 ADC 药物为例, 理论上其对 HER2 过表达/突变的肿瘤应均有效, 包括乳腺癌、胃癌、尿路上皮癌、结直肠癌和非小细胞肺癌等, 但已有研究数据表明, 针对 HER2 靶抗原的不同 ADC 药物, 因为连接子、有效载荷药物及偶联方式等不同, 可能呈现不完全相同的 PK、药效动力学 (pharmacodynamics, PD)、有效性和安全性特征。如某一药物治疗 HER2 阳性乳腺癌有效, 但用于 HER2 阳性胃癌并未取得明显的临床获益, 而另一药物在 HER2 阳性的乳腺癌患者和胃癌患者中均有效。

对于 ADC 药物来说, 需要根据研发目的、临床前研究和早期临床研究阶段的数据等, 选择恰当的目标适应症。因此, 建议在早期研究中开发全面、科学和可靠的靶抗原检测方法, 充分探索在不同瘤种中的有效性数据, 可采用多重扩展队列试验设计, 同时入组多个不同瘤种的队列, 比较广泛地探索其有效性、安全性和给药方案的合理性, 为后续确定目标适应症提供充分依据。

2、同一药物针对不同靶抗原表达状态疗效的差异

由于 ADC 的抗体主要发挥靶向定位作用, 把有效载荷精准递送至目标细胞内杀死肿瘤细胞, 在这一过程中, 有些药物还可产生旁观者效应。因此, 不同于单抗的作用特征, ADC 可能不仅对靶抗原高表达肿瘤有效, 对靶抗原低

表达的肿瘤细胞是否具有抗肿瘤活性，也值得进一步探索。从现有的 ADC 药物临床研究数据来看，某些 ADC 药物对于靶抗原低表达的肿瘤也具有一定的抗肿瘤活性，如已有靶向 HER2 抗原的 ADC 药物在临床试验中证实其对于 HER2 低表达的肿瘤也具有明确的疗效。

因此，采取何种富集人群的临床开发策略对 ADC 药物的研发上市十分重要，鼓励研发人员在早期临床试验阶段就积极开展较为深入的生物标志物探索性研究，根据 ADC 的靶点特征探索预测性生物标志物、预后性生物标志物以及药效学生物标志物等。根据生物标志物的不同特点，早期探索时灵活考虑用于患者筛选还是回顾性分析，积累较为充分的数据为精准定位获益人群提供支持。同时，在研究中关注有效载荷的作用机制相关的生物标志物，也可能用于筛选最佳获益患者，通过观察低剂量水平给药的反应，扩大部分人群的治疗窗。

3、最佳给药方案的探索

合理的给药策略是影响 ADC 药物获益风险特征的关键因素。基于 ADC 药物的结构特征和作用特点，有效载荷毒性是主要的剂量限制因素，有效载荷系统暴露量相对较小程度的增加就可能导致显著的不良反应。最佳给药策略的选择需综合考虑抗体和有效载荷之间的 PK 和 PD 差异，因此，在早期研究阶段除了评估剂量-效应关系，还应全面

了解 ADC 药物、组成部分及药理活性代谢物（如果有）的 PK 和 PD, 并尽可能探索其与安全性和有效性结果之间的关系, 从而及时合理调整给药方案^[6]。例如, 对由于血清峰浓度过高引起主要毒性的 ADC, 可以采用有效低剂量的分次给药策略, 降低血清峰值浓度, 从而提高安全性和耐受性。

与细胞毒性药物和单克隆抗体相比, ADC 药物在体内的分布、代谢和清除过程具有其自身特点。ADC 药物 PK 研究通常至少包括对偶联抗体、总抗体（偶联抗体和裸抗体）、非结合的小分子化合物及其活性代谢物（如果有）进行研究。为了获得较充分的 PK、安全性和有效性数据以支持最佳推荐剂量和给药方案的确定, 建议早期扩展研究时可在安全剂量范围内选择多个候选给药方案进行剂量扩展探索研究, 同时可充分借助模型模拟等方法, 并结合同类靶点药物的临床试验数据进行综合评估。

4、关注安全性风险

在 ADC 药物临床研发中, 安全性风险管理至关重要。对于 ADC 药物来说, 抗体的特异性、连接子的稳定性、有效载荷的性质等因素都可能影响药物的安全性, 使其具有与单纯有效载荷不同的毒性特征。与靶向相关的毒性相比, 在多数情况下脱靶相关毒性可能是 ADC 不良反应的主要因素^[7]。

导致脱靶毒性的原因可能包括：①有效载荷释放到血液循环中（例如：由于连接子不稳定或细胞外蛋白酶使得载荷在细胞外释放）；②非特异性内吞机制（例如巨胞饮作用和微胞饮作用）及受体依赖的内吞机制，能内化整个ADC或游离载荷；③旁观者效应等。

同时，具有相同类型或作用机制的不同有效载荷所表现的安全性特征常各不相同。如一甲基澳瑞他汀 F (MMAF) 和一甲基澳瑞他汀 E (MMAE) 都属于微管蛋白抑制剂，但是 MMAF 眼毒性常见，而 MMAE 眼毒性发生率并不高，但贫血、中性粒细胞减少等发生率较高。

在具有相同靶抗原或有效载荷的情况下，不同的 ADC 类药物可能呈现出不同的安全性特征，因此，在具有相同靶点、相似有效载荷的不同 ADC 药物研发过程中，可相互参考的安全性风险特征和研发经验往往有限。在临床研发阶段，应该加强对于 ADC 药物安全性的监测和相关数据收集，充分揭示其安全性特征。对于独特的安全性特征，建议积极探索其发生机制，如果无法在人体内完成研究和分析，可进行非临床方面的探索（前提为该 ADC 在动物身上的安全性特征可以充分表征该 ADC 在人体的安全性特征）。加强对安全性风险的分析 and 识别；加强研发全程的风险监测和控制，积极探索优化管理模式及有效治疗措施，切实保障受试者的安全^[8]。

同时，还需要关注有效载荷的代谢、排泄和细胞内作用途径，这些方面可能存在种族间的差异，从而产生不同人种间的安全性差异。因此，对于全球同步开发的 ADC 药物，鼓励在临床早期即入组适当比例的中国受试者，充分表征在中国人群中的 PK 和 PD 特征、安全性和耐受性，为后续关键研究中国人群给药剂量的选择、安全性风险的管理提供科学合理的依据。

5、联合治疗

为了获得更佳疗效和克服耐药性，联合治疗已成为抗肿瘤治疗的重要策略和研发方向。合理的联合治疗可以有效增加 ADC 药物的抗肿瘤活性，可能的联合增效机制包括如下：①促进抗肿瘤免疫：ADC 药物可诱导免疫原性细胞死亡，改变肿瘤组织的免疫微环境，当与免疫治疗联合使用，可以发挥协同抗肿瘤活性，这很大程度上取决于有效载荷的特性。②增加 ADC 向肿瘤组织的输送：例如靶向 VEGF 信号通路的药物，可能通过促进肿瘤血管正常化来改善 ADC 向肿瘤组织的输送。③联合后增强有效载荷活动和/或合成的杀伤力。④调节抗体靶蛋白表达：增加肿瘤细胞表面靶抗原表达的药物可能会促进抗体-抗原结合。⑤增强抗原转换或降解的药物可能会促进 ADC 药物的摄取和有效载荷的切割和释放等。鼓励申请人参考 NMPA 发布的《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》^[9]，开展

ADC 药物与其他药物联合治疗的探索研究，关注药物间相互作用、联合是否协同增效以及是否增加安全性风险等；若联合治疗导致某一不良事件发生率显著增加，则需进行相关发生机制的进一步研究。

四、总结

随着科学技术的进步，后续将不断有新的 ADC 产品进入到临床试验中，比如双表位或双靶点 ADC、使用两种不同的有效载荷组合等。可预期的是，与目前已有的 ADC 药物一样，其每一个组成部分都可能会影响到产品的安全性和有效性。因此，除了必须遵循抗肿瘤药物的一般研发规律，还应该注重以临床需求为出发点，结合 ADC 药物的分子结构和机制特征，关注临床研发要点，深入探索分析其临床优势，合理地制定开发策略。

参考文献

- [1] Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2016,17(6) : e254-e262.
- [2] 国家药监局药审中心关于发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的通告（2021 年第 46 号）。
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f5338e>.
- [3] Fu Z, Li S, Han S, et al. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 , 7(1):93.
- [4] Hafeez U, Parakh S, Gan HK, et al. Antibody-Drug Conjugates for Cancer

- Therapy. *Molecules*. 2020 , 25(20):4764.
- [5] Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody-drug conjugates for cancer. *Lancet*. 2019 , 394(10200):793-804.
- [6] FDA: Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates Guidance for Industry.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-considerations-antibody-drug-conjugates-guidance-industry>
- [7] Drago JZ, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 ,18(6):327-344.
- [8] 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会等, 抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识 (2020 版) . *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1):1-14.
- [9] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》的通告 (2020 年第 55 号) .
<https://www.cde.org.cn/zdyz/opinioninfopage?zdyzIdCODE=70c43f6aac23f2e819c219775bd81850&rddt=1>

放射性体内治疗药物临床评价技术 指导原则

2023 年 2 月

一、前言

放射性治疗药物是将具有细胞毒性水平的放射性核素选择性地输送到病变部位，利用放射性核素的衰变特征释放射线或粒子对病变细胞产生杀伤作用，从而达到治疗目的的一类药物。根据给药途径不同可分为系统给药和局部给药，系统给药包括口服或静脉给予的同位素药物（例如碘 ^{131}I ）化钠、氯化镭 ^{223}Ra 等），和放射性配体药物（例如 lutetium Lu 177 dotatate、lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 等）；局部给药包括植入放射性粒子（例如碘 ^{125}I 密封籽源）和放射性栓塞微球（例如钇 ^{90}Y 微球）等。由于放射性药物具有独特的作用机制和安全性特征，其临床研究和评价体系也具有一定的独特性，研发过程中的管理应遵循《放射性药品管理办法》的相关要求。

国家药品监督管理局（NMPA）已于 2020 年 10 月发布了《放射性体内诊断药物非临床研究技术指导原则》和《放射性体内诊断药物临床评价技术指导原则》。为更好的推动和指导申办者开展放射性治疗药物领域的临床研究、明确技术标准，结合国内外放射性治疗药物研发经验，借鉴国际相关技术要求制定了本指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着新技术的进展，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，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）和其他国内外机构发布的相关指导原则。本指导原则仅针对放射性体内治疗药物临床试验的特殊原则进行撰写，药物研发的一般原则可参考国家药品监督管理局发布的《药物临床试验的一般考虑》和其他相关指导原则。

二、适用范围

因给药途径不同，局部给药和系统给药的放射性治疗药物进入体内后的吸收、分布、代谢和消除过程存在显著差异，两种不同给药途径的放射性治疗药物在临床研究的各个方面均存在较大差异。本指导原则仅适用于系统给药的放射性治疗药物的临床研究。

三、放射性治疗药物的特点

（一）作用机制

放射性治疗药物的作用机制与不含放射性核素的非放射性药物不同，为了避免放射性药物的非必要辐射暴露，需

要利用靶向作用将放射性核素递送到目标病变部位。通常，靶向作用通过两种途径实现，一种是靶向组分（配体），例如小分子、肽或单克隆抗体，该配体通过连接体/螯合剂与放射性核素结合；另外一种是一些放射性核素，其具有的被称为“亲器官物质”的内在靶向化学性质，在进入体内后会在特定器官或肿瘤组织中自然蓄积，例如镭 ^{223}Ra （一种亲骨物质，用于治疗前列腺癌骨转移）和碘 ^{131}I （一种亲甲状腺物质，用于治疗甲状腺功能亢进和分化型甲状腺癌）。

放射性治疗药物通过放射性核素发射的射线或粒子诱导细胞死亡，其生物学效应主要由 DNA 的损伤等引起。除了对靶细胞的直接杀伤外，还可能通过辐射产生的“交叉火力”和“旁观者”效应对邻近（肿瘤）细胞产生间接杀伤，甚至通过辐射诱导的免疫反应远隔效应对远处细胞产生额外杀伤^[1]。

（二）不同放射源的药物作用特点

根据放射性核素的衰变类型，放射性治疗药物可分为以下类别^[2]：

- α 放射性治疗药物^[2]（采用发射 α 粒子的放射性核素，例如镭 ^{223}Ra 、锕 ^{225}Ac 、钍 ^{227}Th 、砹 ^{211}At 、铅 ^{212}Pb 、铋 ^{213}Bi 等）
- β 放射性治疗药物^[3]（采用发射 β 粒子的放射性核素，

例如镱 [^{177}Lu]、碘 [^{131}I]、钇 [^{90}Y]、铜 [^{67}Cu]、铼 [^{188}Re] 等)

- 俄歇电子 (Auger electrons, AEs) 放射性治疗药物^[4] (采用通过电子俘获衰变的放射性核素, 例如碘 [^{125}I], 铟 [^{111}In] 等)

α 粒子具有传能线密度 (Linear Energy Transfer, LET) 高、电离辐射效应大、细胞杀伤效率高和射程短的特点, 通常在组织中穿透距离约 40–100 μm (<10 个细胞直径)。 α 粒子的高 LET 可使肿瘤细胞核中的 DNA 双螺旋链断裂而引起细胞凋亡, 并且所需放射性剂量较低, 数个穿过细胞核的 α 粒子足以杀死细胞。

β 粒子 (β^-) 是高能自由电子。 β 粒子 LET 远低于 α 粒子, 但穿透力高于 α 粒子, 其在生物组织中可穿透几百个细胞, 发挥交叉火力效应, 可破坏并消灭邻近的癌细胞。

γ 射线 (γ) 是原子核发射的高能光子。 γ 射线在体内穿透力较强, 引起的电离辐射损伤小, 通常用于诊断性显像。但有些用于治疗 β 粒子放射性核素, 同时也发射 γ 射线, 例如镱 [^{177}Lu] 能在体外被 γ 相机或单光子发射计算机断层扫描 (Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT) 探测到并进行显像, 可用于治疗的监测、辐射剂量评估或诊断。

俄歇电子是无辐射跃迁引起的低能电子，其作用范围远低于 α 粒子与 β 粒子，可直接定位病灶部分而不损伤周围的细胞。其LET低于 α 粒子，但远高于 β 粒子，通过直接或间接损伤肿瘤细胞的DNA并破坏细胞膜实现治疗作用。

（三）剂量组成

放射性配体药物有放射性剂量和质量剂量两个剂量单位。放射性剂量，即放射性活度，以贝克(Bq)或居里(Ci)为单位。一般情况的配体是指与受体结合的部分，对于本指南而言，配体是指用于螯合放射性核素或将放射性核素递送/靶向至器官或组织的部分。考虑放射性核素的质量远小于配体(小分子、肽或抗体)的质量，因而配体的质量剂量是指抗体、肽、连接体/螯合剂，以克、毫克或微克为单位。单位质量放射性活度称为(放射性)比活度(单位为Bq/g)。

1、配体的质量剂量

放射性配体药物中的相当一部分配体并未与放射性核素结合，其或单独存在，或与放射性核素的稳定同位素结合。配体通常的质量剂量均显著低于能发挥药理学作用所需的剂量。小分子或肽类配体的质量剂量通常在或者接近微剂量范围内(微剂量的通用定义为低于其产生药理学活性所需剂量的1/100，且低于 $100\mu\text{g}^{[5]}$)。基于单克隆抗体等大分子的靶向分子的质量剂量通常处于毫克范围内(微剂量通常是指

摩尔质量低于 $30\text{nmol}^{[5]}$), 也远低于治疗用单克隆抗体或抗体药物偶联物对相同靶点产生药理学作用所需的剂量, 因此放射性配体治疗药物在质量剂量上通常较为安全。

2、辐射剂量学

辐射剂量学研究的目的是定量评估各脏器或组织的(放射性)吸收剂量和全身有效剂量。

放射性治疗药物的有效性和安全性主要基于射线能量和辐射暴露, 因此辐射剂量学在放射性治疗药物的临床研发中具有重要的作用。辐射剂量的测定贯穿于放射性治疗药物研发的各个阶段。然而, 测量频率会随着开发阶段的不同而变化, 从在早期开发中密集收集辐射剂量信息, 到后期研发中继续稀疏收集相关信息。目标是在临床研发中收集到足够的辐射剂量信息, 以避免药物获批后进行更多的辐射剂量的测定试验。

放射性治疗药物临床前研究中生物分布的定量评估可指导首次人体试验中起始剂量的确定, 并提供需要密切监测的高摄取器官的信息。但后续的剂量递增和个体患者的管理则应根据获得的临床安全性数据和放射性药物实际分布情况进一步确定, 而不仅仅根据预测的吸收剂量限度。

当对 α 放射性药物进行剂量测定计算时, 可以将 α 辐射的估计吸收剂量乘以相对生物学效应(Relative Biological

Effectiveness, RBE) 值, 但仍需考虑放射性核素的微观尺度分布差异而导致的预测毒性与观察毒性的差异。由于目前的技术尚无法准确测量人体给药后发射 α 粒子的放射性药物及其衰变子体核素的活度, 因此, 在开发出可以准确定量的技术之前, 可以使用替代方法来估计肿瘤和正常器官的辐射暴露, 并根据剂量相关的临床有效性及安全性数据等来优化剂量选择。

3、器官耐受剂量限值

由于体外放射治疗 (External Beam Radiation Therapy, EBRT) 在临床广泛应用, 其吸收剂量与毒性之间的关系和阈值已经确定。EBRT 阈值是通过输送至正常组织的预测剂量、实际吸收剂量以及 5 年内相关不良事件的发生率来确定的。虽然 EBRT 的器官耐受剂量限值可作为放射性治疗药物的参考, 但是 EBRT 的辐射反应与正常组织对放射性药物引起的内照射在能量分布上的空间不均匀性、吸收剂量率、微尺度剂量测定和药代动力学^[6]等方面存在较大差异, 尤其是在涉及到 α 放射性药物时, 因此, 无法完全按照 EBRT 确定的剂量限值计算放射性治疗药物的给药剂量。

目前, 放射性治疗药物的器官耐受剂量限值研究很少, 即使针对少数器官提出的耐受剂量限值也是主要基于 β 放射性药物的数据^[6], 而每种放射性治疗药物的耐受剂量限值

受使用的不同核素、不同配体之间的生物分布差异以及不同疾病状态的影响。因此，对于放射性治疗药物，采用现有的正常组织剂量限值仅可作为参考，而非绝对的阈值。

（四）安全性特征

放射性药物的安全性问题是由辐射引起的细胞杀伤效应导致的，可分为确定效应和随机效应两种不同的辐射效应。

确定效应是指辐射导致的具有确定性的辐射效应，其严重程度与剂量相关，有明确的吸收剂量阈值。确定性效应包括白内障和晚期组织纤维化等^[7]。确定效应发生的时间与细胞和组织的更新快慢有关。在细胞更新快速的器官中（例如，骨髓、小肠和口腔黏膜等），可在数天至数周内出现放射损伤症状（例如骨髓抑制、恶心、呕吐、腹泻以及口腔黏膜炎等），这些器官的放射损伤被称为早期或急性放射毒性，通常呈自限性，并且可逆；而在细胞更新较慢的器官中（例如肺、肝、肾、骨和膀胱等），可在数月至数年的潜伏期之后才出现放射损伤症状（例如间质性肺炎和肺纤维化、肝或肾衰竭、放射性骨坏死和出血性膀胱炎等）。这些器官的放射损伤被称为迟发放射毒性，通常是进展性和不可逆的。

随机效应是指辐射效应的发生概率与剂量成正比而严重程度与剂量无关的，具有随机性的辐射效应^[7]。致癌和遗传效应属于随机效应。癌症发生是电离辐射最重要的随机效

应。癌症发生的潜伏期通常以年计，白血病为 5~7 年，实体瘤为 10~60 年。除更高的辐射剂量外，暴露时年龄越小、暴露后时间越长，则辐射诱发癌症的风险越高。

（五）辐射防护措施

放射性治疗药物在带来治疗获益的同时，也可能对周围人员和环境造成一定的辐射危害。因此，需要合理进行放射性核素使用场所的布局与屏蔽设计，加强职业人员、患者和公众的防护及必要的辐射防护教育和培训，加强放射性三废的管理，确保人员和环境的安全。

受试者的辐射防护可参考国家职业卫生标准《GBZ120-2020 核医学放射防护要求》和《GB16361-2012 临床核医学的患者防护与质量控制规范》。医护人员、工作人员、受试者家属和其他患者的辐射防护应参考国家标准《GB18871 电离辐射防护与辐射源安全基本标准》和国家职业卫生标准《GBZ120-2020 核医学放射防护要求》。环境放射性安全参考国家生态环境标准《HJ1188-2021，核医学放射防护与安全要求》、《GB18871 电离辐射防护与辐射源安全基本标准》和《GB14500-2002 放射性废物管理规定》。

（六）诊断和治疗的一体化研发

在 NMPA 已发布的《放射性体内诊断药物临床评价技术指导原则》(2020 年)中描述了放射性诊断药物的开发目的，

主要用于疾病筛查、诊断和分期。除此之外，放射性配体显像（Radioligand Imaging, RLI）也可作为放射性配体治疗（Radioligand Therapy, RLT）的患者筛选工具，即首先使用一种放射性药物通过显像识别表达特定靶点的细胞以检测治疗靶点，之后再使用第二种具有相同或相似化学结构的配体的放射性治疗药物，通过靶向特定靶点的病变细胞产生辐射效应进行治疗。

在诊治一体化的 RLI 和 RLT 研发中（治疗诊断学），由于 RLI 的研发主要目标不是作为疾病的筛查、诊断或者分期，而是作为 RLT 治疗的患者筛选工具，因此，评价 RLI 应采用与 RLT 的作用和性能相关的研究终点，而不是采用敏感性、特异性或准确性等研究终点。

（七）研究中替代显像剂的使用

对于不能进行直接显像的放射疗法，如发射 α 粒子的放射性治疗药物，辐射剂量学的测定建议使用已确立的影像技术检测放射性核素标记的靶向部分。例如，此类替代显像剂可以使用 SPECT 可检测到的单光子发射放射性核素（例如铟 [^{111}In] 或锝 [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]），或正电子发射放射性核素（例如锆 [^{89}Zr]、镓 [^{68}Ga]、铜 [^{64}Cu]、氟 [^{18}F]）进行 PET 显像。因为不同核素的标记物在能量分布、吸收剂量率和药代动力学等方面可能存在差异，替代方法只能作为估计肿瘤和正常器官的 α 粒子

辐射暴露的手段之一， α 放射性药物的实际分布情况有待进一步体内研究确定。

四、临床试验的设计考虑

（一）首次人体研究（First in Human, FIH）

1、研究人群

放射性治疗药物的临床研究应选择患者而不是健康受试者作为研究对象。

2、FIH 剂量选择

选择 FIH 研究的起始剂量时应考虑放射性药物的放射性剂量（即给药活度）和非放射性部分的质量剂量两个因素，当非放射性部分的质量极低（如微剂量）时，则不需要考虑非放射性部分的质量剂量因素。

尽管放射性治疗药物的器官耐受剂量与 EBRT 的器官耐受剂量不可直接相比，但参考 EBRT 的器官暴露阈值估算起始剂量，可降低首次人体研究的安全性风险。

放射性治疗药物在临床前动物模型的生物分布、辐射剂量学(见附录)和毒理学研究可指导 FIH 中起始剂量的确定，并可以初步确定哪些器官具有潜在发生放射性不良事件的风险。可通过比值法（例如，体重/结合摄取时间比）将临床

前动物模型生物分布和辐射剂量学结果外推，以便预测人体生物分布和剂量学。药物非放射性部分的最大耐受剂量可根据动物模型的毒理学研究进行推断。一般毒理学研究应使用非放射性“冷药”进行，以评估剂量大于最大预期人体质量剂量的药理和/或毒性效应。

对于发射 α 粒子的放射性药物，可使用替代显像剂进行初步的生物分布评估。

3、剂量限制性毒性和总体安全性特征

放射性治疗药物的安全性特征需考虑急性毒性和迟发性毒性两方面。急性放射毒性在给药后短时间内出现，因此判断不良事件与治疗药物的相关性时，可将辐射暴露与出现不良事件的时间间隔作为重要标准。迟发性毒性可见于肾脏、肝脏、中枢神经系统等器官或继发性肿瘤，直至治疗后数月或数年才会显现。

临床研究方案中剂量限制毒性的定义要充分考虑放射性治疗药物的特性。支持放射剂量递增探索终止的条件，主要依据辐射暴露导致的急性放射毒性和药物不良反应，因此通常设置4-6周或1个治疗周期的急性放射毒性观察期。观察期的设置依据需满足对药物作用机制相关的毒性进行全面有效的评估。

放射性治疗药物的临床开发，除了设置急性放射毒性的安全性观察期，还应设置充分的长期安全性随访，用于评估迟发性毒性，长期安全性随访时间约 1 年，确保获得全面评估安全性特征。

（二）剂量探索研究

1、II 期推荐剂量（Recommended Phase II Dose, RP2D）的确定

对于放射性治疗药物，RP2D 包括总累积剂量、剂量分割和给药频率。RP2D 应基于包括安全性、有效性、生物标志物、PK/PD 和辐射剂量学数据在内的所有可用数据确定。

对于发射 γ 射线的放射性治疗药物，可直接进行剂量测定估算，在 I 期研究时，可以生成辐射剂量学数据，对辐射最敏感的器官计算累积剂量，并探索辐射吸收剂量与有效性、安全性之间的关系，以促进剂量优化。

对于不能进行直接剂量测定的放射性治疗药物，尤其是发射 α 粒子的放射性治疗药物，该方法不适用，可使用替代显像剂评估生物分布和肿瘤摄取。

由于患者本身的基础疾病和患者的自身因素，使得辐射剂量学有高度变异性，限制了辐射剂量学预测个体毒性和/或有效性的能力。因此，辐射剂量学只能作为剂量递增研究中临床安全性和有效性评估的支持性信息。在临床研究中，

应基于临床安全性评价而非仅依据计划的辐射吸收剂量限值进行剂量递增和个体患者管理的决策。

2、给药周期的探索和确定

疾病的类型和分期以及潜在的急性毒性是剂量分割的重要因素。例如，对于预期生存期较短的侵袭性疾病，累积剂量可在更少的周期和/或更短的给药间隔中进行分割给药。血液学毒性是放射性药物常见的急性毒性事件，其可作为治疗频率的重要参考。通过调整治疗频率，以使骨髓功能有充分时间恢复，降低放射性药物血液学毒性带来的影响。随着更多临床数据的累积，可以对给药周期和频率进行调整。

3、再治疗

放射性治疗药物的给药周期有限，不会一直给药到疾病进展。在临床试验中，对于给药周期的探索应包括再治疗的考虑。对于既往放射性治疗药物获益且治疗后安全性评估良好的患者，当其出现疾病进展或复发时，可以考虑接受放射性治疗药物的再次治疗，但需确认患者目标治疗靶点的表达情况并评估辐射风险器官（如肾脏和骨髓）的功能状态，如风险-获益评估为可接受的，则允许再次进行治疗。

（三）关键研究

放射性治疗药物关键研究的总体设计与其他类型的药物相似。研究人群、入排标准、终点指标、对照治疗等关键

要素的选择应遵循相关适应症临床试验的技术要求，建议在关键研究开展前与药品监管部门达成一致。有效性评估应根据所选择的适应症进行评价。安全性评估应结合放射性药物的特殊性进行考虑，应基于早期临床研究中观察到的安全性信号以及预计最有可能的毒性器官/组织的生物分布数据（基于母体和子体核素的潜在暴露量）。由于放射性药物具有迟发性毒性，因此，在临床研发中，除关注急性放射毒性外，还应根据研究人群的具体情况对其进行持续的长期随访，以评估潜在的迟发性毒性的特征。

（四）辐射剂量学

本章节不适用于发射 α 粒子的放射性治疗药物，因为直接测量时间-活度曲线通常不可行，因此如下所述的直接剂量测定不适用。对于发射 α 粒子的放射性治疗药物，可以采用如前所述的替代显像剂的方法。

1、方法学

由于辐射在血液和器官中表现出多指数行为，建议时间活度曲线的每个指数阶段至少有两个评估点，以获得准确的剂量学测量值。这意味着需要约4到6个时间点的显像。现有的各种显像方法（全身平面扫描或定量SPECT/CT等）可以单独使用或组合使用以克服组织/器官重叠导致的定量准确性不足的缺陷。

应连续采集血样或者使用骨髓 ROI/VOI，用于评估骨髓辐射。在 FIH 研究中，可在首次显像后以预定间隔采集额外的尿样，从而更好地表征放射性消除率。在后期开发中，可考虑单时间点显像评估剂量学，以便根据患者特征更好地了解吸收剂量与治疗反应和毒副作用之间的关系。靶病灶的吸收剂量可通过专业软件（如 OLINDA）的球体（sphere）模型或者体素（3D-voxel）模型计算获得。

当临床研究中包括不同的研究中心时，数据采集和分析方法应尽可能统一或集中处理。时间-活度数据收集后应进行系列如指数函数拟合，再对曲线进行积分，从而获得放射性药物在各器官中的时间-活度曲线积分系数（Time-Integrated Activity Coefficient, TIAC）。例如，根据医学内照射剂量委员会/辐射剂量评估对策协会（MIRD/RADAR）方案，可使用 OLINDA/EXM 软件，采用 TIAC 估算器官吸收剂量，并尽可能根据个体重量、红骨髓质量和 CT 确定的选定器官质量（如肾脏、肝脏和脾脏）调整软件报告的剂量。相比于基于规则形状进行计算的 MIRD/RADAR 方案，体素模型^{[8][9]}通过计算机断层技术对人体三维结构进行重构，能更准确的评估包括病灶在内的人体各个部分的辐射剂量，可采用基于如蒙特卡洛算法的软件进行计算。

2、辐射剂量学方法的关键指导文件

影像数据采集、分析和处理可按照 MIRD 16^[10]（用于医学内照射剂量估计的定量放射性药物生物分布数据采集和分析技术）、EANM 剂量学委员会骨髓和全身剂量学指南^[11]以及 Siegel 关于红骨髓剂量学的实践方面和局限性的论文^[12]中描述的方法和原则进行。

应使用 RADAR/MIRD 推荐方法进行关注区域/体积（Region of Interest/Volume of Interest, ROI/VOI）绘图、图像量化、生物动力学数据建模、标准化衰变次数的估计和剂量学估计，如 MIRD 16 和文献^[13]中所述，并建议使用 OLINDA/EXM 软件^{[14][15]}。

应根据 EANM 骨髓剂量学指导原则^{[11][12]}，使用骨髓 ROI/VOI 或利用血样采集、基于血液的方法估计红骨髓放射性活性。

（五）临床药理学

放射性治疗药物的临床药理学研究应遵循药物临床药理学研究的一般规律，可参考已颁布的相关指导原则，如《创新药临床药理学研究技术指导原则》、《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》、《治疗性蛋白药物临床药代动力学研究技术指导原则》、《肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则》等。

同时，放射性治疗药物临床药理学研究的设计和 implementation 应基于这类药物的自身特点，如具有放射性和辐射损伤、质量剂量小、给药间隔长、放射性治疗药物的分子大小/重量等，以及临床期间需解决的问题，科学合理地设计、开展放射性治疗药物的临床药理学研究将有助于深入理解这类药物在体内的作用过程、机制和安全有效性特点等，从而提高药物研发效率和成功率。

1、药效学研究

药效学研究应重点阐明药物作用机制、剂量-暴露-效应关系及其影响因素。与非放射性药物相比，有伴随发射 γ 或 X 射线的放射性治疗药物均可通过体外显像手段，对包括靶器官/组织在内的不同组织器官中放射性活度的分布及变化情况进行显像定量。与传统的血液暴露-效应关系相比，显像定量能够更为直接地反映量效关系。因此，对于伴随发射可显像射线的放射性治疗药物，建议将辐射剂量学研究中各组织器官的放射性活度或吸收剂量作为药效学评价指标之一。药效学研究可与辐射剂量学研究结合进行。

2、药代动力学研究

放射性治疗药物的药代动力学研究通常在患者中进行，应开展血液、尿液（如适用）中放射性成分的药代动力学研究。

体内中放射性配体的稳定性是避免患者接受不必要辐射的关键因素。因此，应首先在体外研究和/或动物中获得体内稳定性数据，然后再在人体中进行稳定性研究。在早期临床研究中，通过评估循环中的主要组分来探索放射性配体在体内的稳定性。

由于肾脏消除是小分子放射性治疗药物的主要的消除途径，还可考虑测量尿液中的放射性配体，既可以帮助确定肾脏清除率，也有助于表征代谢物种类，以及确定原型药物和代谢物在尿液中的回收比例。

由于小分子放射性治疗药物的质量剂量通常为数百微克（数百纳摩尔）级别甚至更小，化学组分的药代动力学研究可能会受到检测方法灵敏度的影响。

药物的靶向性通常是通过配体来实现的，因此开展血液中的放射性配体等化学组分的药代动力学研究是对放射性药代动力学研究的有益补充。

如果可行，建议通过影像学手段开展人体生物分布研究，评估放射性在人体组织器官中的分布、变化情况，进而分析剂量-组织/器官放射性暴露之间的关系。

放射性治疗药物的给药间隔通常较长，如果给药间隔足以保证配体的充分清除和放射性核素充分衰变，例如给药间隔是药物生物半衰期和/或核素物理半衰期的 5 倍以上，则

一般认为不会导致药物的蓄积，通常单次给药的药代动力学研究能够满足要求。

建议在小分子放射性治疗药物的临床研究中尽早评估肾功能对药物的影响。可在早期研究中入选轻度或中度肾功能不全的患者。根据这些患者的剂量学和临床评价，决定是否开放一个包括患有更严重肾功能不全的患者队列。

放射性药物与其他药物产生药物间相互作用的可能性较小，因为放射性药物的质量剂量通常较小，影响其他药物代谢的可能性非常低。但不能排除小分子放射性配体作为被影响药物的药物间相互作用，相互作用发生的机制可能与代谢酶、转运蛋白或靶点的药理作用相关。

另外，也可能会由于其他药物对机体的作用间接影响放射性药物的药代动力学行为。

3、血液和尿液采集和检测的方法学考量

由于存在放射性，放射性治疗药物的药代动力学研究在生物样本的采样及处理环节应特别注意操作者的辐射防护。

非放射性药物在临床研究中心采集的血样和尿样（如适用）通常运送至中心生物分析实验室，通过 LC/MS（小分子）或配体结合试验（生物制剂）测定药物浓度来进行药代动力学分析。

与非放射性药物不同，放射性配体药物浓度通常在设定的时间间隔内直接在临床研究中心通过放射性测量来确定。对于同时发射 γ 射线的放射性配体药物，例如含有 $[^{177}\text{Lu}]$ 的配体药物，这些测量应使用校准的 γ 射线计数器（例如 NaI 晶体活度仪）进行，以含有相同的放射性核素并已知活度的物质作为标准参照，并将其放在与样品相同几何结构的容器中进行测定。

为了准确测定采集时样本中的放射性，必须考虑从样本采集时间到样本测量时间之间发生的放射性物理衰变。为了将基于放射性的浓度转换为基于质量的浓度，需要在某些时间点测定放射性配体的比活度（例如 mCi/mg 或 MBq/nmol ）。同样，为了准确实现放射性质量转换，必须考虑样本采集时间和进行比活度测定时间之间发生的放射性物理衰变。应注意的是，由于放射性测量时无法区分哪些放射性来自放射性配体，哪些放射性来自放射性配体的代谢物，该方法测定的浓度为总药物相关化合物的浓度。因此，建议在放射性配体临床开发中使用带有放射性检测器的高效液相色谱法（HPLC）和/或薄层层析（iTLC）对样品进行代谢稳定性分析，至少确定出放射性药物原型占总放射性的百分比（%）。

如为了影像剂量学估计而进行的尿液采集，从给药时间至首次影像采集时间之间的所有尿液均应采集并作为单一样品进行分析。

（六）安全性

1、药理学和安全性

放射性配体本身以低质量剂量给药，预计不具有药理活性。无需进行专门的临床研究来证明配体缺乏药理学活性。临床前研究应涵盖了毒理学、安全药理学和非放射性替代配体制剂的相关研究，以确认配体的安全行为。

2、急性放射毒性

在没有人体生物分布数据的情况下，非临床剂量学估计值和基于组织的靶点分析可以提供急性放射毒性的潜在信息。一旦取得剂量学数据，与急性和长期毒性风险相关的潜在“风险器官”即可被识别。急性放射毒性通常与细胞增殖速度相关。应监测潜在的急性毒性靶器官的不良事件，如细胞更新快速的器官（如骨髓）或消除途径（如泌尿系统）相关的器官。

3、特定器官的迟发性毒性

根据剂量学和急性毒性识别出有迟发性毒性风险的器官必须采用专门的长期计划加以监测。

（七）避孕考虑

放射性药物被认为具有遗传毒性，因此，在临床试验中需要采取高效避孕措施。

用于确定最短避孕措施持续时间的放射性药物的半衰期 ($T_{1/2}$) 是所谓的有效半衰期 ($T_{1/2, \text{eff}}$)，应考虑物理半衰期 ($T_{1/2, \text{p}}$) 和生物半衰期 ($T_{1/2, \text{b}}$)。通过以下公式计算：放射性核素的 $1/T_{1/2, \text{eff}} = 1/T_{1/2, \text{b}} + 1/T_{1/2, \text{p}}$ 。

- 接受放射性治疗药物的女性受试者应在治疗期间和治疗后（即 $5 \times T_{1/2, \text{eff}} + 6$ 个月）采取高效避孕措施，或参考《GBZ120-2020 核医学放射防护要求》附录 F 中的避孕建议。
- 接受放射性治疗药物的男性受试者应在治疗期间和治疗后（即 $5 \times T_{1/2, \text{eff}} + 90$ 天）采取避孕措施，如使用避孕套。
- 男性受试者的女性伴侣应在男性受试者治疗过程中和治疗后（即 $5 \times T_{1/2, \text{eff}} + 90$ 天）采取高效避孕措施。

值得注意的是：对于 RLI，由于微剂量且通常 $T_{1/2}$ 非常短，因此不适用上述规则。如果认为有必要，例如对于 RLI 的 FIH 研究，要在给药后长达 12 小时或 $5 \times T_{1/2, \text{eff}}$ （以较长者为准）进行避孕，作为适当的预防措施。

五、其他应特别关注的问题

（一）辐射防护

放射性药物治疗需要严格遵守辐射防护标准。参与放射性药物临床试验的所有机构和临床工作人员均应获得当地授权和培训。在操作放射性治疗药物时须遵守以下放射性防护的管理原则：

- **正当性原则：**任何改变辐射暴露的情况均应使个体得到净获益。
- **防护最优化原则：**应减少暴露量、暴露人数及个体所受剂量，并保持合理可行的最低水平（也称为 ALARA 原则）。
- **个人剂量限制原则：**应用剂量限值对个人所受的照射加以限制。

这些基本原则应该在临床试验方案中体现，目的是确保在临床研究中，受试者接受特定剂量的药物是安全有效的。还应强调的是，ALARA 原则是基于对诊断显像的考虑，基于细胞损伤的疗效是放射性治疗药物风险/获益的一部分，并不完全适用于放射性治疗药物。

1、受试者的辐射安全

在开展放射性治疗药物的首次人体研究之前，医疗机构和研究者应对受试者的辐射安全进行评价和正当性判断，受试者的获益应明显大于可能存在的辐射风险。人体内照射剂量的估算应考虑不同人群（如儿童、老人）差异的影响，对受试者的受照剂量进行适当的修正。

为了避免对胚胎、胎儿和婴儿造成意外辐射照射，应对受试者是否怀孕、哺乳和妊娠计划进行询问和评估。原则上不应招募怀孕、哺乳期的妇女和近期有妊娠计划的妇女或有妊娠计划的男性参加放射性治疗药物的临床试验。但对于挽救治疗或者无药可治的情况，研究者评估获益大于风险后可以用药，但需要书面告知受试者可能存在胎儿畸形的潜在风险，处在哺乳期的妇女应该在用药期间停止哺乳。

2、医护人员的辐射安全

开展放射性治疗药物临床研究活动应在获批的放射性工作场所内进行，场所内应配备与使用核素相匹配的辐射防护设备。在首次临床用药时，研究者应对治疗场所以及用药的各个环节进行辐射监测，评估医护人员的辐射风险。应为医护人员配备合适的个人防护用品，尽可能从屏蔽、距离和时间三方面加强防护措施，降低医护人员的职业照射。应按照规定对医护人员开展个人剂量监测，定期对医护人员个人受照剂量和职业健康情况进行评估。

3、环境的辐射安全

开展放射性治疗药物临床研究，所使用核素的活度、半衰期和毒性因子一般均大于放射性诊断药物。受试者体内核素滞留量高、有效半衰期长、衰减相对较慢，受试者在出院时体内还残留一定量的放射性物质，特别是那些伴随 γ 射线发射的核素药物。如果不对受试者出院时的活度加以控制、对其出院后的行为进行规范和指导，则受试者出院后可能会导致周边环境、受试者家属和公众的照射剂量超过国家放射卫生防护标准管理限值的要求。

为确保接受放射治疗的患者出院后，对接触患者的家庭成员及公众的照射剂量不超过相关的剂量约束或剂量限值，《GBZ120-2020 核医学放射防护要求》和《HJ1188-2021 核医学辐射防护与安全要求》收录了一部分放射治疗患者出院时体内放射性活度的要求，以及相应的活度检测方法。参与放射性治疗药物临床研究的受试者在出院时应当按照以上标准执行。

另外，要注意的是，对于在一年或一段时间内多次用药的患者，应将多次用药作为“一次事件”来考虑，即多次用药对他人造成的累积剂量不应超过国家标准中对剂量限值的管理要求。

虽然国家标准规定了部分治疗核素的出院标准，仍应对受试者出院后生活、工作等行为进行书面规范和指导，特别是伴随 γ 射线的治疗核素。对于没有出院标准的治疗核素如 ^{177}Lu 标记药物和 α 核素标记药物，患者出院后应遵从对公众、同事和家属的照射剂量不高于国家约束剂量值的原则，由医疗机构辐射防护专家或放射治疗物理师作出出院决策，并对患者出院后行为进行书面指导。发射 α 粒子或纯 β^- 粒子的放射性药物，产生的外照射风险较低，更多的风险是患者的排泄物和/或呕吐物对家庭成员和环境的影响。无论患者接受何种核素治疗，都应该指导其在出院后保持良好的卫生习惯，避免患者本人或他人接触到排泄物和/或呕吐物。尽可能使用抽水马桶，并在使用后多次冲洗，处理患者呕吐物应采取一定的防护措施，如佩戴手套口罩等，受试者的衣物、寝具应单独清洗，避免由于食入或吸入带来内照射的辐射风险。

（二）跨学科合作及人员培训

在放射性治疗药物的临床研究中，筛选受试者、给予放射性药物治疗和患者管理等环节，相较于非放射性治疗方法，需要更密切的跨学科合作。一旦专业人员（通常是进行治疗的医生）与患者讨论（知情同意）并就放射性药物治疗（包括辐射安全预防措施）达成一致，后续过程中就应启动包括

内科学/肿瘤学、放射治疗学、肿瘤外科学、病理学、放射学和核医学等相关学科在内的跨学科协作。

临床研究的准备、管理和随访需要一个训练有素、技能互补的团队和既定的工作流程，并遵循书面程序或方案。

- 放射性治疗药物必须由合格/授权人员处理和给药，并且必须按照药品质量要求和辐射安全规范进行准备。
- 由于产品有效期较短，需要协调安排（患者、房间、设备、治疗团队等）和及时准备。
- 经过充分培训的护理人员，在给药前、给药期间和给药后对患者进行管理，并能够处理任何非预期的事件（例如泄漏和溢出；恶心和呕吐）。
- 供药部门与运送者必须确保及时交付药物，并确认适当剂量。
- 授权人员（满足当地卫生部门执业要求，在大多数情况下为接受过核医学培训的核医学医生或（放射）肿瘤科医生）可以给予治疗/监督给药。
- 给药后，应根据当地法规规定进行充分的安全性监测和清洁程序，确保患者、工作人员和第三方受到最小的不良辐射暴露。
- 必须确保患者定期住院和/或门诊随访，以支持遵守安全方案，并监测和有效管理任何不良事件（如血液学毒性）。

无论是作为临床试验的一部分，还是作为临床常规工作，团队成员的紧密合作和互动对于成功和安全的患者管理和治疗是至关重要的。研究中心应努力建立具有足够经验和持续实践的专门团队。

（三）联合用药开发的考虑

非放射性药物联合治疗的主要原则也适用于与放射性药物联合治疗，可参考 NMPA 已发布的《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》。

如拟进行联合治疗的研发，在早期开发阶段就应进行联合治疗的探索。如果联合用药拟达到放射增敏效应，需关注放射性治疗药物的给药剂量。上述情况下，放射性治疗药物的给药剂量可能较低，需要确定联合用药的最佳给药顺序，从而获得与放射性药物联合用药的最大累加/协同效应。

临床药理方面，因为放射性药物的质量剂量较小，预期放射性配体不会对其他药物的 PK 产生影响。但其他药物可能通过小分子的代谢相互作用或转运蛋白介导的相互作用影响放射性配体的 PK。因此，药物间相互作用不能完全排除。

安全性方面，严格的安全性监测（包括长期安全性，尤其是存在重叠毒性的情况下）和联合用药的风险获益评估是确定联合用药潜在临床价值的关键。

附：

术语表

放射性配体治疗 (Radioligand Therapy, RLT)： 一种结合靶向作用化合物（即配体与肿瘤表达的标志物相结合）和放射性核素（可导致 DNA 损伤等从而抑制肿瘤生长和复制）的治疗模式。

放射性配体显像 (Radioligand Imaging, RLI)： 一种结合靶向作用化合物（即配体与肿瘤表达的标志物相结合）和放射性核素（可通过图像扫描仪实现可视化，如正电子发射断层扫描 (PET) 或单光子发射计算机断层扫描 (SPECT)）的成像模式。

（放射性）治疗诊断学： 用于描述一种诊断和治疗的组合，即使用一种放射性药物识别肿瘤细胞（诊断）和使用第二种放射性药物治疗原发性肿瘤和任何转移性肿瘤。配体的化学结构通常相同或相似，但放射性核素不同。

体外放射治疗 (EBRT) 阈值： 器官辐射的 EBRT 阈值通常为与 5 年器官损伤风险 5% 相关的器官总辐射剂量。

活度^[16]： 系指每一种放射性核素每秒的原子核衰变数。法定计量单位以贝克 (Bq) 计，1 Bq=1 次核衰变/秒。常用的单位还有千贝克 (kBq)、兆贝克 (MBq)、吉贝克 (GBq)。

冷药^[17]：产品的非放射性或衰变形式。在本指导原则中，在产品含有配体时使用该术语。

质量剂量^[17]：每单位体重或每单位体表面积给予的冷药剂量（质量单位）。

给药剂量^[17]：给予动物或患者的放射量，以单位活度表示（例如，MBq 或 mCi）。

吸收剂量 (D)^[17]：每单位质量被照射器官或组织吸收的电离辐射能。吸收剂量的专用符号是戈[瑞] (Gy)，国际单位为 J/kg，其中 $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ （国际辐射单位与测量委员会 (ICRU) 2011）。吸收剂量的可替代单位表示为 rad。

$$1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$$

等效剂量 (H)^[17]：辐射剂量的生物效应量度，同时考虑了辐射的吸收剂量和生物有效性，因此也考虑了辐射类型。国际单位制专用名称为希[沃特] (Sv)，可替代单位为雷姆 (rem)。

$$1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$$

等效剂量取决于相对生物效应 (RBE)。RBE 可定义为一种类型的电离辐射与另一种相关辐射（例如， α 粒子与 γ 射线或 β 粒子）的生物有效性比值。与 β 粒子以及 γ 射线和 X 射线相比， α 粒子的 RBE 更高。对于肿瘤药物，可指定 α 粒

子的 RBE 为 5，表明与 α 辐射相关的毒性是 β 粒子、 γ 射线或 X 射线提供相同吸收剂量 (Gy) 毒性的 5 倍。RBE 没有单位。

$$H(Sv) = RBE \cdot D(Gy)$$

剂量学^[17]：就本指导原则而言，是指在给予放射性药物后测量和表征器官中的辐射效应，包括器官中的放射性活度和/或辐射吸收剂量及其生物效应。。

生物半衰期^[17]：冷药在生命系统中的半衰期。

物理半衰期^[17]：放射性核素本身的半衰期，不受周围条件的影响，与生命系统无关。

有效半衰期^[17]：放射性药物在生命系统中的半衰期，同时考虑了物理半衰期和生物半衰期。

有效半衰期可通过数学计算得出或通过实验获得。 $T_{1/2,p}$ 是物理半衰期。 $T_{1/2,b}$ 是生物半衰期， $T_{1/2,eff}$ 是有效半衰期。

$$1/T_{1/2,p} + 1/T_{1/2,b} = 1/T_{1/2,eff}$$

配体^[17]：在本指导原则中，是指用于螯合放射性核素或将放射性核素递送/靶向至器官或组织的部分。

放射性核素^[17]：在本指导原则中，是指不含任何配体的放射性核素。

放射性配体药物^[17]：在本指导原则中，是指结合了放射性核素的配体药物，包括靶向部分、螯合剂和放射性核素。

源器官^[17]：吸收放射性药物的器官，因此含有显著水平的放射性。

靶器官^[17]：从源器官沉积能量的器官；例如，与源器官相邻的器官。所有源器官也是靶器官。

参考文献:

- [1] Jadvar H, Colletti PM. Targeted α -therapy in non-prostate malignancies[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Dec;49(1):47-53.
- [2] Eychenne R, et al. Overview of the Most Promising Radionuclides for Targeted Alpha Therapy: The “Hopeful Eight”[J]. Pharmaceutics. 2021 Jun 18;13(6):906.
- [3] Marcu L, et al. Global comparison of targeted alpha vs targeted beta therapy for cancer: In vitro, in vivo and clinical trials[J]. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Mar;123:7-20.
- [4] Ku A, et al. Auger electrons for cancer therapy - a Review[J]. EJNMMI Radiopharm Chem. 2019 Oct 11;4(1):27.
- [5] FDA: Microdose Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs: Nonclinical Study Recommendations Guidance for Industry.
- [6] Wahl RL, et al. Normal-Tissue Tolerance to Radiopharmaceutical Therapies, the Knowns and the Unknowns[J]. J Nucl Med. 2021 Dec;62(Suppl 3):23S-35S.
- [7] Hall, Eric J., and Amato J. Giaccia. Radiobiology for the Radiologist[M]. Vol. 6. 2006.
- [8] Capala J, et al. Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy: Current Practices and Commercial Resources[J]. J Nucl Med. 2021 Dec;62(Suppl 3):3S-11S.
- [9] Uribe C, et al. An International Study of Factors Affecting Variability of Dosimetry Calculations, Part 1: Design and Early Results of the SNMMI Dosimetry Challenge[J]. J Nucl Med. 2021 Dec;62(Suppl 3):36S-47S.
- [10] Siegel JA, Thomas SR, et al. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates[J]. Nucl Med. 1999;40(2):37S-61S.
- [11] Hindorf C, Glatting G, et al. EANM Dosimetry Committee. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010, 37(6):1238-50
- [12] Siegel JA. Establishing a clinically meaningful predictive model of hematologic toxicity in nonmyeloablative targeted radiotherapy: practical aspects and limitations of red marrow dosimetry[J]. Cancer Biother Radiopharm. 2005, 20(2):126-40.
- [13] Stabin MG and Siegel JA. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment[J]. Health Phys. 2003, 85(3):294-310.
- [14] Stabin MG, Sparks RB, et al. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine[J]. Nucl Med. 2005, 46(6):1023-7.
- [15] Stabin MG, Siegel JA. RADAR Dose Estimate Report: A Compendium of

Radiopharmaceutical Dose Estimates Based on OLINDA/EXM Version 2.0[J]. Nucl Med. 2018, 59(1):154-160.

[16] 2020 版中国药典四部 1401 《放射性药品检定法》

[17] FDA: Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry.

细胞和基因治疗产品临床相关沟通交流技术指导原则 (征求意见稿)

2023 年 6 月

一、概述

（一）前言

近年来，随着细胞和基因治疗相关科学理论、技术手段、临床医疗实践的不断进展，以及监管政策的逐渐完善，细胞和基因治疗产品的临床研究获得蓬勃快速发展。目前，在全球范围内已有多款、多种类型的细胞和基因治疗产品获批上市，国内也有治疗恶性血液肿瘤的 CAR-T 产品上市，多款治疗不同适应症的细胞和基因治疗产品进入上市申报阶段或关键/确证性临床研究阶段，还有更多的各种类型的细胞和基因治疗产品正处于临床试验阶段或计划申请注册临床试验阶段。随之而来，此类产品的临床相关沟通交流也与日俱增。

细胞和基因治疗产品不同于传统小分子或生物大分子药物，产品的设计和制备工艺可能涉及细胞的采集、体外培养扩增、分离纯化、活化，或载体选择、基因修饰、基因编辑等复杂操作，且常随着相关研究理论和技术的发展而进行迭代和更新。

细胞和基因治疗产品自身的个性化和特殊性决定了其作用机制、在体内的代谢情况、治疗效果及其不良反应具有其各自不同的特点。细胞和基因治疗产品设计和制备的复杂性，以及新技术的应用，一定程度上拓宽了治疗新思路，提供了新的治疗策略，但也可能增加潜在的安全性风险等。为了探索此类产品的最优开发路径，并对已知和潜在风险做出

充分评估和管理，有必要根据不同的产品特点制定各自的临床研究计划、临床试验方案以及风险管理计划等。上述临床研究关键性因素的设计和实施由于细胞和基因治疗产品自身的特点而具有一定的特殊性，申请人在开展临床试验前以及临床试验期间都需关注产品特征、临床定位、适用人群、给药方案、试验设计等临床研究的关键因素。本指导原则主要是针对上述因素以及在不同阶段沟通交流中关注内容的一般考虑。对于药物临床试验需要遵从的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不再赘述。

（二）目的和适用范围

本指导原则适用于按照《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》等药品管理相关法律法规等进行研发和注册申报的具备细胞和基因治疗属性的产品。本指导原则涉及的细胞和基因治疗产品主要包括人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品、免疫细胞治疗产品、基因治疗产品等。

本指导原则旨在为细胞和基因治疗产品临床研发过程中沟通交流的资料准备和临床研发要素考虑等提供建议，以期提高沟通交流效率，助力细胞和基因治疗产品的临床研发能顺利推进。

本指导原则是对细胞和基因治疗产品临床方面沟通交流相关技术问题的建议和推荐，不具有强制性的法律约束力。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着细

胞和基因治疗产品研发的深入和经验积累，以及政策的更新，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。建议申请人及时与药审中心就细胞和基因治疗临床研究的具体设计和细节进行沟通。

二、沟通交流的关注内容

（一）主要研发节点沟通交流的目的

1. 临床试验申请前沟通交流

首次临床试验申请前，申请人原则上应当向药审中心提出沟通交流申请，以解决首次递交临床试验申请前的重大技术问题，并在确保受试者安全的基础上，确定临床试验申请资料的完整性、实施临床试验的可行性。

2. 关键/确证性临床试验启动前沟通交流

关键/确证性临床试验前的沟通交流，主要探讨现有研究数据是否充分支持拟开展的关键/确证性临床试验，并对关键/确证性临床试验方案等进行讨论。申请人还可针对申报上市计划/策略进行初步介绍。

3. 上市许可申请前沟通交流

根据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》相关规定，治疗用生物制品上市许可申请前，申请人原则上应向药审中心提出沟通交流申请。附条件批准和/或适用优先审评审批程序的，应与药审中心沟通交流确认后，方可向国家药品监督管理局递交药品上市许可申请。主要探讨现有研究数据

是否满足药品上市许可的技术要求。

（二）沟通交流的重点项目

1. 立题依据

一般需包括：产品的设计原理、治疗的作用机制、目标适应症概述，本品在目标适应症中的潜在临床优势和临床定位。立题依据的分析和阐述一般在提交临床试验申请前的沟通交流时提交，并在产品研发过程中对产品临床定位和临床优势等不断进行完善。

1.1 产品的设计原理和治疗的作用机制

由于细胞和基因治疗产品制备、生产和治疗方式等多涉及新原理、新技术，且目前此类产品基本都属于创新药，不同类型产品之间治疗原理差异很大，同类产品之间也存在差异，对产品的设计原理和治疗的作用机制进行详尽的说明有利于解释其治疗特点和优势等。申请人在提交临床试验申请前的沟通交流时，首先需要对产品的设计原理、治疗的作用机制做出较为详尽的介绍和说明，提交相应的非临床研究结果，确保该产品在设计、制备等方面可为将来的临床试验提供具有较为可靠的安全性和有效性基础。

1.2 目标适应症概述及产品在目标适应症中的潜在临床优势和临床定位

立题依据的阐述还需要在充分了解目标适应症的基础上，对所申请适应症的现有治疗手段进行总结，明确临床需

求，并通过对比同类产品的临床研发或临床使用相关进展，提出本品的治疗特点和潜在优势，确定产品的临床定位。

目标适应症的概述可包括，但不限于：疾病的定义、发病机制、流行病学概况（例如：地区分布、时间分布、人群分布）；疾病的分型/分期、常用的诊断和疗效评价的标准和方法、现有标准治疗手段及尚未满足的临床需求等。

在提交临床试验申请前的沟通交流时，还建议对同类产品的研究应用发展进行概括总结，在对现有治疗和同类产品了解的基础上，对比分析产品的特点和潜在优势，初步确定临床定位。随着产品临床研究的开展，通过对研究人群进行亚组分析和敏感性分析等，可能收集到更多关于目标人群用药安全性和有效性信息，申请人可在关键/确证性临床试验启动前沟通交流中讨论关于细化适应症人群相关问题。

2. 临床研发计划和临床试验方案

鼓励申请人在临床试验申请前沟通交流时提交较为完整的临床研发计划和临床试验方案，有助于增进监管机构对申请人提出的针对临床研发计划和临床试验方案相关具体问题的理解，从而促进充分沟通。在关键/确证性临床试验启动前沟通交流时，申请人应根据已完成临床试验的分析数据，科学设计拟开展的关键/确证性临床试验方案，并提交详尽、可行的方案。

2.1 基本内容

111 临床研发计划通常需基于非临床研究结果和参考同类
112 产品研发进展而制定。可包括，但不限于：产品概述、总体
113 研发计划（至少需包括拟定适应症、临床前评估、临床评估
114 （如适用）、研发策略、临床研发路径、拟开展各阶段研究设
115 计及方案概要、项目时间表）等内容。临床试验方案需设计
116 科学、内容完整、并具有可行性。至少包括试验题目（方案
117 编号、版本号、版本日期）、研究目的、试验设计、试验人群
118 （入、排标准）、给药设计、样本量、试验终点、试验流程等
119 重要内容。

120 2.2 临床试验方案的关键因素

121 临床试验方案的设计需与产品的立题及其临床定位相
122 统一，例如：试验人群的选择和试验的设计需满足达到研究
123 目的的要求，研究终点指标的选择能体现试验人群的临床需
124 求和产品的特点和/或优势。一般在早期探索性临床试验中采
125 用的主要研究终点是探索产品安全性，考虑到有些类型的细
126 胞和基因治疗产品安全性风险尚未明确，特别是基因编辑的
127 细胞和基因编辑产品，因此，在临床试验申请前沟通交流时，
128 建议申请人关注临床试验方案中安全性观察指标以及剂量
129 探索时的剂量限制性毒性（dose limiting toxicity, DLT）定义
130 等问题。DLT 定义建议从产品自身设计出发，综合考虑产品
131 特点，科学制定，不要照搬照抄其他品种。

132 鉴于细胞和基因治疗产品的作用机制不同于传统治疗，

133 主要是对病因治疗，因此在对此类产品的有效性评价时，需
134 注意有效性终点指标需同时体现临床获益和对因治疗的临
135 床优势。建议在早期探索性临床试验中对有效性评价指标进
136 行充分探索，为后期临床试验选择合适的有效性终点提供依
137 据。

138 申请人需根据产品的临床定位，选择合适的试验人群和
139 试验设计。例如：当产品的临床定位是解决肿瘤复发后缺乏
140 有效治疗手段，一般入组经充分标准治疗后的晚期末线肿瘤
141 患者，临床试验设计可考虑选择使用单臂/随机对照；如果拟
142 入组试验人群有标准治疗，则可根据现有诊疗指南明确既往
143 治疗情况，或参考相同适应症的最近批准上市药物的临床试
144 验，制定入排标准，并且采用与标准治疗平行对照的随机、
145 盲法（如可行）试验。

146 在制定临床试验方案的入排标准时，需注意对于有些预
147 期风险较高和/或未知风险较多的细胞和基因治疗产品，更要
148 明确具体的指标，例如：根据适应症的诊疗现状明确既往治
149 疗的线数，以及每线治疗经充分治疗的含义等。目前对某种
150 治疗“充分治疗”的定义，一般需包括足够（完整）的治疗
151 周期，或无法完成完整治疗周期的原因，例如：患者对治疗
152 产生的毒性反应“不耐受”，且该“不耐受”的判断需有客观
153 指标的支持。

154 给药方案主要包括给药途径、给药剂量、给药间隔、给

药次数和给药周期等。细胞和基因治疗产品由于其产品类型的特殊性，非临床研究可能为给药方案提供的参考有一定的局限性，申请人可在非临床研究的基础上，参考同类产品已完成的临床研究，审慎科学地制定给药方案。

关键/确证性临床试验启动前沟通交流时提交的临床试验方案，需在探索性临床试验的基础上，进一步明确拟确证的适应症人群特征、细化关键入选标准和排除标准、选择合适的给药方案、明确或根据需要调整主要和次要疗效终点、安全性信息的关注点、并根据研究目的明确统计假设等内容。

在此阶段，申请人不仅需关注有效性终点指标的选择，还需明确有效性评价的标准以及对评价者的要求，根据不同疾病疗效评价标准的要求，在方案中明确有效性评价的时间点以及对有效性评价确认的相关要求（如适用）。

为进一步明确临床定位，在关键/确证性临床试验方案中，申请人需审慎考虑并选择合适的临床试验设计。如果开展随机、盲法、对照试验，需重点考虑对照药的选择以及统计假设的设定，对照药的选择需符合产品的拟定临床定位和适应症当前的诊疗现状。在一些新型细胞和基因治疗产品的临床研发过程中，由于产品可能存在较高的安全性风险，如果在关键/确证性临床试验时选择单臂试验设计，为了保证这些细胞和基因治疗产品的单臂试验能够提供上市所需的安全性和有效性数据，申请人需在关键/确证性临床试验方案中提供

针对疗效评估的统计学假设并明确试验所需病例数。单臂试验中的有效性界值设定需有足够的依据；试验所需病例数在满足统计假设计算值的基础上，还需考虑有足够的病例完成安全性风险的评估。

3. 风险管理计划

风险管理计划一般需包括药物警戒活动计划和风险控制措施。申请人应在遵守我国药品管理的法律法规等的同时，参考 ICH 和我国药品监管机构发布的相关技术指导原则完成产品的药物警戒活动计划。由于批准临床试验前，产品可能尚无临床应用的安全性数据，申请人更需充分分析已完成的非临床研究数据，并参考同类产品已发现的安全性风险，基于产品特性，形成较为详实的药物安全性概述和风险管理措施。在临床试验申请前沟通交流阶段，还需注意完善对临床风险管理计划的修订机制，以便在获得临床试验数据能及时、有效的完善临床风险管理计划。在关键/确证性临床试验启动前沟通交流和上市申请前沟通交流时，申请人需提交根据临床试验结果完善的临床试验风险管理计划和/或基于临床试验安全性总结制定的上市后风险管理计划。风险管理计划是动态完善的过程，随着临床研发的推进，安全性概貌逐渐清晰。

4. 已完成临床试验的总结

在关键/确证性临床试验前和上市许可申请前的沟通交

199 流时，申请人至少需提交已完成临床试验的结果。

200 关键/确证性临床试验前的沟通交流时，申请人需对已完成
201 成的临床试验进行简要总结，并分析该阶段临床试验的结果
202 是否达到整体研发计划中拟定的目标，并对产品的获益-风险
203 进行初步评估，分析并阐述现有数据是否以及如何支持开展
204 关键/确证性临床试验。可通过总结分析已完成临床试验的数
205 据，对前期试验方案中给药方案的安全性和有效性进行评估，
206 以得出剂量-安全及剂量-效应关系信息。申请人还可对前期
207 临床试验中受试者的人群特征（例如：年龄、性别、职业、
208 种族或民族、行为特征、婚姻状况等）及其安全性和/或有效
209 性进行分析，以总结出接受治疗后获益-风险比较高的人群。
210 此类分析将为进一步确认产品的最佳给药方案以及适应症
211 人群提供参考。另外，在对前期临床试验结果进行总结的过
212 程中，申请人可关注前期初步设计的疗效评估指标是否能体
213 现患者的临床获益，以及受试者接受治疗后在哪些疗效评估
214 指标中的获益较为显著。

215 上市许可申请前的沟通交流时，申请人需尽可能提交关
216 键/确证性临床试验完整的临床试验报告，以及临床试验方案
217 及其修订历史、修订原因；统计分析计划等，并关注关键/确
218 证性临床试验的执行情况是否符合关键/确证性试验前沟通
219 交流达成的共识，重点关注包括，但不限于：入选人群是否
220 与关键/确证性试验前沟通交流时的共识一致，特别是疾病类

型、既往治疗情况等方面；实际筛选和入组的受试者符合入排标准的详情；受试者筛选失败或出组详情，需提供详细信息以防止出现挑选受试者的情况；统计分析数据集的设置是否合理，有效性和安全性数据集病例数是否达到关键性试验前沟通交流时的共识数量；计入有效性和安全性数据集的受试者是否完成有效性和安全性终点的评估；疗效评估标准的合理性，以及与关键/确证性试验前沟通交流的差异；敏感性分析是否充分合理；安全性数据的收集和总结是否合理合规；对 SAE、重点关注的不良事件、死亡事件等进行充分的分析说明；对新发现安全性风险进行分析说明等。

5. 其他

在提出细胞和基因治疗产品临床相关沟通交流申请时，由于产品特殊性，其药理学和非临床研究数据可能涉及产品安全性、临床安全性风险和风险控制等方面内容，也需提供相关资料。

在关键/确证性临床试验前沟通交流时，申请人可简要介绍产品的上市申报计划/策略。根据不同的申报计划/策略，关键/确证性临床试验的关键因素设计可能不同。例如：拟申请完全批准上市或附条件批准上市时，关键/确证性临床试验中统计分析计划和终点指标及随访时间的选择可有不同的考虑。

（三）不同细胞和基因治疗产品沟通交流的特殊考虑

1. 人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品

人源性干细胞衍生细胞治疗产品指由人源性干细胞（包括人胚干细胞、成体干细胞和诱导形成的干细胞）诱导分化，或成熟体细胞转分化获得的细胞治疗产品。人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品（以下简称干细胞相关产品）的细胞来源多样，在临床试验申请前沟通交流时，申请人需详细介绍干细胞产品的来源、制备等信息，并分析产品的伦理风险，是否支持开展人体临床试验。对于已按《干细胞临床研究管理办法（试行）》要求开展了备案的干细胞临床研究，并拟用于药品注册申报，需在临床试验申请前沟通交流时提交备案研究设计、方案和结果，并说明备案研究对后续研发规划和临床试验方案等临床试验关键要素制定的支持依据。

由于目前干细胞相关产品的治疗机制可能依赖细胞分布、定植、增殖、分泌等功能，所针对的适应症大多数是非危及生命疾病，临床上主要以缓解症状、延缓病情为治疗目的，因此在试验设计时，需考虑并及时与药审中心沟通临床试验中的一些关键因素，例如：根据临床定位选择单药或在现有治疗的基础上加载给药（联合给药）；是否以及在哪个试验阶段设置对照组；对照药的选择；不同试验阶段临床终点的选择等。

干细胞相关产品可能存在基因修饰。目前针对干细胞的基因修饰主要目的包括改善其扩增及分化能力和降低免疫

排斥反应等；此外，也有利用基因编辑工具将外源目的基因整合到干细胞基因组，治疗基因功能缺失的遗传病（如先天性免疫缺陷）和血液疾病等。此类经基因编辑改造后的干细胞相关产品可能会提高治疗效果并扩展干细胞治疗疾病的范围。例如：目前在研产品，有的是修复 IL2RG 基因的 HSC，以期治疗 X 型 X 连锁重症联合免疫缺陷病；有的为了增强患者对 HIV 病毒的抵抗能力，研究者敲除 HSC 的 CCR5 基因；有的敲除 HSC 的 BCL11A 基因激活 γ 珠蛋白表达，拟用于治疗镰状细胞贫血和 β 地中海贫血。针对此类产品的临床研发计划、临床试验方案提出沟通交流时，需额外考虑到基因修饰可能会增加致瘤性、扩增或外源基因表达不可控等安全性风险。

2. 免疫细胞治疗产品

免疫细胞治疗产品是指利用患者自身或供者来源的免疫细胞，经过体外培养扩增、活化或基因修饰、基因编辑等操作，再回输到患者体内，通过激发或增强机体免疫功能，从而达到控制疾病的细胞治疗产品。目前免疫细胞治疗产品涉及的细胞类型主要包括：T 细胞、自然杀伤细胞（natural killer cells, NK）、树突状细胞（dendritic cells, DC）等。

免疫细胞治疗产品的来源是成体免疫细胞，其在体外制备时所接受的操作复杂性以及其在体内的存活和作用机制可能增加临床应用的安全性风险。而不同类型免疫细胞治疗

产品在临床应用中的安全性风险也存在显著区别。由于免疫细胞治疗产品的风险相对较高，因此，免疫细胞治疗产品选择的研究人群/适应症人群一般是可接受较高治疗风险的人群。但由于对起始细胞质量（例如：自体来源的免疫细胞治疗产品，病情过于严重的受试者可能存在无法采集到合格的制备原材料、无法制备出符合标准的细胞产品）、制备时间等待、以及对合并用药等操作的要求，病情进展迅速和病情严重的受试者可能不是最佳的受试人群，需在临床试验设计时充分考虑产品对研究人群的获益-风险评估，建议在临床试验沟通交流时进行充分说明。

目前，接受基因修饰的免疫细胞产品主要包括嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor modified T cells, CAR-T）、嵌合抗原受体 NK 细胞（chimeric antigen receptor modified NK cells, CAR-NK）、工程化 T 细胞受体修饰的 T 细胞（T-cell receptor-engineered T cells, TCR-T）、靶向肿瘤新生抗原 T 细胞等，此类产品最常用的基因修饰主要是增加 T 细胞对肿瘤细胞特异性抗原的识别以增强对肿瘤细胞的特异性杀伤作用。此外，此类产品还可能在免疫细胞中引入表达其他一些小分子物质的基因片段。

这些产品的基因编辑过程相对复杂、基因改造后的目的多样，可能带来致瘤性、外源基因表达不可控等安全性风险。在提出沟通交流时，不仅需阐述在临床试验开展前对产品安

全性进行的充分评估，还需讨论临床试验中安全性和有效性评估指标及其随访时间设置的科学性、合理性。例如：在剂量探索试验 DLT 定义中是否纳入对外源基因过表达相关毒性的监测；在临床试验方案和风险控制措施中针对细胞过度增殖和外源基因过表达设置怎样的监测时间和指标、停止规则和控制措施等；设置与基因改造目的和优势相关的哪些有效性评估指标等。

对于肿瘤新生抗原 T 细胞以及其他通过大数据筛查选择插入细胞的外源基因的基因修饰细胞治疗产品，需关注在临床试验申请前沟通交流时充分介绍数据筛选的方法学及其依据，保证该方法的科学性和稳健程度。

随着 CAR-T 产品研究的发展，已有异体 CAR-T 产品或体内编辑的 CAR-T 产品进入或申请临床试验，此类产品的临床试验沟通交流，除关注以上问题外，还需关注合并用药（联合给药），例如：抗 CD52 单克隆抗体的来源和使用剂量；基因编辑技术（例如 CRISPR/Cas9）在体内编辑的安全性和效率问题等。

免疫细胞治疗产品可能涉及较多的个体化制备环节，在沟通此类产品的临床试验设计时，还需特别关注对研究人群筛选、合并用药、桥接治疗、制备失败补救方案（含其他补救治疗、再次制备、受试者替换原则等）、制备及使用过程的一致性等问题。

3. 基因治疗产品

基因治疗产品主要包括核酸（例如：质粒、RNA）、表达特定基因的基因修饰微生物（例如：病毒、细菌）、体内编辑宿主基因组（通过或未通过特定的转录/翻译）的产品和未通过基因修饰表达特定基因的微生物（例如溶瘤病毒产品）。

此类产品可通过载体将外源基因导入靶细胞，以纠正或改善致病基因所产生的缺陷，达到治疗疾病的目的。例如：采用合适的载体（如腺相关病毒）携带凝血因子基因（或片段），在血友病患者体内进行表达，从而提升患者凝血因子水平。

基因治疗产品的风险主要源自基因载体及其承载的基因，申请人在提出沟通交流时，需在对产品所选择载体的合理性和安全性进行充分研究和探索的基础上，并对产品基因修饰机制、导入的基因做出充分阐述，以评估产品的总体安全性风险。

基因治疗产品种类多样、不同修饰机制的基因治疗产品的预期治疗效果不同，针对的适应症/目标患者群体、产品的给药途径等都存在差异。例如：基因治疗血友病时采用静脉输注给药；基因治疗黄斑变性疾病时采用的视网膜下腔/玻璃体腔/脉络膜上腔给药；裸质粒 DNA 的基因治疗下肢缺血性疾病时采用局部多点注射给药并可能需要电转染系统/器械。沟通交流时，申请人需将产品适应症人群的临床需求和基因

治疗的预期优势有机结合，提出合适的安全性和有效性评估指标和随访计划；对于需要器械辅助给药的，需说明器械作用原理和具体使用方法；对于需外科手术给药的，需阐明给药方式的合理性并提供具体操作步骤。

基因治疗产品通常被期望可达到长期疗效的目的，但同时可能增加了不可预测的风险如迟发性不良反应等。因此，申请人在开展基因治疗产品临床试验时，需关注对迟发性不良反应等风险的评估和风险最小化措施。建议在临床试验申请前沟通交流时，考虑引起迟发性不良反应的风险因素，根据总结的风险因素合理制定长期随访计划，细化其中的随访时点、随访持续时间、随访指标等内容。在对产品开展临床试验的获益-风险评估环节，阐述长期随访方案、风险管理计划以及知情同意书样稿等文件对于风险的考量和控制。随着临床试验期间或上市后获得更多关于产品风险的重要信息，应及时更新相关文件，并可针对相关问题提出申请沟通交流。

细胞和基因治疗产品种类多样、机制复杂、给药方案和适应症人群差别较大，在申请沟通交流时，建议申请人基于产品特征，结合各阶段临床试验的目的，开展以关键技术问题为导向的沟通交流。

三、注意事项

本部分内容主要基于细胞和基因治疗产品临床专业既往沟通交流的经验。

（一）沟通交流的时机

依据《药品注册管理办法》、《药物研发与技术审评沟通交流管理办法（试行）》及修订说明，对于申请附条件批准和/或适用优先审评审批程序的，申请人应当按要求提出沟通交流申请。

在《药物临床试验批准通知书》中，如果包含“在临床试验开展前，就临床试验方案与药审中心进行沟通交流”、“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”等内容，申请人应特别关注。

临床试验过程中其他研发阶段，如有沟通交流的需求，可依据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法（试行）》提出沟通交流。

儿童用药的沟通交流可参照《儿童用药沟通交流中 I 类会议申请及管理工作细则（试行）》。

（二）沟通交流的资料准备

应根据《药物研发及技术审评沟通交流管理办法》的相关要求，在沟通交流申请表中填写药品基本信息以及研发情况。涉及临床试验方案的，应根据沟通交流会议资料以及临床试验方案提交与审评相关工作规范要求，基于适应症定位，提供详细、可操作的完整临床试验方案。

由于细胞和基因治疗产品创新性强，研发进展快，如有

其他相关资料，例如：本品既往沟通交流情况、本品其他适应症临床试验进展（或总结报告）、同适应症研究者发起临床研究进展（或总结报告）、同类产品研发情况、同类产品临床试验的进展或大会报道、文献等，也可一并提供，供沟通交流中参考。

细胞和基因治疗产品可能向多国（地区）监管机构同时申报注册，考虑到国内外受试者种族因素、国内外药品监管机构监管政策的差异、以及产品生产和供应等因素，与其他国家监管机构沟通交流的会议纪要或记录也是与药审中心沟通交流的重要材料，建议一并提供。

（三）沟通交流的问题

沟通交流问题应明确、具体、有针对性，并简短地介绍问题背景、提供问题提出的目的、申请人观点及依据等。避免提出笼统的问题，例如：临床试验方案是否可行。

针对临床试验方案主要设计要素的问题应提供相应的依据，例如：对于细胞和基因治疗产品 I 期临床试验的剂量选择是否合理的问题，除提供临床前研究相关数据外，同类产品临床试验中剂量也是重要参考依据。对于细胞和基因治疗产品多次给药的合理性，应考虑免疫原性、药代动力学研究，提供给药次数和间隔的依据。

（四）沟通交流的学科

如申请针对确证性临床试验方案的沟通交流，建议同时

与临床专业和统计专业就临床试验设计和统计学假设等内容进行沟通。申请资料中，应对试验设计和统计假设提供详细、充分的依据。尤其是细胞和基因治疗产品治疗末线肿瘤或罕见病等适应症，可能采用外部对照的单臂临床试验设计，此时应提供历史治疗的高质量研究文献或流行病学调查等数据作为统计假设参数设置的依据。

由于细胞和基因治疗产品生产工艺复杂，在临床试验过程中可能发生药学工艺的优化和变更。如果在确证性临床试验中发生重大药学变更，建议同时与药学专业、药理毒理学专业、临床专业、统计专业就药学变更可比性是否需要临床试验验证进行沟通交流。

（五）多个适应症的沟通交流申请

某些类型的细胞和基因治疗产品作用机制复杂，对同一靶点或发病机制类似的多种适应症均有潜在的获益。如果同一产品拟申请针对多个适应症临床试验的沟通交流，建议不同适应症分别提出沟通交流申请。

（六）沟通交流的形式

沟通交流形式的确定取决于如何更好地解决拟沟通交流问题，如果申请人的问题可以通过书面反馈意见的形式解决，则不再召开面对面/视频/电话等形式的沟通交流会议。

四、示例

通过示例，旨在梳理如何基于问题发起沟通交流。

441 **品种基本情况：**某溶瘤病毒，是以血清型 X 型腺病毒骨
442 架为基础进行改造的条件复制型重组溶瘤腺病毒。

443 **药学背景资料：**用肿瘤特异性表达基因启动子取代了原
444 腺病毒启动子使其在肿瘤细胞中选择性复制；改造原腺病毒
445 骨架蛋白，构建以 X 型血清型腺病毒为主的嵌合载体，以降
446 低免疫原性、提高腺病毒对肿瘤细胞感染效力、促进在正常
447 细胞中的清除、减少肝毒性等；增加细胞因子等基因表达框，
448 发挥协同抗肿瘤效能。

449 **非临床背景资料：**体内、外药效学研究、药代动力学研
450 究、毒理学研究等。

451 **沟通交流申请阶段：**申请临床试验前

452 **拟沟通交流的学科：**临床专业

453 **申请人提交资料：**沟通交流会议申请表、沟通交流会议
454 资料、沟通交流会议 PPT、临床研发计划和早期探索性临床
455 试验方案、风险管理计划、临床综述、药学综述、非临床综
456 述等资料。

457 **拟沟通交流问题之一：**DLT 定义是否合理？

458 **申请人观点：**

459 申请人参照同类产品的 DLT 定义，为本品制定了相同的
460 DLT 定义。

461 **CDE 观点：**虽然同类产品的 DLT 定义可作为拟开展临
462 床研究的参考之一，但是，DLT 定义建议从产品自身设计出

发，综合考虑产品特点，科学制定。

建议关注：

（1）产品特点。①与同类产品相比，病毒载体存在差异。参考的同类产品采用了血清型 Y 型腺病毒载体，而本品则采用了基因改造-嵌合载体型腺病毒载体。由于嵌合的其他血清型载体的研究应用较少，可能需针对该改构做尽可能全面的调研，考虑不同的病毒载体可能存在的安全性风险的差异，在 DLT 定义中纳入载体相关风险的安全性观察指标。②本品在溶瘤病毒载体上插入某细胞因子等基因，细胞被感染后将表达分泌该细胞因子，还需关注相关不良反应。

（2）非临床研究动物毒理学试验中发现，研究动物出现了供试品相关的急性肝、肾功能受损并导致动物死亡，原 DLT 定义中未见针对肾毒性的内容，建议完善。

（3）DLT 观察期。参考同类产品观察期，设置了本品 DLT 观察期为 28 天，但是非临床研究结果显示，不良反应可持续到 41 天，则需结合非临床研究中相关毒性反应的发生、持续、缓解时间，合理设置 DLT 观察期。

从本示例可见，申请人提交的资料比较全面，但是未能基于自身品种特点、前期研究数据等明确临床试验关键因素，需要特别关注。

五、参考文献

- 485 1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 2020, 药物研发与技术
486 审评沟通交流管理办法
- 487 2. 国家药品监督管理局药品审评中心, 2022, 药物临床试验
488 方案审评工作规范 (征求意见稿)
- 489 3. 药品上市许可优先审评审批工作程序 (试行), 2020, 国
490 家药监局
- 491 4. 国家药品监督管理局药品审评中心, 2023, 药审中心加快
492 创新药上市许可申请审评工作规范 (试行)
- 493 5. 国家卫生计生委、国家食品药品监管总局, 2015, 干细胞
494 临床研究管理办法 (试行)
- 495 6. 国家药品监督管理局药品审评中心, 2023, 人源性干细胞
496 及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则 (试行)
- 497 7. 国家药品监督管理局药品审评中心, 2021, 免疫细胞治疗
498 产品临床试验技术指导原则 (试行)
- 499 8. 国家药品监督管理局药品审评中心, 2021, 溶瘤病毒类药
500 物临床试验设计指导原则 (试行)
- 501 9. 国家药品监督管理局药品审评中心, 2023, 基因治疗血友
502 病临床试验设计技术指导原则
- 503 10. 国家药品监督管理局药品审评中心, 2021, 基因治疗产品
504 长期随访临床研究技术指导原则 (试行)

505

506

六、附件

细胞和基因治疗临床方面沟通交流资料的说明

沟通交流时机 资料	临床试验 申请前	关键/确证性临床 试验启动前	上市许可 申请前
立题依据	+	±	±
临床综述	+	+#	+#
药学综述	+	+#	+#
非临床综述	+	+#	+#
临床研发计划	+	+#	+#
临床试验方案	+	+#	+#
风险管理计划	+	+#	+#
已完成临床试验的总结	△	△	+
上市申报计划/策略	-	△	+

1. “+” 指必须提交的资料。
2. “-” 指不必提交的资料。
3. “±” 指可以提交的资料。
4. “#” 指在既往提交的基础上，提交更新、完善后的资料，并提交修订历史和说明（针对临床研发计划，临床试验方案，风险管理计划）。
5. “△” 指可提交简要内容。

罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则 (征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心
2023 年 9 月

罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则

一、概述

罕见病一般指罕见的疾病、稀有的疾病，是相对于常见病、多发病而言，是一大类散落在各个疾病系统的不同疾病的总称。目前全球无统一的罕见病定义，世界各国罕见病定义的表述方式通常为发病率或患病率或患病人数。《中国罕见病定义研究报告 2021》将罕见病定义为“新生儿发病率低于 1/10 000，患病率低于 1/10 000，患病人数低于 14 万的疾病；符合其中一项的疾病，即为罕见病”。2018 年 5 月，中国国家卫健委等五部委联合发布《第一批罕见病目录》，共收录 121 种(类)罕见病。截止 2023 年 8 月，在中国国家罕见病注册系统已注册疾病 175 种/类。美国《孤儿药法案》中将罕见病定义为在美国影响少于 20 万人的疾病。加拿大卫生部将罕见病定义为危及生命、严重衰弱或严重慢性疾病，且只影响到非常少的患者（通常低于每 10,000 人中 5 人）。

大约 80%的罕见病由单基因缺陷导致，基因治疗是治疗罕见病的重要手段之一。

基因治疗产品是指通过修饰或操纵基因的表达或改变活细胞的生物学特性，从而达到治疗目的的产品，主要作用机制有正常基因替换致病基因、使不能正常工作的基因失活或者引入新的或修饰的基因等方式。基因治疗产品包括质粒 DNA、RNA、基因改造的病毒、细菌或细胞以及基于基因编

23 辑技术的产品等。使用基因治疗产品用于罕见病治疗主要考
24 虑针对其病因治疗，以期达到永久或半永久治疗疾病的目的。
25 目前国内在研的基因治疗产品多集中于神经系统疾病、代谢
26 性疾病、血液疾病、眼部疾病等领域。

27 本指导原则将结合罕见病特征、基因治疗产品特征，对
28 罕见病基因治疗产品的临床研发提出建议，为罕见病基因治
29 疗产品开展临床试验提供参考。

30 此外，有关临床试验的共性规定与要求，申请人还应参
31 照《药物临床试验质量管理规范》（GCP）、国际人用药品注
32 册技术协调会（ICH）等既往国内外发布的相关指导原则。对
33 于一般药物临床试验需要遵从的原则以及与其他指导原则
34 重复的内容在本指导原则中不再赘述。

35 本指导原则中的观点仅代表当前对基因治疗产品治疗
36 罕见病临床试验的一般性认识，不能涵盖在新药研发中遇到
37 的所有情况。随着医学科学和临床试验的进展，本指导原则
38 的相关内容将不断完善与更新。在研发过程中可按照具体问
39 题具体分析的原则，根据非临床研究得到的数据和既往相关
40 品种的研究结果，科学设计临床试验，及时完善试验设计和
41 风险控制方案。开始基因治疗产品治疗罕见病的临床试验之
42 前，建议申请人与药审中心沟通临床研发计划和临床试验方
43 案。本指导原则旨在提出基因治疗产品针对罕见病治疗的临
44 床试验中普遍适用的技术指导。对于未能覆盖的问题，鼓励

45 申请人积极与监管机构进行沟通交流。

46 二、一般考虑

47 针对拟申请适应症开展临床调研和罕见病疾病自然史
48 研究是不可或缺的。通过研究了解该罕见病的发病率/患病率、
49 诊断方法及其准确率、疾病症状/特征、主要发病人群以及治
50 疗现状、疾病预后等，获得相对充分的疾病临床数据。罕见
51 病临床现状可通过疾病自然史研究、患者登记平台、临床工
52 作人员调研等方式获得。

53 尽可能在研发早期确认相关生物标志物，并充分利用目
54 标适应症已公开的罕见病（或相关疾病）的研究结果。一些
55 生物标志物或临床终点与罕见病的病理生理学密切相关，例
56 如关键生物合成途径中缺失的代谢产物，在这种情况下，生
57 物标志物的变化可用于指导剂量选择，有时可提示基因治疗
58 产品的活性。

59 三、临床试验设计要点

60 在用于治疗罕见病的基因治疗产品的临床研发过程中，
61 建议考虑下列关键因素：

62 1. 受试者

63 罕见病临床试验的受试人群的选择应基于已有的非临
64 床和临床数据，选择合适的研究人群。申请人应考虑拟入选
65 的受试人群是否适合证明产品的有效性与安全性。临床试验
66 入选疾病不同严重程度的受试者时需要综合考虑患者的获

67 益风险比和入选该疾病严重程度的患者是否有利于发现产
68 品的不良反应。重度或晚期罕见病受试者其罕见病本身的临
69 床表现可能与基因治疗产品导致的不良反应相混淆。处于疾
70 病更早期的受试者可能从治疗中获益更多，但是疾病更晚期
71 的受试者的临床需求更强烈。申请人可根据基因治疗产品自
72 身特点选择合适的人群，并建议在产品研发早期首先选择更
73 优获益风险比的人群开展临床试验。

74 基因治疗产品可能产生永久性非预期效应，对健康人群
75 存在长期潜在的风险。另外，基因治疗产品给药可能需要通
76 过侵入性操作把产品递送到人体特定位置，例如：视网膜下
77 腔注射、颅内给药、鞘内注射等，操作过程中可能引起不良
78 反应。特别是将产品递送到像中枢神经系统等相对敏感的点
79 点时，由于采用侵入性操作将对整体的治疗带来更大的风险，
80 因此罕见病基因治疗产品临床试验，通常不纳入健康受试者。

81 一般情况下开展临床试验首先选择成人受试者，但是大
82 多数罕见病在较小年龄段即确诊，因此儿童入组罕见病基因
83 治疗产品临床试验时需考虑伦理和监管等因素。申请人如计
84 划首先在儿童受试者中开展首次人体试验，应明确立题依据，
85 充分评估安全性风险。

86 针对基因缺陷引起的罕见病，申请人应对受试者进行相
87 关基因检测，有助于入组准确的受试人群。同一基因内的基
88 因缺失或不同位点的功能性突变都能够导致疾病，基因治疗

89 产品在治疗不同基因表型的患者时可能显示不同的安全性
90 和有效性。因此早期了解这一情况有助于设计临床试验。如
91 果缺乏有效的基因诊断方法，则可能需要在研发早期开发伴
92 随诊断方法。

93 与基因治疗产品的任何组分相关的预存抗体都可能对
94 患者的安全性产生潜在风险，并影响产品的有效性。经基因
95 治疗产品治疗后产生的抗药抗体可能会影响再次给药。需要
96 考虑开发预存抗体和抗药抗体的伴随诊断方法。

97 2. 研究设计

98 基因治疗产品治疗罕见病的临床试验中，由于罕见病病
99 例数少，符合入组标准的患者数量有限，可能无法在各期临
100 床试验中分别纳入不同的受试者。因此，建议在整个临床试
101 验阶段充分收集每例受试者的相关数据，包括不良事件、疗
102 效结局、生物标志物等。这些数据可能对后续研究的设计，
103 例如研究人群和终点的选择，具有重要意义。研究设计需要
104 考虑下列因素：

105 （1）通常认为随机对照试验是确定有效性和安全性的
106 标准设计。鼓励在基因治疗产品治疗罕见病的临床试验研发
107 早期即采用随机对照设计。

108 （2）如果可行，推荐使用安慰剂对照，以便更好地分析
109 安全性和有效性数据。如果设有多个剂量组，考虑在每个剂
110 量组中随机分配部分受试者接受安慰剂。

（3）为了更好地分析基因治疗产品的临床试验数据在罕见病不同分期或严重程度患者中的区别，申请人可考虑基于疾病分期、严重程度进行分层随机化。

（4）一些有基因靶向或特定基因缺陷导致的罕见病，例如遗传性皮肤病等，可考虑采用受试者自身对照设计。这种设计避免了受试者间对照时可能存在的受试者间变异性问题。如果基因治疗产品发挥的是局部治疗效果，采用自身对照可能更为合适。

（5）如果难以开展随机对照试验，可考虑采用历史对照的单臂试验。在这种情况下，了解罕见病的疾病自然史至关重要。疾病自然史数据可以为合理设置历史对照提供依据，但前提是历史对照人群和受试人群在人口统计学、伴随治疗、疾病状态及其他相关因素方面应尽量一致。在无法开展随机对照试验但已获得充分的疾病自然史数据的情况下，申请人可考虑基于现有治疗的罕见病的临床数据（如有）设定疗效目标值或临床终点。如不能提供充分的疾病自然史数据，也可考虑增设导入期。

（6）当受试者数量少，受试者之间的临床分期、生理状态差异较大时，考虑采用可充分利用有限受试者数据的试验设计和统计学方法。例如：临床试验采用一个不可能在疾病自然发展过程中出现的临床结局作为临床终点，有助于减少样本量。

(7) 临床方案应采取措施尽可能减少偏倚, 例如设置盲法对照。

3. 给药方案

设计罕见病临床试验时可通过所有可用的信息来源(例如: 非临床研究数据、已公开的研究结果、类似产品的经验、相关患者人群的经验)为基因治疗产品的剂量选择、给药间隔等提供依据。

充分利用非临床研究数据(疾病动物模型和体外研究), 某些情况下, 评估非临床研究数据可能是预估人体起始有效剂量的唯一方法。可根据体外酶动力学研究及其他相关模型获得额外的信息以指导剂量选择。

对于在患有严重或危及生命的罕见病受试者中进行的早期临床试验, 理想情况下, 起始剂量选择潜在的有效剂量, 之后再通过探索确定最佳治疗剂量。

如果基因治疗产品单次给药的基因表达或疗效随时间降低, 可考虑重复给药。重复给药后可能出现免疫应答增强, 在这种情况下, 需要通过研究基因治疗产品的免疫原性与临床表现(例如: 有效性下降、安全性风险升高)的关系, 以明确重复给药的获益风险。

4. 有效性评价

通过临床试验评价基因治疗产品有效性应符合药物研发的一般原则。某些情况下, 评价基因治疗产品临床获益时,

需要在上市前和上市后额外考虑基因治疗产品的一些自身特点，例如：基因治疗产品表达的蛋白生物活性可能不同于传统意义的酶替代疗法的生物活性。

多种罕见病尚无明确的特异性疗效终点。选择终点时可考虑下列因素：

（1）申请人在产品研发开始时尽可能充分地了解罕见病的病理生理学和疾病自然史，这将有助于确定主要疗效终点，也可有助于选择具有临床意义的潜在替代终点。

（2）如拟采用替代终点申请上市，申请人应提供充分的数据，以支持替代终点与临床获益的相关性。

（3）申请人应确定对罕见病患者有意义且因为接受基因治疗产品而出现的疾病缓解。

（4）通过对受试者开展持续的临床评价与监测，了解受试者接受治疗前后的症状和体征的变化。

（5）鼓励患者参与研发。患者的意见在药物研发的所有阶段都能体现其重要意义和价值。在罕见病基因治疗产品研发立题、整体研发计划、临床试验开始前、临床试验实施中以及完成临床试验后等各个阶段，都能够纳入患者来全程参与。患者体验数据可提供基因治疗产品临床获益相关的其他重要信息。在罕见病药物研发中，鼓励应用患者报告结局（patient-reported outcome, PRO）以反映药物对罕见病患者生活质量、体验的改善和其临床价值，并将 PRO 作为对主要终

点的重要支持性数据。鼓励开发 PRO 量表，并进行方法学验证，也可考虑将 PRO 开发为主要终点之一或关键次要终点。

5. 安全性评价

罕见病基因治疗产品临床试验安全性评价的内容和时间点应基于对患者的疾病、基因治疗产品的了解，包括给药频率、非临床研究以及 CMC 信息，以及拟定产品或相关产品的既往人体经验（如适用）。

基因治疗产品可接受的毒性或不良反应的严重程度，需要基于罕见病的严重程度和预期获益风险进行判断，申请人应在研究方案中明确探索方法。

基因治疗产品给药后在人体内通常会长期存在，引起人体的永久或长期的变化达到治疗效果，但同时也伴随着长期的安全性风险，例如：基因表达失控影响人体正常生理功能与代谢，基因整合可能让邻近的基因激活或者失活，产生良性或者恶性肿瘤等。因此，为了评估安全性需要对受试者进行长期的观察。长期随访观察的考虑要素包括基因组整合活性、长期表达、非预期的生物分布、免疫原性、基因治疗产品对生殖的潜在影响、脱落与传播、受试者造血、免疫、神经与肿瘤相关的严重不良反应等。可根据产品特征和疾病信息制定长期随访计划。有关长期随访的临床试验技术评价具体内容要求建议参考相关指导原则。

对于整合到基因组中的基因治疗产品，建议在技术可行

的情况下进行插入位点、克隆增生等的监测，例如：当用整合载体转导造血干细胞时，需要进行这种类型的监测。

6. 统计假设

原则上，罕见病药物的关键研究设计的样本量需要根据统计学相关原则，基于对于主要终点的统计假设而确定。

7. 免疫原性研究

针对基因治疗产品一种或多种组分（例如：载体、目的蛋白）的先天性或获得性免疫应答可能影响产品的安全性和有效性。早期开发检测方法以检测预存抗体和抗药抗体，有利于入组准确人群，并了解抗体的产生与安全性和有效性的相关性，对产品研发至关重要。建议在整个临床试验期间监测抗体的产生。

8. 药代动力学研究和药效学研究

确定基因治疗产品的持久性及其活性的持续时间，也是基因治疗产品临床试验评价的重要内容。通过寻找在生物体液或组织细胞中载体或病毒存在的证据来评估产品的持久性，通过寻找生理效应（例如：目的蛋白表达、生物标志物的变化）来评估活性。这些评估的样本可以来源于给药部位或预期表达部位，也可以是病毒排出的生物组织，例如：尿液、泪液等。

建议关注临床样本采集方式、样本采集频率和监测周期的持续时间。探索药效学指标与有效性终点的关系，从而更

好的指导基因治疗产品研发。

9. 合并用药

临床试验受试者可能会继续使用在研究开始前就已经使用的药物用以治疗合并疾病或者罕见病本身，如停药可能造成重大风险。如果合并药物不会影响基因治疗产品安全性和有效性的判定，则可继续使用已上市药物。合并用药的剂量建议在特定时间段内规律使用（例如直至主要疗效判定的这段时间），且在临床方案中予以说明。

四、风险管理

基因治疗产品治疗罕见病的风险管理应贯穿产品的全生命周期，结合基因治疗产品作用机制、给药途径、非临床安全性信息和同类产品已知安全性信息，制定详细的风险管理措施并严格执行。

1. 基因治疗产品治疗罕见病风险管理的总体考虑

基于疾病自然史的研究结果在临床试验中制定疾病特异性的风险控制措施，当研究有新发现时及时优化风险控制措施。

罕见病基因治疗产品的临床试验应选择在对适应症有较为丰富诊疗经验的研究中心开展，尤其是当临床试验中纳入了高风险人群，例如纳入快速进展且危及生命的罕见病患者。

基因治疗产品本身及其表达的蛋白质有可能诱发局部

或全身免疫应答（包括先天性免疫应答和/或获得性免疫应答），这种免疫应答可导致炎症、体内基因表达显著减少甚至消失、转导细胞破坏，从而产生不良反应，例如：自身免疫性疾病、肝毒性等。申请人利用药品研发早期开发的检测方法，对受试者免疫反应进行监测。对于研究中发生不良事件的受试者，应尽量收集该事件发生时及恢复时的血液标本以评估该事件与免疫反应的可能相关性。受试者预存抗体对基因治疗产品安全性可能产生潜在影响，入组时可对受试者载体抗体进行检测。为减轻免疫反应对基因治疗产品安全性与有效性的影响，在临床试验中如需使用糖皮质激素，应密切监测受试者激素使用过程中的不良反应。

基因治疗载体可能存在靶器官毒性，例如部分腺相关病毒（Adeno-associated virus, AAV）载体型别存在肝毒性，建议申请人根据产品非临床研究与同类产品临床研究经验确定载体的毒性靶器官与主要毒性靶器官、不良反应类型与病理特点，以便在临床试验过程中针对特定器官制定风险控制措施，申请人可通过限定入排标准不纳入可能产生靶器官毒性的高风险人群，并在临床试验过程中密切监测该器官功能，必要时采取针对性治疗措施以控制风险。

建议在基因治疗产品研发早期即探索病毒排出特征，以评估向环境和周围人群传播的风险并制定防控措施。

基因治疗产品给药后在人体内通常会长期存在，伴随着

长期的安全性风险，根据长期随访获得的安全性信息及时更新基因治疗产品的风险管理措施、研究者手册、说明书等相关文件，如果在长期随访中发现重大安全性问题，应及时向监管部门报告。

如果基因治疗产品通过手术或者侵入性操作来给药，产品的给药技术将直接影响产品的安全性风险，对临床试验中负责操作的人员开展特殊给药方法培训并且撰写标准操作流程有助于增加产品给药的安全性。对给药过程进行仔细记录和观察有助于确定操作者是否按照方案要求给药，这些记录也有助于确定给药操作的区别与临床结果的相关性，找到改进临床给药的方法。即使给药未成功，也应对受试者由于给药操作或者预处理产生的风险进行监测。

对于快速进展危及生命或者致畸致残的罕见病，受试者可能由于在研的基因治疗产品缺乏疗效或疗效减退导致病情加重而产生严重不良后果。对于这类罕见病应在临床试验期间开展更频繁的疗效评价与安全性监测。如果有可用的补救治疗手段，应制定相关标准。

2. 在儿童中开展罕见病基因治疗风险的考虑

申请人应根据罕见病在儿童群体中的特性及儿童生理特点制定额外的风险控制措施。基因治疗产品可能会影响儿童器官系统的正常生长发育，例如：生殖系统、免疫系统、神经系统、骨骼肌肉系统等，应在临床试验中监测与评估治

疗对这些系统的潜在影响。理论上儿童接受基因治疗产品的后药物长期安全性风险较成人更高，因此，对儿童开展长期随访以评估产品安全性及对发育的影响非常重要，特别是对婴儿或者年幼儿童的试验。

3. 从临床试验设计角度考虑

在基因治疗产品研发早期研究数据尚缺乏时，同时向数名受试者给药可能会使受试者面临较大风险。通常首次人体试验受试者之间设置合理的入组间隔（至少起始剂量组），并设置合理的剂量递增规则与剂量限制性毒性定义，这样可以限制可能暴露于非预期安全性风险的受试者数量。入组间隔的时间，应足够观察到产品的急性不良反应。剂量递增规则、剂量限制性毒性定义应考虑基因治疗产品的特点、罕见病的严重程度以及受试者的耐受程度，并参考非临床研究数据、同类产品临床试验中观察到的不良反应制定。

对于早期临床试验，因为对基因治疗产品不良反应严重程度与发生率缺乏了解，应设计合理的试验中止/暂停标准。中止/暂停标准应明确定义不良事件的严重程度、数量或者比例，严重不良事件与死亡的数量或比例，满足标准后应暂停入组与给药，直到安全性问题被解决。通过修改临床试验方案，可能会降低受试者的风险，包括修改入排标准、降低给药剂量、改变预处理方式与给药方法、改变临床随访计划等。合理的研究中止标准可以限制暴露于风险的人数，让研究者

309 及时评估临床试验中发现的风险，并且确保风险保持在一个
310 可接受的范围。

311 罕见病患者人数少，临床信息的获取有限，国内外基因
312 治疗产品上市品种较少，治疗罕见病可参考的临床经验十分
313 有限。本指导原则无法涵盖罕见病基因治疗产品临床试验的
314 所有问题。申请人应始终围绕基因治疗产品的临床价值评估
315 获益与风险，针对研发过程中的关键技术问题与监管部门及
316 时进行沟通。

317 参考文献

- 318 1. 全国罕见病学术团体主委联席会议，《中国罕见病定义研
319 究报告 2021》，2021.
- 320 2. 国家卫生健康委员会、科学技术部、工业和信息化部、国
321 家药品监督管理局、国家中医药管理局，第一批罕见病目
322 录，2018.
- 323 3. 中国 国 家 罕 见 病 注 册 系 统：
324 <https://www.nrdrs.org.cn/app/rare/case-count-home.html>
- 325 4. 美国，孤儿药法案，97-414，1983.
- 326 5. 美国，孤儿药法案，98-551，1984
- 327 6. Minister Ambrose Announces Patient Involvement Pilot for
328 Orphan Drugs, 2014,
329 [https://www.canada.ca/en/news/archive/2014/08/minister-](https://www.canada.ca/en/news/archive/2014/08/minister-ambrose-announces-patient-involvement-pilot-orphan-drugs.html)
330 [ambrose-announces-patient-involvement-pilot-orphan-](https://www.canada.ca/en/news/archive/2014/08/minister-ambrose-announces-patient-involvement-pilot-orphan-drugs.html)
331 [drugs.html](https://www.canada.ca/en/news/archive/2014/08/minister-ambrose-announces-patient-involvement-pilot-orphan-drugs.html)

- 332 7. U.S.FDA, Guidance for Industry: Human Gene Therapy for
333 Rare Diseases, 2020.
- 334 8. 国家药品监督管理局药品审评中心, 基因治疗产品长期随
335 访临床研究技术指导原则 (试行), 2021.
- 336 9. 国家药品监督管理局药品审评中心, 组织患者参与药物研
337 发的一般考虑指导原则 (试行), 2022.
- 338 10. 国家药品监督管理局药品审评中心, 患者报告结局在药
339 物临床研发中应用的指导原则 (试行), 2022.
- 340 11. U.S.FDA, Draft Guidance For Industry: Rare Diseases: Early
341 Drug Development and the Role of Pre-IND Meetings, 2018.
- 342 12. U.S.FDA, Guidance For Industry: Considerations for the
343 Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene
344 Therapy Products, 2015.
- 345 13. U.S.FDA, Guidance for Industry: Preclinical Assessment of
346 Investigational Cellular and Gene Therapy Products, 2013.

在罕见疾病药物临床研发中应用去中心化临床试验的
技术指导原则
(征求意见稿)

一、背景

罕见疾病是指发病率/患病率极低的一组疾病的统称。罕见疾病以遗传性疾病为主，多数在儿童期发病，具有发生率低、病死率较高等特点，且大部分罕见疾病尚缺乏有效的治疗手段，严重危及患者的生命健康。

罕见疾病药物临床研发存在诸多挑战：由于罕见疾病单病种人数少，患者居住分散，加剧了临床试验招募难度；不同类型的罕见疾病治疗方法的给药途径差异大（口服、静脉输注、皮下注射、鞘内注射等），试验流程复杂，访视方式多样，临床试验周期长，终点指标复杂，儿童等人群需要特殊保护等等，进一步加大了罕见疾病药物临床试验难度。此外，一些罕见疾病患者疾病症状严重，行动不便，限制了患者到研究中心参与临床试验的意愿和能力。因此，探索更有利于患者参与的临床试验新模式将有助于提高罕见疾病药物研发效率。

去中心化临床试验（Decentralized Clinical Trials, DCT）是指通过远程医疗和移动/本地医疗来执行部分或全部试验相关活动在传统临床试验中心以外地点进行的临床试验。DCT 可通过完全远程模式或者混合模式，结合应用数字健康技术（Digital health technologies, DHT），为罕见疾病药物临床试验提供更加灵活、可及的新方法、新路径。

利用 DHT 开展以患者为中心的 DCT，并在罕见疾病研

究领域予以推广，将有助于药物临床试验触达更多患者，使患者不受地域限制地获得参与药物临床试验的机会；对于生活在边远地区，或存在读写障碍的患者，也有助于最大限度地保障其参加药物临床试验的权利；有利于减轻受试者负担，增加受试者的代表性，打破传统受试者访视频次的限制。这些优势，既保障了患者权益，增强了对受试者的保护，同时，对于本身患者少、临床试验招募困难的罕见疾病药物临床试验更是非常重要的助力。

本指导原则将结合罕见疾病特征，对罕见疾病药物临床研发过程中如何应用 DCT 提出建议，为罕见疾病药物研发中科学、规范地开展 DCT 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知。随着医学科学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施研究时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关指导原则。此外，DCT 可能涉及多个国家、地区的法律法规，在实施 DCT 时，应确保符合相关法律法规的要求。

二、开展罕见疾病药物 DCT 的基本原则

无论是否采用 DCT 元素，均应遵循 GCP 的基本原则，

即保护受试者的安全与权益，以及确保数据真实、可靠、可溯源。其中，保护受试者的安全与权益高于对其他因素的考量。在罕见疾病药物临床研发过程中应用 DCT 元素不应增加受试者的安全性风险。

除遵循 GCP 基本原则以外，在开展 DCT 时还需有以下关注要点：（1）遵循“以患者为中心”的原则；（2）“切合目的”的原则；（3）遵循“基于风险的质量管理”的原则。上述三项原则之间是相辅相成的关系：要实现“以患者为中心”，势必需要做到“切合目的”，以患者需求为“目的”来进行 DCT 设计；做好“基于风险的质量管理”，保障临床试验质量，才能有效地实现“切合目的”。

1.以患者为中心

“以患者为中心”是 DCT 设计与实施过程中的重要原则。在设计和实施 DCT 前，收集、倾听患者声音，了解特定的患者人群在参与药物临床试验中存在的难点与痛点，并以解决这些难点与痛点为目标而设计与实施 DCT，并将这些信息可作为临床试验关键质量要素之一，纳入罕见疾病 DCT 试验的全生命周期管理概念。另一方面，需充分考虑受试者需求（例如，受试者有强烈的与研究者/研究医生面诊的沟通需求），不应为了降低临床试验的操作难度，或以损害临床试验质量为代价，而将必要的“中心化”临床试验流程/操作，改为“去中心化”。

2.切合目的

在罕见疾病药物临床研发中应用 DCT，应符合“切合目的”（Fit for Purpose）的原则。DCT 元素的适用性取决于（包括但不限于）特定试验人群、罕见疾病、评估类型、试验药物的特性（包括其开发阶段）、目前对其疗效和安全性特征的了解，以及其安全性风险是否可控。

建议在临床试验规划阶段，对拟采用的 DCT 元素进行获益与风险评估。根据试验主要目的，并结合患者需求和试验药物特点，合理采用具备可行性的 DCT 相关元素，并对试验进行整体设计。

3.基于风险的质量管理

鉴于当前对罕见疾病的认知相对于常见疾病存在明显不足，相关研究缺乏，建议当计划在罕见疾病药物临床研发中开展 DCT 时，在试验开展之前就建立质量管理体系，及早针对已知/潜在风险制定应对措施；同时，申办方还需具备对发生的未知风险进行及时监测和处理的能力。根据质量源于设计原则，建议申办方充分识别 DCT 模式和 DHT 应用过程中可能的关键质量要素变化，并对其进行获益风险评估和风险管理。

三、罕见疾病药物 DCT 的设计与实施

为精巧地设计罕见疾病药物临床试验并保证试验的顺利推进，在试验方案设计之初，就需要进行 DCT 框架设计，

89 即在了解罕见疾病患者需求的基础上，预先设计在临床试验
90 中的部分/全部环节采用哪些 DCT 方法/元素，之后按照该计
91 划实施 DCT。

92 在罕见疾病药物临床试验设计中加入 DCT 元素需要仔
93 细考虑目标罕见疾病适应症人群的独特需求。在设计实施框
94 架时，可对以下要点（包括但不限于）进行考虑：

- 95 • 当在方案设计中计划利用 DCT 元素进行院外访视及数
96 据采集时，如果涉及到采集与药物安全性和/或有效性
97 评价相关的一些关键数据（如主要终点），需要预先进
98 行充分评估和必要的验证，避免 DCT 的实施影响关键
99 数据的质量。
- 100 • 选择符合研究目的的技术。例如，如果试验涉及可穿戴
101 设备，则需确保该设备适合目标年龄组人群，且该穿戴
102 设备的应用是“切合目的”（Fit for Purpose）的。必要时，
103 需在早期研究或者探索性队列中对所采用的技术进行
104 验证。
- 105 • 确保语言与受试者理解水平匹配。由于罕见疾病中大多
106 数涉及儿童患者，在开展儿科研究时，DCT 元素应根据
107 目标年龄段患儿的语言和理解水平进行调整。不同年龄
108 段的患儿可能具有各自独特的需求，可采用灵活的方法，
109 协助患儿理解和参与临床试验，例如可以在电子知情同
110 意中设计动画来帮助患儿理解知情内容。

- 111 ● 确保数据质量。由于在罕见疾病药物临床试验中的样本
112 量可能很小，因此单个数据的质量应予以特别关注，确
113 保数据可靠。例如，当受试者接受使用近医疗资源时，
114 要确保受试者在研究中心以外所接受的医疗活动都能
115 被合规地记录和追踪；再如，当受试者使用电子自报，
116 电子日志，可穿戴设备时，需尽可能提高受试者使用的
117 依从性，确保数据能被持续、完整地采集等。
- 118 ● 开发数字化试验终点。在方案的设计中可以考虑应用
119 DHT 采集的数据作为试验终点。在经过充分验证的前
120 提下，通过 DHT 持续、精准地采集高质量的客观数据，
121 可能用于支持试验药物的有效性和/或安全性评价。
- 122 ● 应用 DHT 开展适应性设计的临床试验。通过应用 DHT，
123 可以实现在罕见疾病药物临床试验中及时、持续地大量
124 采集临床试验数据，从而有助于采用适应性试验设计，
125 提高设计灵活性，缩短试验时间，提高研究效率。
- 126 ● 提供充分的培训。对临床试验参与的各方进行充分的培
127 训将有助于保障临床试验质量。培训可考虑包含以下内
128 容：（1）针对整体 DCT 设计和实施流程，以及预估的
129 关键风险因素和应对措施的培训。（2）针对 DHT 及其
130 软件的培训，通过集中培训和/或阅读操作手册以及模
131 拟操作，保证各方熟练使用。熟练使用 DHT 设备和软
132 件是保障 DCT 临床试验充分发挥其价值的基础。（3）

针对数据安全和个人信息保护的培训。(4)针对安全性监测的培训,尤其是在计划开展远程访视时,需对如何进行药物安全性监测、不良事件收集,受试者可采取的紧急救助方式进行培训。

需关注的是,DCT 实施计划涵盖但不仅限于所使用的 DCT 元素的总结、使用目的、设计依据、任务范围和场景、实施方案概要、项目涉及的平台和软件、评估与验证的数据、数据管理和数据流程图、风险评估和风险控制措施、培训和沟通计划等,还应在研究方案概述以及其他相关文件内详述相关任务的职责分工、工作流程、项目实施的时间安排以及在试验中拟采取的行动。

四、DCT 元素的应用场景

DCT 的试验设计和 DHT 的应用为药物临床研究提供了全新的数字化模式。在罕见疾病药物临床研发中,DCT/DHT 可应用于以下场景:

1. 受试者远程招募

受试者招募是推进临床试验的瓶颈环节,在罕见疾病药物研发领域尤为突出。寻找合适的罕见疾病患者参与临床试验,不仅仅存在数量上的挑战,还涉及到患者对临床试验的理解和参与的意愿。DCT/DHT 在罕见疾病药物临床试验的受试者招募过程中,可有以下应用:

1.1 研究中心外招募

可考虑采用远程招募的形式让有需求的罕见疾病患者参与合适的临床试验。例如，可利用互联网社交媒体和互联网传播的优势，可控且持续地传播真实的、及时的、易懂的药物临床试验相关信息；可通过患者组织、患者代表等渠道为罕见疾病患者提供药物临床试验相关信息；还可利用大数据技术，基于患者信息进行智能受试者筛查等。

1.2 研究中心内招募

可通过人工智能等技术加速罕见疾病药物临床试验受试者招募。例如，采集多种电子源数据（如电子健康记录，电子病历、影像、检验检查、电子化临床结局评估（electronic Clinical Outcome Assessment, eCOA）、可穿戴设备等）进行融合治理，并通过对医疗文本内容进行处理，根据试验方案和医学规则构建智能化算法，将不同来源的患者信息与临床试验方案入排标准进行识别和匹配，快速筛选匹配符合条件患者。

2. 医患交流互动/患者教育

医患交流互动和患者教育对于确保药物临床试验的成功和受试者安全至关重要。利用 DCT /DHT，研究人员可更及时、更便利地提供药物临床试验相关的教育材料，以便向受试者充分解释试验的目的、过程、可能的风险和潜在获益，帮助受试者及其家庭了解临床试验的背景和重要性，获得更清晰、透明的信息。同时 DCT/DHT 所提供的更便捷的沟通

方式，也有助于研究人员及时全面地倾听患者的声音，了解患者的需求并及时调整试验设计，促进罕见疾病患者及早参与到试验设计中。

在临床试验中向受试者（包括其家庭成员）提供更频繁的医疗咨询和监测，有时可有助于减少临床试验的受试者脱落。医患交互平台有助于研究医生进行远程咨询和随访，同时也可利用平台将患者端的数据智能映射到电子数据收集管理系统（Electronic Data Capture, EDC），协助形成完整的受试者数据链。

3. 电子知情同意

电子知情同意是指采用多元化电子媒体的电子系统和程序，包括采用文本、图形、音频、视频去传达与临床试验有关的信息并获得知情同意记录。从呈现形式上而言，电子知情同意包括采用电子化与纸质混合形式或完全电子化形式。从过程上而言，电子知情同意可在研究现场进行，也可以远程进行，通过电话、视频、线上会议等方式进行沟通。当采用电子知情同意时，知情过程可通过网页、触屏设备等方式呈现和归档存储，并确保可被溯源。

由于罕见疾病多发病于儿童期，因此在知情同意的过程中，采用多媒体交互模式，例如视频、音频、图表等方式，将更有利于儿童受试者的理解，帮助其充分知情。对于一些存在认知障碍（如神经发育相关的读写障碍）或书写障碍（原

发性遗传性肌张力不全)的罕见疾病患者,可以引入监护人(代理人)模式,以更好地保障受试者权益。

另一方面,参与临床试验的罕见疾病受试者数量少,分布分散,因此在进行知情同意签署、受试者招募、数据收集和处理等环节中,采用远程模式有助于降低受试者负担,特别是对于行动不便的罕见疾病受试者,通过远程化的知情同意方式,可以方便快捷地获知更新的知情同意书,并确保所有受试者都能及时地获知最新版本。

在罕见病人群中使用电子知情同意应避免电子设备和程序的使用给这类患者带来进一步的困扰,需要确保程序的易用性,同时需要准备纸质知情以防受试者无法顺利操作设备。使用电子知情同意时,需预先进行评估和验证,对受试者做好使用说明介绍和必要的培训;充分告知受试者数据采集范围,访问权限等,在知情同意过程中,确保数据安全性及受试者(包括其监护人)隐私信息受到保护。

4. 临床试验的远程访视

远程访视是指研究者及项目成员以在线方式,通过视频、音频或电话,即时通讯工具等,实时与患者进行互动,完成方案要求的访视系列流程。

远程临床试验访视是使试验更方便、使受试者更易参与的重要策略。药物临床试验是否适合完全使用远程访视或以混合试验方式进行访视,取决于评估流程和所需收集的数据。

当计划采用远程访视时，可能需要对研究者、受试者开展额外的、针对如何进行或参与远程访视的培训，以确保远程访视时所执行流程和数据信息收集方法的一致性。计划远程临床试验访视或临床试验相关活动时，试验方案应规定何时适合与试验受试者进行远程访视以及何时应现场访视受试者。此外，试验方案还应规定如何评判和管理远程发现的不良事件。对需要紧急或现场关注的不良事件，方案应提供应对处理措施。

5. 试验药物的直达和回收

罕见疾病受试者地理位置分布广泛，其中包括许多儿童患者，部分患者受疾病影响而行动不便，因此药物直达（Direct to Patient, DTP）和远程药物回收对于罕见疾病患者而言是一种便捷且利于减轻受试者（包括监护人）负担的药物管理方式。

在采用 DTP 时，需要充分考虑药物的类型和特性，例如，采用口服途径给药、保质期较长、常温储存的药物通常更适合采用 DTP；对于需要注射或低温保存的生物制品，需谨慎评估 DTP 的可行性；对于采用静脉输注等需要医护人员操作的给药途径的药物，在特定情况下，可以通过 DTP 方式结合上门访视/当地医疗机构访视的方式，在受试者家中/就近进行治疗给药。

在采用 DTP 前，研究者应确保受试者了解正确的用药和

药品储存方式，并提前制定安全事件应对计划；建议定期评估药物治疗依从性。为确保药物管理的顺利执行，研究者和临床试验机构应明确药物管理计划，包括药物的配送、回收和安全处理，以及剩余药物的追踪和记录；同时预先对过程中可能发生的问题（如发生超温）提出处理预案；此外，还需定期对药物管理计划的执行情况进行评估。

为了确保试验药物质量，需要建立全流程的质量控制体系，包括温度控制、药物监测、破损药物处理等。对于 DTP 订单，应实施处方、确认、取药、发药、运输、签收、服药要求、受试者服药依从性跟进以及药物返还等全方位的质量控制措施。对于需要温控运输的药物，应建立实时温度监测系统，确保运输安全。

6. 数字健康技术的应用

DHT 是将现代计算机技术和信息技术应用于医疗过程的新型现代化医疗方式，在药物临床试验中，可通过应用移动医疗或远程监护设备，实现对受试者信息的远程收集。

6.1 居家治疗性 DHT

居家治疗性 DHT 是指利用数字化产品，在患者家中进行疾病治疗和管理。数字化产品主要包括软件应用程序（如交互式智能手机应用程序）、硬件设备和互联网连接设备等，可单独使用或与药物、其他设备和疗法结合使用，以优化对患者的护理。在药物临床试验中使用居家治疗性 DHT 时，需

要考虑罕见疾病受试者的实际情况和需求（患者的年龄、健康状况、生活习惯和治疗目标等），选择符合目的、适合受试者使用的 DHT，且该技术需经过临床验证，以确保其安全性和有效性。

6.2 数字测量与可穿戴设备

可穿戴设备是指可以穿戴在人体上，监测和记录身体状况的智能设备。使用可穿戴设备，可以连续地采集罕见疾病患者日常生活中的测量数据。这些测量指标可以衍生为新终点或更新现有终点。在使用 DHT 收集数据作为终点时，需要仔细地计划和考虑，选择合适于目标患者群体的 DHT，同时需要确保研究终点经过全面而充分的验证。在选择可穿戴设备时，还须考虑罕见疾病患者的依从性，确保受试者对穿戴设备的接受程度并可正确使用。

当计划采用 DHT 收集的数据作为试验终点时，鼓励申办方从早期临床试验阶段即开展相关 DHT 验证工作，包括验证和确认 DHT 的性能，以确保其灵敏度、特异性、准确性、精密度，以及以该 DHT 在实践环境中所收集的数据作为试验终点的可行性与合理性。

当疾病机制/症状具有相似性时，可以考虑从具有与罕见疾病相似疾病机制/症状的常见疾病人群中验证 DHT 设备，以及基于 DHT 收集的数据所开发的新型终点，建议申办方与药审中心及早进行沟通交流。

7. 远程评估/ eCOA

罕见疾病药物临床试验终点的远程电子化临床结局评估是罕见疾病药物 DCT 的重要组成部分。通过 DHT 等方法实现测量的 eCOA 工具可以提供实时数据收集和监控，减少数据记录的错误和漏报，提高数据质量和完整性。

临床结局评估（Clinical Outcome Assessment, COA）工具的开发包括开发新的 COA 工具、对已有 COA 工具进行翻译和/或文化调适、和对已有 COA 工具进行改进三种模式。

由于罕见疾病药物研发的经验往往不足，缺乏可参考的既往案例，因此往往缺乏明确适用于该疾病患者群体的疗效终点。在开展远程评估或应用 eCOA 时，申办方需审慎考虑所应用/开发的 eCOA 工具的适用性。鼓励在药物研发早期开展 eCOA 的开发，并适时恰当地延续至后续临床研究和关键注册研究中。

8. 就近使用医疗资源

上门医护或在居住地附近就医会为罕见疾病患者提供更多便利，这对于儿童、老年、行动不便或存在免疫缺陷的患者尤为重要。

上门医护或居住地附近医护包括多个场景，包括访视、生物样本采集、护理、给药与药品回收和仪器维护等多个方面。在采用上门或居住地附近访视和护理时，为了保证受试者的安全及数据的科学、真实、可靠，应确保该医疗机构，

包括其设备和人员，均经过相应资质评估和认可，有能力执行
行临床试验相关职责和功能。相关人员应具有相应专业资质
并接受培训。在研究者认为必要时，研究者/申办方可提供培
训和指导，确保相关人员了解临床试验的要求和标准。不论
采用何种访视和护理方式，其诊疗及检查检验结果应及时传
输给研究者以进行充分地评估，避免受试者承担不必要的风
险。

如在家中或居住地附近进行采样,需严格遵照实验室手
册或者采集方案进行操作，确保样本采集质量，明确样本类
型，采集时间和采集技术。对于需要温度控制的样本，应在
适当的温度条件下进行运输，以保持样本的完整性。建立监
测系统，追踪样本的位置和状态，以确保安全性。

在制定上门或居住地附近医护计划时，方案中须清晰明
确每次访视的安排，确保其合理性和有效性。对于一些需要
医护人员操作的药物，例如静脉输注的药物，在特定情况下，
可以通过结合 DTP 和上门给药的方式，在受试者家中进行治
疗给药。为了确保受试者的安全，建议在给药后进行必要的
观察，并进行随访，以监测他们的状态。

需注意的是，并不是所有临床试验均适合使用就近的医
疗资源开展。例如，当试验药物采用静脉输注给药时，虽然
从提高便利性角度出发，可考虑使用就近医疗资源，但由于
静脉给药方式可能容易发生起病更急、进展更快、更严重的

不良反应（如输液反应），因此在其安全性特征未经充分暴露的情况下，可能不宜采用上门医护或在居住地附近就医的方式；但如果是已上市产品开展临床试验以增加适应症的情形，考虑到临床实践中对该产品已有一定的使用经验，此时则可考虑使用就近医疗资源。再如，对于口服给药途径的试验药物，在其安全耐受性尚未被充分了解的早期临床试验阶段，一般不宜采用就近医疗资源的方式；当早期研究显示试验药物的治疗窗较宽，剂量限制毒性（Dose Limiting Toxicity, DLT）较高，所接受的治疗剂量与 DLT/最大耐受剂量（Maximal Tolerable Dose, MTD）之间存在差距时，则可能适合采用上门医护或在居住地附近就医的方式。

9. 受试者的安全性监测

一些罕见疾病的特定症状和对药物的反应可能需要更频繁和持续的监测，而传统临床研究可能无法满足这种需求。开展 DCT 进行安全性监测，申办方可使用 DHT 对受试者的安全性进行实时监测与报告，例如通过受试者的手机 APP、远程访视平台或可穿戴设备，实时采集受试者安全性数据并直接传递给研究者。

在开展 DCT 时，申办方需要制定明确的安全监测计划，以确保受试者的安全和权益，数据的准确性和及时性；主要研究者负责做好受试者的安全监测。建议在计划中明确何时、在何种情况下以及如何收集安全性数据（包括受试者报告不

良事件的方式)。需注意的是,在计划开展 DCT 时,申办方须向受试者特别强调在何时/何种情况下(例如发生特定不良反应时)应该寻求当地医疗援助,以及后续治疗流程,例如在某家特定医疗机构就诊、获取/沟通后续临床试验药物治疗调整(例如减量、暂停、终止治疗)的方案等。

如果在 DCT 或试验药物使用期间出现重大安全性风险,申办方必须立即停止 DCT,并及时通知监管部门、伦理委员会以及所有研究者,予以谨慎和充分的评估后,再决定是否可继续临床试验。

五、实施过程中需关注的问题

当前 DCT 在我国药物注册临床试验中的应用经验有限。作为一种新兴的临床试验技术,在 DCT/DHT 的应用实施过程中,须关注其可能带来的未知风险,以便在保障受试者的安全与权益、保证数据可靠性的基础上,充分发挥新技术、新方法的优势,促进、推动创新性的罕见疾病药物研发。

在罕见疾病药物临床研发中应用 DCT/DHT 时,建议申办方关注以下问题(包括但不限于):

1. 预先明确 DCT 各方职责及沟通渠道

应用 DCT 模式开展罕见疾病药物临床研发时,申办方、临床研究机构与研究者、伦理委员会等临床试验各方需履行 GCP 以及其他法规文件规定的职责义务。

除此之外,当开展 DCT 时还可能涉及众多 DCT 服务供

应商、当地医疗资源（包括就近医疗机构和上门医护）等相关方。当药物临床试验在研究中心以外开展和/或由其他服务供应方参与时，须在临床试验开始前明确申办方、研究者和任何其他各方的具体职责。

申办方在 DCT 中的职责与传统的基于研究中心的临床试验相同，协调与管理临床研发过程中的 DCT 活动，为各个 DCT 元素建立可行的操作流程；申办方可采用适应的措施确保参与患者的多样性，制定科学的数据管理计划（Data Management Plan, DMP），确保数据的可靠和稳健，在试验方案中描述如何实施 DCT 的相关操作。

在药物临床试验中，研究者承担受试者医疗护理和安全的责任；申办方承担对临床试验的实施进行充分监督的责任。在 DCT 中，研究者和申办方在履行职责的过程可能存在挑战，因此须预先建立所有相关方之间（包括受试者、研究者、申办方和任何服务供应商）有效的沟通渠道；所有相关方均应随时了解和履行其与临床试验实施相关的职责和信息；须预先制定紧急情况下的有效沟通计划，以便所有相关方可以及时共享信息并迅速应对紧急情况。申办方须在临床试验开展前确保受试者已充分了解研究中的沟通途径和联系方式（例如，发生紧急医疗事件时的联系人，发生器械故障、家庭访视问题等时的联系人等）。

2. 制定有效的风险管理计划

在计划开展 DCT 时，可能存在 DCT 相关的潜在风险和
挑战。例如，如何保障数据的完整性、隐私和安全，以及如
何开展远程数据收集和监控管理等。

在计划实施 DCT 时，建议申办方进行全面的风险评估，
识别 DCT 中与数据质量、隐私和安全相关的潜在挑战，建
议制定应急预案，以尽量降低相关风险（例如 DHT 故障可能
导致数据丢失或损失、计划访视的中断）的影响，并确保对
试验进度和患者安全的影响降至最低。

若出现 DCT 计划或实施过程变更，应该描述和记录在
研究过程中出现变更的时间和原因、决定变更的过程、负责
变更的个人或群体，以及进行变更后对试验的影响和后续行
动计划。

3. 关注合规性与数据安全

DCT 采用新方法、新模式，涉及受试者个人隐私保护、
数据安全及其他合规问题，需在传统临床试验实施基础上，
对 DCT 流程进行特别考量。

DCT 可能涉及多个国家、地区的法律法规，在实施 DCT
时，应确保符合相关法律法规的要求。在符合法律法规的前
提下，根据临床试验需求进行必要的授权，例如在 DCT 中，
若需要委托服务供应商提供 DTP 服务，需要研究机构和研究
者向 DTP 服务供应商授权；当计划使用就近医疗资源时，需

确认其资质，必要时通过研究者对当地或上门医疗服务提供者进行授权，以确保其能够提供符合方案规定和标准的医疗服务；再如在进行远程电子知情同意时，可能需要受试者提供电子签名。

在使用 DHT 相关工具（例如远程医疗、实时视频会议、电子健康记录、可穿戴设备）时，需关注是否存在冲突的数据隐私安全法律法规，实施数据安全和隐私保护措施，以确保受试者个人信息的安全和隐私。

4. 关注数据可溯源性

在 DCT 的实施过程中，申办方需关注并确保所产生的数据被良好、真实、完整地记录，且可被溯源。

申办方应对 DCT 系统的源数据、源文件在试验实施前进行明确定义，必要时可与研究机构/研究者协商确定或与药审中心进行沟通。申办方、临床研究机构/研究者、服务提供商、受试者等各相关方均应对各自所涉及的源数据、源文件进行良好的记录和保存。DCT 系统的源数据、源文件应当能够充分地重建和评价临床试验相关过程，反映受试者保护、方案执行、数据记录、结果报告等方面情况，在需要时以供查阅，以满足监查、稽查和检查的需要。

临床试验必备文件的管理应遵循 GCP 和相关法律法规的要求，保证保存的必备文件的完整、可读，并应监管机构的要求可直接查阅。

5. 加强与监管机构的沟通交流

在新技术、新方法的实施过程中，特别是在早期实施阶段，由于缺乏相关经验，可能存在一些未知风险，因此建议申请人/申办方在计划将 DCT 元素及 DHT 纳入临床开发计划中时，及早与药审中心进行沟通交流，并在整体的实施过程中，与药审中心保持密切的沟通。

当在临床试验中采用新技术、新模式等相关元素时，申请人应在方案中阐述其必要性、科学性、可行性，并与药审中心形成共识。药审中心鼓励申请人继续探索和开发多方合作的新研究方法，实施的新技术，以支持以患者为中心的罕见疾病药物研发。

参考文献

1. 丁洁, 王琳. 中国罕见疾病研究报告 (2018) [R]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018.
2. 张抒扬, 董咚, 李林康, 等. 2020 中国罕见疾病综合社会调研[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
3. 中国罕见疾病联盟. 罕见.数读[R]. 北京: 中国罕见疾病联盟, 2020.
4. 李高扬. 远程智能临床试验蓝皮书. DIA 中国数字健康社区蓝皮书专家组.
5. Moore, J., Goodson, N., Wicks, P. et al. What role can

- 462 decentralized trial designs play to improve rare disease
463 studies?. Orphanet J Rare Dis 17, 240 (2022).
- 464 6. FDA Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological
465 Products, and Devices Guidance for Industry, Investigators,
466 and Other Stakeholders DRAFT GUIDANCE
- 467 7. Inan OT, etc. Digitizing clinical trials. NPJ Digit Med. 2020
468 Jul 31;3:101. doi: 10.1038/s41746-020-0302-y.
- 469 8. LIU C, YUAN C, BUTLER A M, et al. DQueST: Dynamic
470 questionnaire for search of clinical trial[s J].J Am Med Inform
471 Assoc, 2019, 26(11) : 1333 - 1343.
- 472 9. Ghadessi, M. et al. Decentralized clinical trials and rare
473 diseases: a Drug Information Association Innovative Design
474 Scientific Working Group (DIA-IDSWG) perspective.
475 Orphanet Journal of Rare Diseases 18, 79 (2023).
- 476 10. Garcia-Gancedo, L. et al. Objectively Monitoring
477 Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient Symptoms During
478 Clinical Trials With Sensors: Observational Study. JMIR
479 Mhealth Uhealth 7, e13433 (2019).
- 480 11. Cialone, J. et al. Quantitative telemedicine ratings in Batten
481 disease: Implications for rare disease research. Neurology 77,
482 1808–1811 (2011).
- 483 12. Defer, G. et al. Adverse Drug Reaction Reporting Using a

- 484 Mobile Device Application by Persons with Multiple
485 Sclerosis: A Cluster Randomized Controlled Trial. Drug Saf
486 44, 223–233 (2021).
- 487 13.FDA, Discussion Document for Patient-Focused Drug
488 Development Public Workshop on Guidance 3: SELECT,
489 DEVELOP OR MODIFY FIT-FOR-PURPOSE CLINICAL
490 OUTCOME ASSESSMENTS, October, 2018
- 491 14.国家药品监督管理局药审中心.《以患者为中心的临床试
492 验实施技术指导原则（试行）》
- 493 15.Thorpe, K.; Fettiplace, J.; Gorey, C.; Kang, E. G.; Madden, K.;
494 Bhat, S.; Zhang, S.; McLaughlin, M. M..Decentralized
495 Clinical Trial (Dct) Design with the Potential to Improve
496 Patient Recruitment and Retention in Glisten: A Phase 3 Study
497 of Linerixibat for Cholestatic Pruritus in Patients with Primary
498 Biliary Cholangitis (Pbc). Hepatology ; 76(Supplement
499 1):S1479, 2022.

罕见疾病药物开发中疾病自然史研究 指导原则

2023 年 7 月

一、背景

疾病自然史是指在未经干预的情况下，疾病从发生到进展，直至稳定、痊愈或者恶化并导致个体死亡或永久性功能丧失的预后和转归过程。对疾病自然史的深入研究和全面了解，是人类认识疾病，并对疾病进行诊断、治疗以及开展药物研发的基础。罕见疾病由于其发病率和患病率极低，临床医生对疾病的认知普遍不足，开展罕见疾病的疾病自然史研究存在诸多困难，因此，我国很多种类的罕见疾病缺乏可靠的疾病自然史研究数据。近年来，随着医药行业对罕见疾病治疗药物研发热情不断增加，罕见疾病的疾病自然史研究就显得尤为重要。在我国，虽然目前已建立一些患者登记数据库，获得了部分罕见疾病的病史信息，但是由于现有罕见疾病患者登记数据库自身的局限性，可用且可靠的疾病自然史信息仍然十分有限。

为了鼓励罕见疾病药物研发，美国 FDA 于 2019 年发布了“Rare diseases: Natural History Studies for Drug Development”指南征求意见稿^[1]，而我国目前尚无相关指导原则，为推动和规范我国罕见疾病的疾病自然史研究，特制定本指导原则。本指导原则旨在结合我国罕见疾病研究现状，提出符合我国研发实践的罕见疾病药物开发中疾病自然史研究的考虑要点。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知；随

着科学研究的进展，相关内容将不断完善与更新。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（good clinical practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、疾病自然史研究定义

疾病自然史研究是指预先设计、旨在增加对疾病了解（包括疾病发展和转归）的观察性研究。其目的是识别人口统计学、遗传、环境和其他因素（例如，治疗方式、用药等）与疾病的发展和结局的关系。疾病自然史研究中，患者可能会接受当前的标准治疗和/或针对并发症的治疗，对于可能改变患者的一些临床表现甚至影响疾病进程的干预措施，应该作为研究要素纳入研究内容中。

疾病自然史研究强调预先的计划性，需要针对性地收集患者疾病过程的相关数据，以便系统地提供疾病发展和转归过程中的重要信息。

疾病登记系统是获得疾病自然史研究数据的常用平台，但两者并不完全等同，周密设计的疾病自然史研究可以通过可靠的疾病登记系统予以有效实施，反之，良好实施的疾病自然史研究也有助于提升登记系统数据的数据质量。

三、疾病自然史研究的应用

疾病自然史研究在医疗实践中广泛应用，并为制定和优化临床诊疗方案等提供重要依据。在药物研发方面，疾病自然史研究有助于全面和深入理解疾病发展的全过程，准确识别疾病发展中敏感且重要的变化因素，在新药研发各个阶段和环节发挥重要作用。

（一）识别特定患者人群

对于诊断为同一类罕见疾病的患者人群，可能具有显著的基因型和/或表型异质性。例如，不同表型可表现为不同系统的器官受累，或具有不同的严重程度或恶化速度。疾病自然史研究通过在广泛的患者群体中采集数据，可以帮助发现一些能够预测疾病进展或本身具有重要临床意义的特定事件或可检测的实验室检查指标（包括影像学等）的变化，获得对疾病不同基因型和表型的深入认识，以及对患者结局的影响因素的认知。因此，精巧设计的疾病自然史研究有助于精准定位特定的潜在获益人群，同时，可以按照疾病进展、恶化程度以及最终预后判断临床治疗需求的紧迫性，规划研究人群的优先级，制定科学合理的整体研发策略。

（二）助力研究设计

在确定潜在获益患者人群的基础上，进一步确定其症状、体征以及实验室检查（包括影像学等）的变化情况，了解其进展模式（受累器官、受累数量和程度分级等），上述信息

可作为重要依据指导临床研究方案中入排标准、干预阶段、试验持续时间、研究终点和随访数据采集时间点的合理选择。

同时，通过发现一些提示疾病进展的重要预测因素，作为探索治疗反应的预测因子，用于提高早期有效性评价和剂量选择的敏感性。

（三）识别和开发生物标志物

生物标志物通常是指能被客观测量和评价，反映生理或病理过程，以及对暴露或治疗干预措施产生生物学效应的指标^[2]。

疾病自然史研究有助于识别或指导开发生物标志物，用于药物开发过程的疾病诊断、病程监测、治疗反应预测，或有助于指导患者的用药选择和药物剂量选择。此外，通过疾病自然史研究而发现的一些生物标志物，经验证后，还可能作为临床试验的终点或替代终点。

（四）评估和建立临床结局评估工具

临床结局评估（Clinical outcome assessment, COA）是描述或反映个体感受、功能、疾病进展或生存状况的重要工具。临床结局评估可在试验期间用于评估药物的临床获益（包括疗效和安全性）。通常，临床结局评估包括以下四种类型：

- 医生报告结局
- 观察者报告结局（例如，由照护者报告的临床结局）
- 患者报告结局

●功能测试结局（例如，记忆测试或行动能力测试的结果）

疾病自然史研究有助于开发新的临床疗效评估工具，或评价现有评估工具的准确性。

（五）作为外部对照数据

为确证药物用于特定患者人群的获益大于风险，开展周密设计并实施的随机对照临床试验仍然是金标准。然而罕见疾病药物研发的难点之一在于受试者少，难以开展大样本量的对照研究；此外，对于一些尚无有效治疗手段的罕见疾病，临床试验过程中，研究者希望受试者有更多接受潜在有效治疗的机会，开展与安慰剂对照的研究可行性较低。因此，在罕见疾病药物研发中，疾病自然史研究数据可作为外部对照数据用于评价药物的疗效^{[1][7]}。

外部对照数据可分为以下两种类型：

（1）非平行外部对照数据，也称为历史对照数据，可以从既往临床试验的对照药物组（如安慰剂组）或自然史研究获得。

（2）平行外部对照数据，即临床试验中与试验组同时收集的对照组数据。

在一些情况下，历史对照可能作为一种外部对照数据使用；在某些情形下，历史对照中的患者可以进入到药物临床研究，这类患者的数据可以作为自身对照的部分，提供更具

有可比性的信息。但是，由于历史对照可能存在无法控制的偏倚，从而限制了其作为外部对照数据证明试验药物疗效的可靠性。然而，在病程可预测的一些情况下，疾病自然史研究可以描绘疾病发生发展过程特征（如某些罕见疾病在未经干预的情况下不会自发改善/缓解），从而为研究设计中的基线数据或疾病随时间恶化的相关数据提供依据。此外，在有些情况下，疾病自然史研究结果可提供未经治疗的疾病发生发展数据，也可作为外部对照用以证明试验药物的疗效。

如拟采用外部对照用于评价药物有效性，应充分考虑：治疗带来获益的改善程度是否显著超过潜在偏倚和已知的进展变异；有效性评估是否可以客观测量，不受患者或研究者的主观因素影响，也不受到研究对象选择的影响；治疗与有效性之间是否存在较强的时间相关性；药物药效学机制是否已在非临床研究中明确。如符合上述条件可用于作为研究的外部对照时，还应关注外部对照组与试验组是否具备影响预后判断的关键要素的可比性，包括疾病严重程度、疾病持续时间、既往治疗和其他任何可能影响结局和结局发生时间的因素。

由于缺乏随机和未能充分识别基线差异可能导致对预后的影响，选择偏倚是使用外部对照时需要重点关注的问题。选择偏倚可能包括（但不限于）以下方面：患者关键特征未被评估，或因评估方法的演变，导致评估结果缺少可比性（如

疾病定义、诊断技术和安全性监测方法等已经发生显著改变)；治疗标准可能发生了变化；数据收集间隔和质量可能缺乏一致性和可比性。如果对照组结局的评估方法不明确或不可靠，其数据不适用于支持药物的开发以及支持监管机构决策。

当使用疾病自然史研究作为外部对照研究时，其研究设计可参考真实世界研究的相关指导原则^[3, 4]。

(六) 其他应用场景

计划、组织和实施疾病自然史研究的作用远不止用于药物开发。通过实施规范的研究，疾病自然史研究还可以有助于提高医护团队对疾病的认知；帮助医护人员或研究者与患者建立良好沟通，辅助罕见疾病的诊断和加快新药临床试验入组；促进患者对当前诊疗标准和临床实践的理解，促进医护人员或药物研发人员了解患者需求，并不断改善和提高临床管理能力。

此外，疾病自然史研究还可提供人口统计学、疾病患病率等流行病学数据、疾病特征信息，辅助监测疾病进展，以及量化疾病的负担（包括直接和/或间接医疗成本），为药物开发成功后纳入医疗保障体系提供衡量依据，以提高广大患者对创新药可及性。

当计划利用罕见疾病自然史数据支持药物研发时，鼓励申请人就研发策略进行沟通交流。

四、疾病自然史研究类型

观察性研究大致可分为队列研究、病例对照研究和横断面研究。队列研究通常收集纵向数据，分析干预或暴露因素以及其他因素对结局的影响，是一个由因到果的推断过程，是疾病自然史研究中的主要研究类型。病例对照研究是一个由果到因的推断过程，由于疾病自然史研究中的对照不好选择，故鲜有应用。

队列研究将某一特定人群按是否暴露于某种因素或依据暴露程度分为不同的亚组，追踪观察两组或多组人群疾病结局的情况，比较各组之间结局发生率的差异，从而判定影响因素与结局之间有无因果关联及关联强度。

相较横断面研究，队列研究在数个时间点收集队列中所有患者的数据。队列疾病自然史研究通常可提供更丰富、更全面的与疾病发生和进展以及转归相关的信息，是一种更有价值的疾病自然史研究。队列研究可以提供患者在未经治疗的情况下，疾病相关指标随时间的变化信息；此外，队列研究可以更好描绘或区分疾病表型和亚组的多样性，也有助于识别罕见疾病的预后因素。

队列研究的主要局限性在于与横断面研究相比，通常需要更长的研究时间，和更集中、更丰富的资源；另外，队列研究也需要考虑患者无法获益从而依从性差/患者脱落所可能导致的数据缺失。

队列研究又分为回顾性队列研究、前瞻性队列研究和回顾前瞻性队列研究。

（一）回顾性队列研究

回顾性队列研究是研究者根据明确的研究目的，设计周密的研究方案，采集已有的临床纵向观测数据（这些数据一般来源于电子病历系统、医保数据库、患者登记系统等），通过统计分析最终得出结论的临床研究类型。

回顾性研究可通过已发表的科学文献、疾病诊疗专家的意见和经验，以及其他来源的信息获取疾病信息，也可以直接从患者处收集数据。

需注意的是，回顾性疾病自然史研究可能会有以下局限：

- 评估方法随时间变更，而导致历史数据与当前患者结果间缺乏可比性；
- 诊断标准随时间变化，或诊断准确性随医疗技术发展而不断提高，导致不同时期的诊断结果存在偏倚；
- 未收集或记录研究所需的数据；
- 在不同时间点或采用不同路径收集数据，所记录的数据可能会因为评估方法或数据质量不同，以及观察指标本身发生了变化，而与当前患者接受治疗的情况缺乏可比性；
- 医学术语改变，或者不同医疗机构间所使用的术语不一致，所导致的评估或分析错误；
- 特定医疗机构提供的历史数据可能存在患者选择偏

倚（例如，疾病自然史研究中仅包括疾病严重程度最重的患者）；

- 患者的病历或历史病程信息可能不足以识别和了解疾病的发生发展；

- 如果使用某一数据库的现有患者数据，在数据库中登记时间最长的患者信息可能会被过度使用，而那些刚刚被记录的患者数据可能未被捕捉，即存在病程选择偏倚^[5]；

- 医学文献中发表的疾病自然史研究可能会侧重于罕见疾病中的某一类人群，如疾病程度更严重或治疗结局更成功的患者情况，因此文献研究通常不能反映疾病的全部特征，从而不能充分替代疾病自然史研究；如将医学文献发表的疾病自然史研究数据作为药物研发的参考信息，需要充分评估其质量及潜在偏倚；

- 回顾性疾病自然史研究可能因患者入选标准，或研究选择的开始日期和截止日期而产生偏倚。

上述因素均可能导致疾病信息收集不完整，并可能影响所获得的信息的代表性和可靠性。

虽然回顾性研究存在局限性，但是由于回顾性研究使用的是已有数据，因此其实施和推进可能更快。在我国对大多数罕见疾病缺乏充分认知的情况下，回顾性研究有利于用较短的时间弥补当前对于罕见疾病认识的不足。此外，回顾性研究还有助于确定哪些缺失的信息可能需要通过后续前瞻

性研究进行收集、分析和弥补。

（二）前瞻性队列研究

前瞻性队列研究是研究者根据明确的研究目的，设计周密的研究方案，确定研究对象入排标准以及合理的观察指标，并前瞻性地详细记录临床纵向观测数据，通过统计分析最终得出结论的临床研究类型。

在前瞻性研究中，对患者评估是基于预先的研究方案设计。方案设计决定了收集数据的标准。前瞻性研究可解决回顾性研究的诸多局限，如：

- 描述医疗情况和治疗方式时，使用标准、统一、最新的定义。收集这些数据时，采用统一的、事先在研究方案中明确医学术语。

- 制定持续、有计划的医学随访时间表，包括诊室随访和远程随访等。

- 明确标准操作规程或统一的评估标准，以及尽量采用最新的诊断标准，或及时跟进诊疗现状的变化，确保信息收集的一致性（例如，使用相同的临床结局评价方法、采用可比性的指标）。

- 收集可能与疾病发生发展有关的数据，以及患者的伴随治疗信息。

前瞻性疾病自然史研究的不足之处主要在于通常需要更长的研究时间和研究准备时间。为了缓解这类挑战，建议

利用真实世界证据和/或最大限度地使用结构化的电子病历数据,并鼓励工业界、学术界和患者组织的合作,如果可能,以患者负担最小但科学价值最大的方式生成疾病自然史数据。

(三) 双向队列研究

双向队列研究又称回顾前瞻性队列研究,是指根据前瞻性队列研究进行设计,同时收集回顾性队列数据所开展的研究。该设计的主要优点是可以充分利用已有的队列数据,以及补足回顾队列中未达到所设定的最短观察期的数据,并与前瞻设计的队列数据合并,形成样本量更大、观察期更长、纵向数据更完整的观察性研究数据。

双向队列研究也需要回顾现有的医疗记录、已发表的科学文献、疾病诊疗专家的意见和经验,以及其他来源的信息获取疾病信息。通过回顾已有的资料,结合规范的前瞻性跟踪观察,可以收集疾病在不同时间点的临床特征数据,记录患者在不同时间点的病情和治疗情况。因此,双向队列研究可以模拟和预测疾病的发展进程。

前瞻性研究和回顾性的结合可以优势互补,双向队列研究兼具前瞻性研究和回顾性研究的优点,如:

- 有利于用更快速、高效地对疾病,尤其是一些罕见疾病有初步地认知,而缺失的信息可以进行前瞻性观察。

- 充分收集可能与疾病发生发展有关的数据,模拟预测

疾病进程，找到最优的治疗方案，以做出更精准的治疗决策。

- 统一收集数据、操作规程和评估标准，确保信息收集、诊断和治疗的一致性。

当然，双向队列研究对于过去资料的留存也有一定要求。对回顾性收集的信息的准确性需客观鉴别，也需要与前瞻性跟踪得到的信息尽可能统一标准。

（四）横断面研究

横断面研究是对特定时间点和特定范围内人群疾病或健康状况及有关因素的分布状况的一种研究。横断面研究所展现的数据是有关患者疾病自然史全病程的纵向数据中一个时间点或较短时期内的横向数据。

横断面研究对罕见疾病药物研发的价值主要体现在以下方面：

- 可以根据同一时间所测定的、处于不同疾病进展阶段的患者情况，从而推测疾病进展的一般过程。

- 可以描述当疾病快速进展时，治疗可能带来的即刻疗效情况。

横断面研究为研究现有患者群体情况提供了一种快速有效的方法，但在较短时期内收集的数据可能无法充分表征疾病的发展过程。例如，一些快速进展的疾病亚型，可能会因为病程偏倚，而无法对其发生发展特点进行充分表征。

虽然横断面数据不适合作为临床试验中的外部对照，但

可为后续研究设计提供依据。

上述几种研究类型各自存在有局限性和实施上的挑战，出于实效性考虑，可以考虑整合不同来源数据，如将可比的横断面研究数据加入已存在的纵向研究数据，或将回顾性研究数据整合入前瞻性研究等。

五、疾病自然史研究的实施

（一）及早规划和实施

疾病自然史研究的起点是收集、组织和分析所有当前可用数据；应及早规划和实施疾病自然史研究。

疾病自然史研究可以由药物研发企业发起，也可以由研究者或者患者组织等发起。对于一些罕见疾病，早期开始疾病自然史研究（甚至在试验性治疗药物被开发前即开始），将有助于通过更长时间、在更广泛患者群体中采集数据，获得对疾病更深入的认识。

不应该为了等待疾病自然史研究的结果而延缓药物开发，因为疾病自然史研究经常面临一系列未知因素的影响。但仍需重视疾病自然史对于罕见疾病药物开发的重要价值。来自疾病自然史研究的数据可作为药物注册研究的有益补充。

建议研发单位及早与药物监管部门进行研究目的和数据源可行性分析，对数据源的选择进行合理的论证，避免引入选择偏倚和发表偏倚。

（二）鼓励患者群体的参与

在疾病自然史研究的实施过程中，鼓励寻求特定疾病患者组织的协助，鼓励患者群体的参与。计划周密的罕见疾病自然史研究有助于确定未来加入试验的患者群体，加快后续招募。患者持续参与研究可确保随访数据的稳健性，并可以提供来自患者视角的观点（例如，如何减少患者和家庭的负担、提升研究可接受性等）。此外，对退出研究或选择不完全参与的研究对象进行访谈，也将有助于减少数据缺失，提高研究质量。得益于独特视角，患者的参与还有助于研究的设计和执行^[6]。

（三）数据采集

对于罕见疾病，寻找患者加入疾病自然史研究可能存在一定挑战，因此通常需要多地区、多研究中心的参与。鼓励在多地区多人群中开展疾病自然史研究，特别是对于计划开展国际多中心研究的药物，通过对多地区人群的疾病自然史研究，将有助于评估不同地区间潜在差异的影响。在启动多中心研究时，鼓励采取措施加强各研究中心之间的一致性。

疾病自然史研究数据可以通过不同方式获取，包括一些新兴的数据采集方式，如用于采集临床评估结局（clinical outcome assessment, COAs）的数字监测设备（可与其他数据采集方法结合使用）。数据可以来自于医生或医疗机构，也可以采集自患者本人或其家庭。提升便利性可以促进患者参与研究。应在研究中关注参与者的便利性，尽量减少额外负

担。因此对于地理位置分散、偏远以及存在其他不便利因素（如疾病晚期的患者）的患者，可以考虑运用远程方式采集样本、收集数据和/或医疗判断来提升罕见疾病自然史研究中患者人群的代表性和多样性。

当需要采集实验室检测数据（包括影像学等）时，每个实验室均应具有相应的检测资质。为了降低变异性，不同实验室间应进行一致性比较，也可以考虑设置独立的中心实验室分析样本。

用于中国患者的药物，在其开发过程中，如计划开展自然病史研究，通常情况下建议在中国患者中开展，以满足了解中国患者自然病史特征的需求；是否可参考境外患者的自然病史研究数据，将取决于具体需要解决的临床和/或监管问题。

（四）研究对象保护

疾病自然史研究应该有相应措施充分保护患者隐私并确保数据的保密性。对于数据的应用目的、使用范围、使用数据的相关方、研究对象权利等，应向研究对象或家属（监护人）予以充分告知并获得知情同意或获得泛知情同意或豁免（如回顾性研究），研究方案应获得伦理委员会批准，相应数据的收集与使用应符合相关法律法规的要求。

六、参考文献

- [1]. US. Food and Drug Administration. Rare diseases: Natural

History Studies for Drug Development (Draft Guidance for Industry). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-natural-history-studies-drug-development>.

[2]. Biomarkers Definitions Working Group. Bethesda, Md. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2001,69: 89-95.

[3]. 国家药监局药审中心关于发布《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》的通告（2021 年第 27 号）。

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539>.

[4]. 关于《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则（征求意见稿）》公开征求意见的通知。

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ea778658adc3d1ae3ffe3f1cc0522e5e>.

[5]. Delgado-Rodriguez M and Llorca J, 2004, Bias, J Epidemiol Community Health 58(8):635–641.

[6]. 关于公开征求《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（征求意见稿）》意见的通知。

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2981a587>

ba89aa3368130ac1565fb04f.

[7] EMA Guideline on clinical trials for small populations (2006) .

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific->

[guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf)

附件 1

药物真实世界研究设计与方案框架 指导原则（试行）

2023 年 02 月

药物真实世界研究设计与方案框架

指导原则（试行）

一、概述

已发布的《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》和《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》为真实世界证据支持药物研发与审评奠定了基础。采用真实世界研究支持儿科药物、罕见疾病药物等监管决策的指导原则也相继发布。

为了指导申办者科学合理的设计真实世界研究，明确真实世界研究方案撰写的技术要求，本指导原则将重点阐述药物研发及评价中真实世界研究设计以及研究方案制订的基本考虑，为药物研发中开展真实世界研究提供指导意见。

本指导原则适用于通过真实世界研究获得药物评价的临床证据。真实世界证据支持药物研发和监管决策的适用情形参见《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》。本指导原则也可供以非注册研究为目的的真实世界研究参考。

二、真实世界研究设计的主要类型

真实世界研究设计包括观察性（或非干预性）研究设

计和干预性研究设计（如实用型临床试验）。单臂研究设计是一种特殊的设计形式，其研究组可以是干预性的，也可以是观察性的，其外部对照通常基于真实世界数据而设定。

（一）观察性研究设计

观察性研究可分为队列研究、病例对照研究和横断面研究等。以因果推断为目的的观察性研究通常采用队列研究设计。本指导原则后文若无特别说明，所述观察性研究均是指队列研究。

根据研究方案中定义的真实世界研究起始时间和结局发生的时间，队列研究可分为回顾性、前瞻性和回顾前瞻性队列研究。回顾性队列研究收集的是历史数据，即研究开始前生成的数据；前瞻性队列研究收集的是研究开始后的数据；回顾前瞻性队列研究既收集已有的历史数据，也收集研究开始后的数据。

队列研究设计主要考虑目标人群队列、因果推断和质量控制三个方面。其它方面的考虑在下文的研究方案部分有具体阐述。

1. 目标人群队列

目标人群队列根据临床所关心的问题而定，具体以数据体现，即目标人群从研究的治疗开始到观察期结束所形

成的纵向观测数据。目标人群队列的具体定义应基于研究目的、入排标准（包括本研究用治疗的初治者（本指导原则在实操上定义为：纳入研究队列之前在充分的洗脱期内未使用研究用治疗的病例）或非初治者）、数据来源和数据治理/管理计划综合考虑。鉴于数据来源的多样性，需充分评估研究人群的代表性及研究结论的外推性。目标人群所收集的重要变量包括治疗（含研究队列和对照队列）、基线、协变量（如基线协变量、时依变量）和结局变量等。观察性研究的样本量应在充分考虑混杂因素、缺失数据等因素的基础上满足统计假设的要求，通常不设上限，特别是回顾性研究。队列起始时间、观察期/随访期的长短和观测时间点/访视点的确定应符合所研究疾病的特征、临床实践和临床评价要求。

2. 因果推断

观察性研究由于变量间因果关系的不确定性和复杂性使得因果推断具有挑战。不同分析模型的选择往往会导致分析结果不同，因此，为了避免结果驱动的偏倚，需要在设计阶段明确主分析将要采用的分析数据集、分析模型及其相对应的统计假设。为使研究结果更为准确和稳健，应考虑混杂偏倚、选择偏倚、信息偏倚等重要偏倚识别及控制方法，以及缺失数据的处理策略及其基于的假设；还应

针对可能影响研究结果的各种因素，如模型假设背离或各类潜在偏倚来源，充分考虑敏感性分析及定量偏倚分析计划和策略。

3. 质量控制

质量控制的主要目的是保证获得高质量的分析数据。一方面，需要事先制定数据治理计划（针对历史数据）或数据管理计划（针对前瞻性收集数据），保证所产生的数据能够满足适用性要求（参见《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》）；另一方面，应制定具体措施保障观测变量值的准确性，例如在保障测量工具、度量单位和评价方法的一致性方面的具体措施。

（二）实用临床试验设计

实用临床试验(pragmatic clinical trial, PCT)又称实操临床试验或实效临床试验，是指尽可能接近真实世界临床实践的临床试验，是介于传统的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）和观察性研究之间的一种研究类型，属于干预性研究。与 RCT 不同的是：PCT 的干预既可以是标准的，也可以是非标准的；既可以采用随机分组方式，也可以自然选择入组；受试病例的入选标准可以相对较宽泛；对干预结局的评价不局限于临床有效性和安全性；PCT 更多地使用临床终点，而很少使用传统 RCT 中可能使用的

替代终点；可以同时考虑多个治疗组，以反映临床实践中不同的标准治疗，或设置多个剂量组达到剂量探索目的；一般不设安慰剂对照；如果因难以实施而不采用盲法，应考虑如何估计和控制由此产生的偏倚；数据的收集通常依赖于患者日常诊疗记录，但也可以设置固定的随访时间点，其时间窗通常较 RCT 更宽。与观察性研究不同的是，PCT 是干预性研究，尽管其干预的设计具有相当的灵活性。

PCT 设计应重点考虑以下因素：①收集到的数据是否适用于支持产生真实世界证据；②治疗领域和干预措施等是否符合各种形式的常规临床实践；③是否具有足够的可以用于评价的病例数（特别是临床结局罕见的情况）；④参与 PCT 的各试验中心甚至不同的数据库之间对终点的评价和报告方法是否一致；⑤是否采用随机化方法控制偏倚；⑥当盲法不可行时，应考虑非盲对结局变量，特别是患者报告的结局，可能产生的影响，可使用不受治疗分组影响的客观终点（如中风、死亡等），以减少非盲可能带来的偏倚；⑦分析方法的考虑可参照观察性研究的分析方法。

对于实用随机临床试验，还需要特别阐明治疗策略的选择（如单次治疗策略或持续治疗策略）和有效性的主分析所基于的数据集。由于 P-RCT 在随机化之后出现的治疗策略更改、剂量改变、停药、转组、数据缺失等情况较 RCT 更

为普遍，因此，相较于RCT通常基于ITT/mITT（调整ITT）进行主分析，P-RCT则需要考虑基于符合方案数据集是否更为合理的问题，或者考虑更加合适的数据集定义，并在样本量计算时予以充分考虑。

（三）单臂研究设计

采用单臂研究首先要考虑的问题是其前提条件是否充分，例如，采用RCT难以实施或具有重大伦理风险，属于危及生命、复发难治、无药可治或甚为罕见的疾病。单臂研究组如果是干预性的，为单臂试验；如果是非干预性的，为单臂观察性研究。无论是干预或非干预的，单臂研究设计通常应设置外部对照，外部对照采用的形式有基于疾病自然史队列数据或其他外部数据的历史对照或平行对照，或者目标值对照。为了减少偏倚，采用外部对照需考虑其目标人群特征（人口学、基线水平和临床特征等）、诊断和治疗标准、伴随治疗、结局的测量和评价标准等对结局（预后）有潜在影响的各种因素与研究组是否足够相似，以保证与研究组有较好的可比性。此外，单臂研究设计至少还应考虑以下内容。

1. 研究组设置

研究组的设置主要分干预性和非干预性，前者更为常用。对于干预性设计，研究组需要定义标准干预，且在研究实

施过程中严格执行所规定的干预措施；对于非干预性设计，研究的治疗通常没有统一标准，且在治疗过程中患者可能会同时接受其它治疗，使得治疗模式较为复杂多样，对此可通过设置合理的入选和排除标准来定义较明确的目标治疗。

2. 对照设置

（1） 历史对照

以既往获得的疾病自然史队列或其它外部真实世界数据作为对照，应考虑人群异质性及不同历史时期对疾病的定义、诊断、分类、自然史和可用的治疗手段等对疗效可比性和一致性的影响。

（2） 平行外部对照

收集与研究组同期的疾病自然史队列或其它外部真实世界数据作为对照。

（3） 目标值对照

目标值的确定应有充分依据，优先依次考虑国家标准、行业标准和专家共识，否则，需要根据已有的相关信息，包括但不限于公开发表的文献、研究报告、相关研究的原始数据等，通过综合分析确定目标值。

（4） 混合对照

将既往及研究同期获得的外部数据混合在一起形成对照臂。这些外部数据可以是日常的病例记录，也可以是讨

去开展不同的临床研究（观察性或干预性的）所获得的数据。研究开始前需评估外部数据的适用性、代表性和预先设定不同部分数据合成时的权重系数，建议预先设置敏感性分析评估混杂因素、不同权重系数等对研究结论的影响。

3. 其它考虑

采用外部对照的单臂研究由于混杂因素、人群异质性和各种可能偏倚的影响，因果推断结论具有较大的不确定性。为克服或减少这些局限，除上述考虑外，还应注意：

- ①主要终点采用客观指标，如肿瘤临床研究的客观缓解；
- ②明确并严格把握入组人群的入排标准及筛选过程；
- ③要确保所采集的数据符合真实世界数据的适用性要求；
- ④较之于历史对照，更鼓励采用平行外部对照；
- ⑤事先恰当地定义主分析的统计分析方法，如合理利用多因素模型、倾向评分方法，虚拟对照方法、工具变量方法等；
- ⑥若对照组选择或主分析模型采用基于匹配的方法，应在方案中事先明确匹配标准；
- ⑦要充分使用敏感性分析和偏倚的定量分析来考察未知或未测量的混杂因素、效应异质性、模型假设不成立以及其它各种可能偏倚对分析结果的影响。

三、真实世界研究方案的主体框架

不同设计类型的真实世界研究方案的主体框架基本相同，个别不同之处将在主体框架下相应内容中分别阐述。

以下是真实世界研究方案的建议框架，但并不排除个别研究项目的某些特殊考虑。

（一）方案摘要

以表格形式摘录研究方案的主要内容，突出重点，力求简洁。主要内容包括：标题、研究背景、研究目的、研究假设、整体设计、研究人群（含诊断标准、入选标准、排除标准、剔除标准等）、治疗或干预（定义研究组和对照组）、研究终点、基线变量与重要协变量、安全性指标、观察期与观测时间点、数据来源、数据治理或数据管理、样本量及其确定依据、统计分析、偏倚控制等。

（二）研究背景

简要介绍研究背景，包括国内外研究的现状和意义，本研究的前期基础等。应充分论述选择真实世界研究路径的主要依据（如其它研究类型的不可行性和伦理风险等），以及本研究的定位，例如用于注册的关键支持证据、辅助支持证据、或基于探索目的的研究等。

（三）研究目的

根据目标人群、治疗（含对照）和结局，简要阐述研究目的，即本研究计划回答的临床科学问题，明确主要目的和次要目的（如果有），也可包括探索性目的。

（四）研究假设

根据研究目的提出研究假设。

（五）整体设计

简述研究的整体设计，包括多中心或单中心、观察性或干预性、单臂或双臂/多臂等要素。若是观察性研究，应说明是回顾性的还是前瞻性的，或回顾前瞻性的。

干预性研究应说明是否采用随机化分配，如果采用，应详细说明具体的随机化分配方法及实施过程；是否采用盲法，如果采用盲法（单盲或双盲），应说明具体实施办法；如果采用开放设计，需说明终点事件是否采用盲评，若采用盲评，如何实施。

单臂研究应说明研究组是干预性还是观察性的，以及采用何种形式的外部对照。

（六）研究人群

1. 诊断标准

如果所研究的疾病有不同诊断标准，应该说明本研究所采用的诊断标准及其出处，并给出所采用诊断标准的具体内容，若内容较多可以在附件中呈现。还应标明疾病代码（如 ICD9/ICD10 等）。

2. 入选/排除标准

入排标准的制定应能代表研究的目标人群。一般而言，

观察性研究的入排标准较干预性研究宽松。应注意入排标准可能导致的恒定时间偏倚或选择偏倚，必要时对重要的入排标准做出解释，并评估其对分析结果的影响。

（七）治疗或干预

本指导原则中，关于采用研究药物或治疗策略的人群队列，对于观察性研究，称之为“治疗组”或“治疗队列”；对于干预性研究（如 PCT），称之为“试验组”。关于采用非研究药物或治疗策略的人群队列，称之为“对照组”或“对照队列”。

1. 治疗组/试验组

对于治疗组的定义，应阐明具体治疗方法，如药物治疗的剂量、频次、给药途径、疗程等，以及药物的商品名和生产厂家；如果是物理治疗（如放疗或激光治疗），应给出具体的治疗参数。观察性研究中治疗策略和治疗模式由临床实践所决定，因此具有多样性，在数据收集、因果推断和结果解释时应予以考虑。

对于试验组的定义，与观察性研究不同的是，治疗方法通常应固定下来，形成相对标准的治疗策略。

2. 对照组

真实世界研究通常选择阳性对照或标准治疗对照，阳性对照应是目前或数据采集的起止期（如回顾性研究）临

床实践中公认的疗效明确的治疗方法或治疗策略。对照组应像治疗组或试验组一样描述具体的治疗方法或策略。

除单臂研究的历史对照外，观察性研究对照的选择应与治疗组同时期。对于回顾性研究，为了避免病例选择偏倚，原则上应选择研究所定义的数据采集的起止期内所有的治疗组和对照组的病例，或者采用严格的随机抽样方法选择病例（例如因为已有数据量太大而无法承受治理和分析全部数据的情况）。对于前瞻性研究，对照组的选择标准，特别是与治疗组的匹配方法，应明确定义。

干预性研究对照组的选择与 RCT 类似。

单臂研究对照的选择见上述第三章的“（三）单臂研究设计”中的“对照设置”一节。

3. 伴随治疗

真实世界研究中，伴随治疗的情况较为常见，应在方案中尽可能地阐述清楚可能出现的伴随治疗，对于未能预见的伴随治疗，也需要在分析过程中予以充分考虑。

（八）研究终点

1. 有效性终点

应定义主要终点和次要终点，如必要还需定义关键次要终点。有效性终点应完整定义，包括终点的名称、观测的时间点或时间段、测量方法与工具、计算方法、评价方

法等。必要时，可设置独立第三方终点事件判定委员会，并描述实施办法，例如所执行的标准操作程序（SOP）。应注意，真实世界研究的主要终点通常不采用替代终点，如采用需充分说明理由。

2. 安全性终点

根据研究目的，安全性终点可以是主要终点、（关键）次要终点、或者探索性终点。除了明确定义终点事件外，还应考虑对终点事件的编码（如用 MedDRA 编码）、分级（如用 CTCAE 对安全性事件的严重程度分级）、发生时间、发生频率（如反复多次发生，如何计算发生率）等加以说明。需要指出的是，与有效性终点不同，安全性终点在大多数情况下无法预先确定具体终点事件及其发生的时间和严重程度，因此其不确定性给统计分析和结果的解释带来挑战，具体考虑可参照相关临床试验指南。

3. 探索性终点（如果有）

研究如有需要，也可以设置某个/些探索性终点，例如药物经济学终点等。

（九）基线变量及重要协变量

研究方案中应明确基线变量和重要的协变量，以及它们的度量单位和观测时间。这些变量的确定依据主要来自对目标研究人群现有的研究成果，例如指南、专家共识、

公开发表的文献、会议报告等提及的影响疗效的变量/因素，也有来自项目组专家的认识。重要协变量的确定应具备合理性，可结合各因素间的因果路径图确定，并综合考虑前期数据评估结果。在已确定的重要协变量中，建议在方案中明确协变量的属性，如效应修正因素、危险因素、混杂因素（包括时依混杂因素）、中间变量、碰撞变量、工具变量等。

（十）观察期/随访期与观测/随访时间点

应明确研究的观察期或随访期，以及观测对象的观测或随访的起始时间、时间间隔和时间点，合理定义窗口期。

（十一）数据治理/数据管理计划

在真实世界研究中，应准确理解数据治理和数据管理的概念。对于既往数据，无论是病历记录的原始数据，还是开展不同临床研究所获得的数据，都应经过统一的数据治理使其满足分析的要求。对于前瞻性收集的数据，应通过严格和规范的数据管理，为研究提供高质量的用于分析的数据。数据治理计划通常应与研究方案同步完成。

应明确研究数据来源，包括所来自的研究中心、收集数据的起止时间、数据存储的系统和记录形式。如果是来源于既往的研究，应描述原始数据的记录和存储形式，以保证研究数据可追溯。

数据治理和数据安全的具体要求可参见《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》。

（十二）偏倚考虑

偏倚是真实世界研究特别需要考虑的问题，在方案中应充分考虑各种潜在偏倚及其影响，并制定控制偏倚的有效措施。常见的偏倚包括：因测量、数据收集或评价方法的不准确或不一致导致的信息偏倚，因选择性地入选和/或排除数据或失访、退出、剔除、记录缺失等导致的选择偏倚，因人群变化、治疗变化、研究背景变化等原因导致的疗效异质性，因分析中未能充分控制混杂因素导致的混杂偏倚，因未事先确定主分析方法而选择采用不同分析方法中最有利的结果导致的结果驱动等偏倚。此外，不同的研究中还可能发生其它具体的信息偏倚，例如，在记录生存时间时可能产生的恒定时间偏倚或领先时间/起点时间偏倚，基于文献的 meta 分析可能存在的发表偏倚，回顾性研究中回忆以往事件可能产生的回忆偏倚，因入选非初治病例而产生的幸存者偏倚等。

（十三）统计分析计划

为了避免结果驱动偏倚和保证研究过程的透明性，真实世界研究特别强调，至少主分析计划应该与研究方案同步确定，这与 RCT 中规定统计分析计划可以在数据库锁定

之前完成有很大不同。如果主分析计划篇幅较大，可以附件形式呈现。独立的主分析计划除了摘录方案中的一些关键要素外，如研究目的、目标人群、终点指标及其定义等，在统计分析方面至少应该包含以下内容。

1. 样本量估计

临床试验的样本量估计通常要考虑的因素有：研究类型、比较类型（优效性或非劣效性）、统计分析方法、结局变量预期的效应量或参数、统计分布、检验水准、单双侧检验、检验效能、分配比例、多重性、脱落剔除率、依从性等。真实世界研究应采用主分析所对应的样本量估计方法，在估计时，除了需要考虑上述因素外，还需考虑混杂因素等的调整对样本量的影响。

需注意，对于采用外部对照组的单臂试验研究，对照组的样本量通常应不少于治疗组的样本量，或可以数倍于治疗组。另外，观察性研究（特别是回顾性研究）的数据缺失率较高，设计时应留有充分余地。

2. 数据集定义

真实世界研究的数据来源及其质量有很大差异，而且不同分析回答的问题各异，应根据不同的分析定义不同的数据集，如有效性数据集和安全性数据集。如果涉及随机分配，应基于随机分组定义数据集。如果分析的目标人群

是数据集的一个子集，应将子集标记为对应的目标人群。

3. 缺失数据处理

真实世界研究中，数据缺失较为普遍，甚至缺失比例较大。在数据治理及数据管理过程中，应尽可能追踪捕捉遗漏的记录，使数据质量有所改善。尽管如此，主分析或敏感性分析中仍面临缺失数据的处理问题，在主分析计划中和敏感性分析计划中（如适用）应阐述缺失数据的处理方法，并说明其理由。

4. 描述性分析

描述性分析能够刻画变量（特别是基线变量）的主要特征。所有指标/变量，包括终点变量，均应进行描述性分析，所采用的描述统计量应根据变量的分布特征合理选择。

5. 异质性分析

应事先考虑可能的异质性因素，如研究中心、年龄、性别、病情程度等，为亚组分析或分层分析打好基础。同时阐述异质性的评估方法，如采用何种分析模型；以及异质性的判断标准，例如以 0.10 的检验水准判断分组与潜在异质性因素是否存在交互作用，但应注意异质性判断标准的确定应结合研究目的和临床意义综合考虑。

6. 主分析

主分析围绕主要终点进行统计分析，是研究结论的最主要依据，应给予详尽和严谨的阐述，包括但不限于：统

计假设；非调整分析和调整分析所采用的模型及其所基于的假设；拟纳入调整分析的协变量的初步考虑以及明确在分析过程中根据观测数据筛选各类变量的明确规则，包括混杂因素/时依混杂因素、风险因子、中间变量和潜在异质性因素的识别；如果采用倾向性评分匹配方法，应定义匹配比例、匹配方法及其具体参数设置（如卡钳值），以及匹配的均衡性验证方法；对于生存结局的分析需考虑是否存在竞争风险问题。此外应对模型假设进行必要的验证，如非线性关系、非等比例风险等。需要指出，即使 PCT 设计中采用随机分配策略，其主分析对协变量的考虑仍建议与观察性研究相同，因为在研究的实施过程中，PCT（特别是群随机设计）对基线均衡性的控制远不如 RCT 严格。有关因果推断的具体方法可参阅《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》的附录部分和其它相关专业文献。

7. 亚组分析

应根据现有的研究结论和认知、可能的异质性因素等明确定义需要进行亚组分析的因素，此外也可考虑主要协变量中与分组变量交互显著的因素进行亚组分析。有关亚组分析的具体方法可参阅《药物临床试验亚组分析指导原则（试行）》。

8. 敏感性分析

由于真实世界研究中因果推断结论具有不确定性，因此结论的稳健性尤其重要，充分的敏感性分析有助于判断结论的稳健性。敏感性分析应根据不同的假设情景展开，这些情景包括但不限于：缺失数据的不同处理机制；不同的数据集定义；不同的分析方法；模型中不同的协变量组合；未知或不可测的混杂因素影响等。

9. 定量偏倚分析

偏倚对研究结论的影响是因果推断中需要特别考虑的。鼓励对于各种可能的偏倚，明确判断其是否存在，或设置相关偏倚参数值或分布的方法，并基于偏倚的定量分析考察其对结果的影响，例如，根据剔除标准，分别对剔除病例的数据集和不剔除病例的数据集进行分析，比较其结果的差异以判断是否存在选择偏倚；根据混合型研究中内部数据与外部数据间的疗效差异，判断是否存在效应异质性偏倚，并根据结果设置异质性偏倚参数分布进行校正分析。偏倚参数的分布反映偏倚的大小和不确定性，利用临界点分析考察各种可能偏倚的影响也可视为定量偏倚分析的一种方法。另外，敏感性分析与定量偏倚分析亦可合并描述。

10. 安全性分析

真实世界研究，特别是回顾性研究，对安全性事件的

主动监测存在较明显的不足，可能需要提供某些外部证据以弥补其不足，例如研究药物在其它研究中的安全性信息和不良反应监测系统报告的信息。如果研究假设要回答研究药物比对照药物具有更好的安全性，还应提供充分的对照药物的安全性信息。对于主要研究目的是回答安全性问题的情况，可参阅相关指导原则或文献。

需要指出，上述与研究方案同步的主分析计划主要是呈现事先确定的将要做的各种分析以及这些分析的假设和条件，而与分析对应的结果的具体输出形式（统计图表）可以在正式的数据分析之前确定。

（十四）质量控制

一般而言，真实世界研究的质量控制的目标与 RCT 类似，但需要特别关注数据治理过程的质量控制，具体可参见《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》。

（十五）伦理

真实世界研究的伦理要求可参照国家卫生健康委员会《涉及人的生物医学伦理审查办法》等管理要求执行，回顾性观察性研究经伦理委员会审查批准后可采用泛知情同意等形式。

（十六）注册登记

应描述本研究在公共网站注册登记的情况。

（十七）方案修订

在真实世界研究的实施过程中，如果更改数据治理计划或统计分析计划中的主分析计划，属于方案的实质性变更，需将修订方案与药审中心充分沟通以达成一致。

（十八）组织实施

可参照一般的临床研究方案，并根据实施项目的特点，制定实施计划。

四、真实世界研究设计的其它考虑

（一）真实世界研究路径的可行性

在进行研究设计前，应首先对采用真实世界研究路径的可行性进行评估，包括但不限于以下考虑：①传统 RCT 是否不可行；②是否有比 RCT 更好或可替代的研究路径；③真实世界数据是否足以支持将要开展的研究。无论是数据的质量还是数量（样本量）应均能支持统计分析并产生真实世界证据；④该项真实世界研究在药物研发中的定位，明确该研究所形成的证据在整个证据链中的作用。

（二）目标人群的代表性

观察性研究中目标人群的代表性非常重要，确定研究人群的理想方法是采用严格的随机抽样。然而，由于临床

研究的实际情况，研究人群通常采用的是便利抽样的方法确定的，因此，应充分评估研究人群与目标人群的特征是否存在异质性，及其对研究结论外推性（即外部效度）的潜在影响。

（三）混合型研究设计

本指导原则中，混合型研究是指同时基于真实世界数据和真实世界数据外的研究数据的研究。含有实用元素的随机对照试验和利用真实世界数据混合形成研究臂和/或对照臂（以下简称混合臂）而开展的研究是其中较为典型的应用。

混合臂研究设计的关键是将内部数据与外部数据的合并应基于合理的统计模型和方法，以保证内部人群与外部人群特征相一致为原则，将外部数据根据个体水平或整体水平、匹配或赋权等方式与内部数据进行融合，并尽可能进行充分的敏感性分析和定量偏倚分析。若采用基于贝叶斯理论的方法，还应配合充分的针对先验分布和其它相关参数设置的模拟分析。由于内外部人群特征重叠程度及效应一致性程度都会影响外部数据所能够提供的有效样本量，因此，混合臂研究估算所需样本量时应确保当前试验纳入足够数量的受试者，使分析结果达到稳健和可靠。

（四）估计目标

ICH E9 (R1) 将临床试验中构建估计目标归纳为五个重要属性，即目标人群、治疗、终点、伴发事件和汇总统计量。真实世界研究中，如何构建估计目标目前仍处于探索阶段，但与传统的RCT相比，还需考虑一些更复杂的问题，例如，研究人群的异质性、治疗方法的灵活性、伴发事件的多样性、终点选择的特殊性、敏感性分析的复杂性等。现阶段，本指南对真实世界研究中围绕估计目标的主线进行设计并无特定要求，但也鼓励真实世界研究设计中积极探索估计目标实施的可行性。以下是真实世界研究设计中估计目标需要特别考虑的问题。

1. 研究人群的异质性

由于真实世界研究中的入选标准较为宽松，且不采用随机化或不能严格按照随机分配方案实施，故人群异质性是普遍存在的，其来源除了人口学特征、临床特征、地域和研究中心等外，还可能包括不愿意参加 RCT 的患者或 RCT 中代表性不足的患者群体（例如少数民族、老年人和居住在偏远地区的人）。因此，在疗效估计中应考虑所适用的目标人群。

2. 治疗方法的灵活性

真实世界研究中，对患者的治疗策略通常有较多的选择，如不同的治疗剂量、合并治疗、疗程等。患者的治疗

依从性以及治疗选择的偏好等，都是定义治疗时需要考虑的。

3. 伴发事件的多样性

真实世界研究中，除了需要考虑RCT中常见的因安全性、不耐受性、缺乏疗效等引起的伴发事件和终点伴发事件（如死亡）外，还应考虑因患者行为因素（如患者对治疗的偏好、治疗的便捷性、医患关系等）和非行为因素（如医保政策的调整影响现在接受的治疗药物、健康状况改善等）导致治疗中断的伴发事件，它们对疗效的影响是不同的。

4. 研究终点选择的特殊性

真实世界研究一般选择临床终点而非替代终点，最好选择单一测量、易观测的临床结果（例如死亡或住院）；复合临床终点的使用应确保构成复合事件的每一组成部分能够获得有效记录，否则要慎重考虑其可行性，例如使用量表工具时，某一维度或条目记录的严重缺失，可能导致整个量表的评价结果失效。

5. 敏感性分析的复杂性

真实世界研究由于需要控制混杂和偏倚而使得因果推断具有复杂性，同时为使估计量更为准确和可靠（稳健），也对敏感性分析提出了更高的要求。

此外，真实世界研究中还有许多面临挑战的问题，如

数据融合问题，观察性研究中个体生存时间记录的区间删失等，有待深入研究和探索。

（五）模仿目标临床试验

模仿目标临床试验是一种真实世界研究方法，即基于现有的真实世界数据，模仿一个良好的 RCT 设计（明确的入排标准、治疗策略、治疗分配方法、随访期限和时间点、终点事件评价和统计分析计划等），产生一个真实世界研究的子集，通过因果推断得出研究结论。该法有助于思考、识别和避免不必要的偏倚，如恒定时间偏倚、非初治者偏倚等，并提供合理的方法来阐明在观察性研究中可能需要做出的权衡。模仿目标临床试验要考虑使用的场景，该法的前提是需要拥有非常大样本量的适用真实世界数据，并且具有较高的 RCT 的仿真度，目前在应用方面有待获得共识，但不失为一种值得探索的方法。

五、与药审中心的沟通

就真实世界研究相关技术问题与药审中心的沟通交流可参照《真实世界证据支持药物注册申请的沟通交流指导原则（试行）》。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则 (试行). 2020.
- [2] 国家药品监督管理局. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则 (试行). 2021.
- [3] 国家药品监督管理局. 真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则 (试行). 2020.
- [4] 国家药品监督管理局. 基于人用经验的中药复方制剂新药临床研究指导原则 (试行). 2022.
- [5] 国家药品监督管理局. 罕见疾病药物临床研究技术指导原则 (试行). 2022.
- [6] 国家药品监督管理局. 罕见疾病药物临床研究统计学指导原则 (试行). 2022.
- [7] 国家药品监督管理局. 单臂试验支持上市的抗肿瘤药上市许可申请前临床方面沟通交流技术指导原则 (试行). 2020.
- [8] 国家药品监督管理局. 单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则 (试行). 2020.
- [9] 国家药品监督管理局. 药物临床试验亚组分析指导原则 (试行). 2020.
- [10] Duke Margolis Center for Health Policy. A frame work for regulatory use of real-world evidence. 2017.
- [11] Boslaugh S . Encyclopedia of epidemiology. [M] SAGE Publications. 2008.
- [12] Chen EY, Raghunathan V, Prasad V. An overview of cancer drugs approved by the us food and drug administration based on the surrogate end point of response rate[J]. JAMA Intern Med .2019;179(7):915-921
- [13] Hernán MA, Robins JM. Per-protocol analyses of pragmatic trials[J]. N Engl J Med, 2017, 377(14): 1391-1398.
- [14] Hernán MA, Robins JM. Causal Inference[M]. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC 2019.
- [15] ICH E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2000
- [16] James S. Importance of post-approval real-word evidence[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2018; 4(1):10-11.
- [17] Last JM. A Dictionary of Epidemiology[M]. 4th Edit. Oxford University Press. 2001.
- [18] Lash TL, Fox MP, Fink AK. Applying quantitative bias analysis to epidemiologic data[M]. Springer Science & Business Media, 2011.
- [19] Lash TL, Fox MP, MacLehose RF, et al. Good practices for quantitative bias analysis[J], Int. J. Epidemiol., 2014, 43(6): 1969–1985.

- [20] Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: What are pragmatic trials?[J]. BMJ, 1998, 316(7127): 285.
- [21] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence—what is it and what can it tell us[J]. N Engl J Med, 2016, 375(23): 2293-2297.
- [22] Strayhorn JM. Virtual controls as an alternative to randomized controlled trials for assessing efficacy of interventions [J]. BMC Med. Res. Methodol. 2021; 21(3): 1-14.
- [23] Sugarman J, Califf RM. Ethics and regulatory complexities for pragmatic clinical trials[J]. JAMA, 2014, 311(23): 2381-2382.
- [24] US FDA. Framework for FDA’s real-world evidence program. December 2018. 2019.
- [25] US FDA. FDA Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products. 2022.
- [26] Velentgas P, Dreyer NA, Nourjah P, et al. Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User's Guide. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2013.
- [27] Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)statement: guidelines for reporting observational studies[J]. Ann. Intern. Med. 2007, 147(8): 573-577.

附录 1 名词解释

1. 初治者 (New User) : 纳入研究队列之前在充分的洗脱期内未使用研究用治疗的病例。

2. 单臂临床研究 (Single-arm/One-arm Study) : 一种只设置试验组或治疗组的非随机临床研究, 通常采用外部对照, 如历史对照、平行对照或目标值对照等。

3. 定量偏倚分析 (Quantitative Bias Analysis, QBA) : 可用于评估研究结果对各种可能的系统误差来源 (如错误分类、不受控制的混杂和选择偏倚等) 敏感性的一类方法, 可基于设置的各类偏倚大小及其分布考察各类偏倚对效应估计结果的影响方向和程度, 亦可用于提供进一步校正各种可能偏倚后的分析结果。

4. 估计目标 (Estimand) : 对治疗效应的精确描述, 反映了针对临床试验目的提出的临床问题。它在群体水平上汇总比较相同患者在不同治疗条件下的结局。

5. 观察性研究 (Observational Study) : 又称非干预性研究, 根据特定研究问题, 不施加主动干预的、以目标人群为对象的、探索治疗与结局因果关系的研究。

6. 回顾性观察性研究 (Retrospective Observational Study) : 在研究开始时确定目标人群、并根据历史数据 (研究开始前生成的数据) 开展的观察性研究。

7. 模仿目标临床试验 (Target Trial Emulation) : 是一种

真实世界研究方法，即基于现有的真实世界数据，模仿一个良好的 RCT 设计，产生一个真实世界研究的子集，通过因果推断得出研究结论。

8. 偏倚 (Bias)：任何在研究设计、数据收集、分析、结果解释、报告中系统性地导致估计量偏离真值的倾向。

9. 前瞻性观察性研究 (Prospective Observational Study)：在研究开始时确定目标人群、并在研究开始前确定将要收集的治疗和结局数据的观察性研究。

10. 实用临床试验 (Pragmatic Clinical Trial/Pragmatic Trial, PCT)：又称实操/实效临床试验，指尽可能接近临床真实世界环境的临床试验，是介于RCT和观察性研究之间的一种研究类型。

11. 数据治理 (Data Curation)：指针对特定临床研究问题，为适用于统计分析而对原始数据所进行的治理，其内容至少包括数据采集（可包含多个数据源）、数据安全性处理、数据清洗（逻辑判断及异常数据处理、数据完整性处理等）、数据导入和结构化（通用数据模型、归一化、自然语言处理、医学编码、衍生点位等）、数据传输等若干环节。

12. 外部对照 (External Control)：在临床试验中，以研究对象以外的数据为对照，以评价所研究的治疗或干预

效果。外部对照可以是历史数据，也可以是平行观测所获得的数据，还可以是目标值。

13. 虚拟对照方法（Method of Virtual Control）：基于反事实论证思路，首先根据单臂设计所考虑的重要变量，利用现有真实世界数据建立不用试验药物的预后预测模型；然后将单臂试验所获得的协变量数据代入预测模型，计算得到假设不用试验药物的预后预测结果作为对照（虚拟对照）；最后将试验药物实际观测到的结果与虚拟对照进行比较，从而做出是否有效的推断。

14. 因果推断（Causal Inference）：基于真实世界数据，刻画干预或治疗与临床结局或健康结局的因果关系路径，充分考虑各种协变量和已测或未测混杂因素的影响，并控制可能的偏倚，采用恰当的统计模型和分析方法，做出干预或治疗与临床结局或健康结局的因果关系的推断结论。

15. 真实世界数据（Real-World Data, RWD）：来源于日常所收集的各种与患者健康状况和/或诊疗及保健有关的数据。并非所有的真实世界数据经分析后都能成为真实世界证据，只有满足适用性的真实世界数据才有可能产生真实世界证据。

16. 真实世界研究（Real-World Research/Study, RWR/RWS）：指针对预设的临床问题，在真实世界环境下收集与研究对象健康状况和/或诊疗及保健有关的数据（真

实世界数据）或基于这些数据衍生的汇总数据，通过分析，获得药物的使用情况及潜在获益-风险的临床证据（真实世界证据）的研究过程。

17. 真实世界证据（Real-World Evidence, RWE）：指通过对适用的真实世界数据进行恰当和充分的分析所获得的关于药物的使用情况和潜在获益-风险的临床证据。

18. 中间变量（Intermediate Variable）：指处于因果关系链中间、既受药物治疗影响、同时又影响结局的变量，或与结局有关联的变量；前者又称中介变量（mediator）。

19. 主分析（Primary Analysis）：指针对主要终点采用的统计分析方法。

20. 主分析计划（Primary Analysis Plan）：指针对主要终点采用的统计分析方法以及相应的增加结果稳健性的敏感性分析计划。在真实世界研究中，特别强调主分析计划应在研究方案中事先确定下来，如果在研究过程中修订主分析计划，属于方案的重大调整。

附录 2 中英文词汇对照

中英文词汇对照表

中文	英文
标准操作程序	Standard Operation Procedure, SOP
病例对照研究	Case-control Study
初治者	New User
定量偏倚分析	Quantitative Bias Analysis, QBA
队列研究	Cohort Study
发表偏倚	Publication Bias
工具变量	Instrumental Variable
估计目标	Estimand
观察性研究	Observational Study
恒定时间偏倚	Immortal-time Bias
横断面研究	Cross-sectional Study
患者报告结局	Patient Reported Outcome, PRO
回顾性研究	Retrospective Study
回忆偏倚	Recall Bias
混杂因素	Confounder
可追溯性	Traceability
每个协变量阳性事件数	Events per Variable, EPV
碰撞变量	Collider Variable
领先时间偏倚	Lead-time Bias

中文	英文
模仿目标临床试验	Target Trial Emulation
目标临床试验	Target Trial
起点时间偏倚	Zero-time Shift Bias
前瞻性研究	Prospective Study
倾向评分	Propensity Scores, PS
时依变量	Time-varying Variable
实用临床试验	Pragmatic Clinical Trial, PCT
数据管理	Data Management
数据治理	Data Curation
实用随机临床试验	Pragmatic Randomized Clinical Trial, P-RCT
统计分析计划	Statistical Analysis Plan, SAP
幸存者偏倚	Survivor Bias
虚拟对照	Virtual Control
衍生变量	Derived Variable
因果推断	Causal Inference
真实世界数据	Real World Data, RWD
真实世界研究	Real World Research/Study, RWR/RWS
真实世界证据	Real World Evidence, RWE
中间变量	Intermediate Variable
主分析	Primary Analysis
主分析计划	Primary Analysis Plan

真实世界证据支持药物注册申请的 沟通交流指导原则（试行）

2023 年 02 月

真实世界证据支持药物注册申请的沟通交流

指导原则（试行）

一、概述

根据《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》，利用真实世界证据支持药品注册，需要与药品审评机构进行充分的沟通交流，以确保双方对使用真实世界证据以及开展真实世界研究等方面达成共识。

本指导原则在《药品注册管理办法》、《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》基础上，明确了使用真实世界证据支持注册申请时，沟通交流要讨论的核心问题、会议资料要求等，为申办者在关键时间节点开展沟通交流提供建议，以提升药物临床研发效率。

本指导原则适用于将真实世界证据作为有效性和/或安全性评价的关键证据来支持药物注册申请时的沟通交流，具体流程按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》进行管理实施。

二、沟通交流会议讨论的核心问题

（一）真实世界研究路径的必要性和可行性

与审评机构进行沟通交流前，申办者需明确所研究药物的整体临床研发策略，以及选择真实世界研究路径的必要性。

申办者首先应明确需要回答的临床问题，其次需要考虑使用真实世界证据是否能够回答面对的临床问题，应从科学、监管、伦理和可操作性方面进行评估。基于拟开展的真实世界研究目的及定位，申办者在沟通交流时需对背景信息（如疾病背景、临床需求等）和开展真实世界研究路径的必要性进行阐述。使用真实世界证据支持药物监管决策的具体情形详见《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》。

申办者还应对开展真实世界研究的合理性和可行性进行探讨，包括对目标人群代表性、疗效评价涉及的重要因素、数据获取及其治理/管理、伦理、合规等方面进行评估，判断其是否满足研究目的并支持监管决策。

（二）研究方案的关键要素

对于拟开展的真实世界研究，应事先在研究方案中明确阐述具体的研究目的、设计类型、人群选择、样本量估计等。此外，还应包括对真实世界数据源的描述。在研究实施前的沟通交流，申办者至少应提供真实世界研究方案摘要，包括但不限于以下关键要素：目标人群及入组排除标准、有效性和安全性终点选择、对照组设置、样本量确定、可能的偏倚及控制、主要统计分析方法、敏感性分析、产生证据过程的透明性。针对方案关键要素中具体问题提出沟通交流的，为提高沟通效率，应就问题附上申办者意见及相应依据。有关

对方案的具体要求参见《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则（试行）》。

（三）真实世界数据的适用性

申办者应对真实世界数据来源和质量进行阐述，并基于其研究目的和所选择的设计类型对源数据或经治理数据进行初步适用性评价的相关情况进行说明。申办者应制订并递交真实世界数据治理计划书。具体技术要求参见《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》。

（四）真实世界研究的透明性

申办者应阐述对真实世界研究透明性的考虑，包括真实世界数据收集与治理/管理的全过程如何保证透明、清晰，是否具有可追溯性，尤其是暴露/治疗、关键协变量以及结局变量等应能追溯到源数据。数据治理计划和主分析计划应与研究方案同步制修订。

申办者与审评机构的及时沟通交流、研究方案关键信息公开等措施有助于增加研究的透明性。

三、沟通交流资料要求

（一）研究实施前

申办者根据临床研发策略，计划将真实世界研究作为关键证据支持药品注册，应主动与审评机构就研究计划和方案等开展沟通交流。申办者可提出拟讨论的技术问题，准备资

料至少包括整体临床研发路径、研究背景、研究必要性、可行性评估、研究方案摘要、初步的数据适用性评估等。

在沟通交流完成后，申办者应基于会议讨论结果递交修订后的完整的方案、真实世界数据治理/管理计划书和主分析计划。其中，主分析计划可以在方案中详细阐述，也可以单独成文作为方案的附件。

（二）研究进行中

在研究进行中，对于方案关键要素发生实质性变更的，包括由此引起的数据治理计划和/或统计分析计划的相应变更，申办者应及时提出沟通交流申请。申办者申请沟通交流提出拟讨论的技术问题时，准备资料至少包括研究方案、研究进展、拟讨论的问题、申办者对拟讨论问题的意见和依据等。对可能显著增加受试者安全风险实质性变更，应按照《药品注册管理办法》等相关法规要求，提出补充申请。

（三）递交上市注册申请前

在研究完成后递交上市注册申请前，申办者应就真实世界研究结果等与审评机构进行沟通交流。准备资料至少包括研究概述、终版研究方案及历版修订说明、数据治理/管理计划书、数据适用性评估、前期沟通交流情况、初步研究结果、拟讨论的问题、申办者对拟讨论问题的意见和依据等。

四、会后要求

会后，应按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》，根据会议讨论结果与药审中心形成会议纪要。

提交药品上市注册申请之前的会议资料，如会议纪要等，申办者应归入申报资料一并提交。

参考文献

1. 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法. 2020.
2. 国家药品监督管理局. 药物研发与技术审评沟通交流管理办法. 2020.
3. 国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）. 2020.
4. 国家药品监督管理局. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）. 2021.
5. 国家药品监督管理局. 药物真实世界研究设计与方案框架指导原则（试行）. 2022.

第四部分 中药

导读

中医药是中华民族瑰宝。为了继承和弘扬中医药，保障和促进中医药事业发展，保护人民健康，2016年12月25日第十二届全国人民代表大会常务委员会第二十五次会议通过了《中华人民共和国中医药法》，即日起实施。中医药，是包括汉族和少数民族医药在内的我国各民族医药的统称，是反映中华民族对生命、健康和疾病的认识，具有悠久历史传统和独特理论及技术方法的医药学体系。为了更好地促进中药的传承、创新与发展，NMPA提出了“中医药理论、人用经验和临床试验相结合（简称“三结合”）的中药审评证据体系”，为落实“三结合”政策，CDE发布了系列指导原则，如《基于人用经验的中药复方制剂新药药学研究技术指导原则（试行）》、《其他来源于古代经典名方的中药复方制剂药学研究技术指导原则（试行）》等。

其他来源于古代经典名方的中药复方制剂药学研究 技术指导原则（试行）

一、概述

《中华人民共和国中医药法》明确古代经典名方是指“至今仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的古代中医典籍所记载的方剂”。《国家药监局关于发布〈中药注册分类及申报资料要求〉的通告》（2020 年第 68 号）将古代经典名方中药复方制剂分为按古代经典名方目录管理的中药复方制剂和其他来源于古代经典名方的中药复方制剂，并明确“其他来源于古代经典名方的中药复方制剂，包括未按古代经典名方目录管理的古代经典名方中药复方制剂和基于古代经典名方加减化裁的中药复方制剂”。

本技术指导原则主要围绕其他来源于古代经典名方的中药复方制剂的特点，明确药学研究的一般要求。药材、饮片、制备工艺、质量标准等具体研究工作应当参照相关技术指导原则开展。

二、基本要求

（一）加强古代经典名方关键信息考证研究

古代经典名方关键信息的考证是开展其他来源于古代经典名方的中药复方制剂研发的基础，关键信息包括古代经典名方名称、来源、处方组成、药材基原、药用部位、炮制、剂量、制法、剂型、功能主治、用法用量等。关键信息考证

可参照《关于发布〈古代经典名方关键信息考证原则〉〈古代经典名方关键信息表（7 首方剂）的通知〉》（国中医药办科技发〔2020〕1 号）中考证原则相关内容。

（二）保障申报制剂的相关信息与临床实践所用药物一致

应当加强临床实践所用药物相关信息的收集、整理。相关信息包括临床实践所用药物的处方组成、药材基原、药用部位、炮制、剂量、制备工艺、剂型、用法用量等。申报制剂的相关信息应当与临床实践所用药物一致。

（三）加强全过程质量控制，保障申报制剂质量均一稳定

应当加强药材和饮片质量控制研究，完善饮片炮制和制剂生产过程质量控制，明确关键质量属性和关键工艺参数，建立中间体质量标准，研究并完善制剂质量标准，形成全过程质量控制体系，保障申报制剂质量均一稳定。

三、主要内容

（一）处方

应当开展古代经典名方名称、来源、处方组成、药材基原、药用部位、炮制、剂量、制法、剂型、功能主治、用法用量等关键信息的考证研究。同时明确临床实践所用药物的处方药味（包括药材基原、药用部位、炮制等）及其用量等相关信息。

申报制剂的相关信息应当与临床实践所用药物一致，并明确药材基原、产地、饮片炮制、药材/饮片质量控制方法。保证药材质量相关信息可追溯。

（二）生产工艺

申报制剂应当采用传统工艺和传统给药途径。传统工艺可参照《关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2018 年第 19 号）中所列传统中药制剂所采用的工艺。工艺路线、给药途径和剂型应当与临床实践所用药物一致，其中以汤剂形式服用的，申报制剂可制成颗粒剂。

申报制剂的工艺路线应当与临床实践所用药物一致，包括单煎/合煎、先煎、后下、包煎等。以不增加安全性风险并且不降低临床疗效为原则，工艺参数可根据生产实际和设备特性研究后确定。应当关注剂型、辅料选择的科学性和合理性。如临床实践所用药物的设备（或器具）、生产规模等与申报制剂存在较大差异时，应当进行必要的桥接研究。

（三）质量研究及质量标准

应当研究建立全过程质量控制体系，包括但不限于药材/饮片、中间体、辅料、制剂以及包装材料等质量控制要求，保障制剂质量可控性不低于临床实践所用药物。

处方含毒性药味或现代研究发现具有明显毒性的药味，应当对相关毒性成份进行质量控制研究，并根据研究结果在

制剂中研究建立检测方法，确定合理的限度或范围。

制剂质量标准应当结合工艺研究等建立专属性的鉴别、检查、特征/指纹图谱、含量测定等项目，对含量测定指标制定合理的含量范围。

（四）稳定性研究

稳定性试验结果应当支持拟定的有效期、贮藏条件、直接接触药品的包装材料和容器。

申请上市时，应当提供已完成的稳定性研究资料，一般应当包括加速试验 6 个月和长期试验 18 个月的研究数据。上市后，应当按照提交的稳定性研究计划继续进行稳定性考察，做好相关风险防控工作，保障药品质量稳定。

如果申报制剂与临床实践所用药物处方、生产工艺、关键工艺参数、辅料种类及用量、剂型、规格、直接接触药品的包装材料和容器等一致时，临床实践所用药物的稳定性研究数据可以作为申报制剂拟定有效期的支持性数据。

（五）相关性研究

应当在申报制剂与临床实践所用药物处方药味（包括药材基原、药用部位、炮制等）及其用量、工艺路线、给药途径、日用饮片量一致的前提下，采用合适的指标（如干膏率、浸出物/总固体、指标成份的含量、特征/指纹图谱）对中间体、制剂及所用的药材、饮片进行相关性研究，并与临床实践所用药物进行质量对比，说明申报制剂与临床实践所用药物的

一致性；关注生产全过程的量质传递情况，根据研究结果确定药材、饮片、中间体、制剂的关键质量属性和质量标准的质控指标，合理确定其波动范围。

关于加快古代经典名方中药复方制剂 沟通和申报的有关措施

为促进中药传承和高质量发展，加快按古代经典名方目录管理的中药复方制剂（以下简称中药 3.1 类）的研发和申报，根据中药 3.1 类的特点、沟通交流制度和中药注册分类和申报资料要求的相关规定，国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）提出以下意见：

一、加强研发关键节点的沟通交流

1. 药审中心对于中药 3.1 类采取早期介入、研审联动等措施，加快相关品种的研发和申报进度。

2. 建议申请人在基准样品研究基本完成后、制备工艺确定后/开展毒理研究前、申请上市许可前等研发关键节点与药审中心进行沟通交流。

3. 申请人提出沟通交流申请时，应当根据其研发节点，提交已完成的所有研究资料及后续研究计划，具体如下：

（1）基准样品研究基本完成后

药学：提交《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂沟通交流药学资料要求》（见附件）中的第 1~4 项。

临床：说明书临床部分和起草说明（也可在制备工艺确定后/开展毒理研究前提交）：提供产品说明书中临床相关项草拟的内容、起草说明及其依据，起草依据包括《古代经典

名方关键信息表》的有关内容、方解撰写的参考内容、历代医评考证的总结资料、安全性信息的总结和相关原文信息、已上市同品种的说明书复印件（如适用）以及已发布《古代经典名方关键信息表》中日服饮片量和用法用量未明确者的相关性撰写依据等，说明书【用法用量】【功能主治的理论依据】中方解和历代医评、【不良反应】【禁忌】【注意事项】等相关项内容应有充分依据，符合中医药理论的认识和中医临床实际。如已有同品种批准上市，可参考其说明书。

（2）制备工艺确定后/开展毒理研究前

药学：提交《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂沟通交流药学资料要求》中的第1~4项，以及第5~7项中已完成的资料。

毒理：提供毒理学研究方案和时间计划。

（3）申请上市许可前

确认资料完整性，除了稳定性和毒理学研究资料外，其他研究资料应当符合上市许可的要求。

药学：提交《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂沟通交流药学资料要求》中的第1~6项，以及第7项中已完成的资料。

毒理：毒理学研究初步报告。

二、实行申报资料阶段性递交，加快技术审评

1. 药学研究资料阶段性递交：申请上市许可时，可递交

生产规模样品的 6 个月加速稳定性试验和长期稳定性试验数据，以及继续进行稳定性研究的计划和承诺。审评过程中可阶段性滚动提交稳定性研究资料。批准上市前，根据提交的全部稳定性研究资料确定有效期。在与生产规模样品质量基本一致的情况下，中试生产样品的长期稳定性试验数据可作为确定制剂有效期的支持数据。

2. 毒理研究资料阶段性递交：对于给药时间超过 3 个月的重复给药毒性试验，在上市许可申报时可先递交毒理学研究初步报告，并同时提供研究方案和时间计划。在审评过程中、批准上市前，应递交完整的重复给药毒性试验报告。

附

按古代经典名方目录管理的中药复方制剂 沟通交流药学资料要求

1. 品种概况

简述药品名称和注册分类，关键研究阶段/申请阶段。简述申报品种的处方、辅料、制成总量、规格、申请的功能主治、拟定用法用量，日用量（需明确制剂量、饮片量）；简述国家发布的收载于目录中的古代经典名方的处方组成、药材基原、药用部位、炮制方法、剂量、用法用量、功能主治等关键信息，说明基准样品和制剂的相关信息与国家发布信息的一致性。如涉及国家发布的关键信息中未明确的内容（如日服用量、炮制），应说明研究情况。

简要介绍与国家药品监督管理局药品审评中心的沟通交流情况。

2. 药材研究

简述多批药材的质量研究分析结果，一般针对不少于 3 个产地（包含道地药材产地、主产区）的不少于 15 批次药材的质量进行分析。简述研究确定的药材基原（如使用多基原的应提供充分依据）、药用部位、产地、采收期、产地加工、质量要求等，明确药材为人工种（植）、养（殖）或野生，

并以表格形式提供每一个药材的研究结果。如为人工种(植)、养(殖)，建议说明生产和管理情况。如为野生，建议说明药材的采集、产地加工和质量控制的方法和措施。

列表说明药材研究确定的质量标准项目和限度要求。无国家药品标准或需完善的，应研究建立或完善药材标准。如根据相关性研究结果需要修订标准的，应另外说明。

3.饮片研究

说明饮片的炮制工艺和依据，包括净制、切制、炮炙等的工艺方法及参数，并说明对应药材批号、药材产地、药材检验结果是否符合药材研究确定的质量标准。加辅料炮制的，应明确辅料的名称、用量、来源、质量标准等，无质量标准的，应提供依据并建立质量标准。

提供采用符合标准规定的药材经炮制所得多批饮片的质量分析结果，列表说明饮片研究确定的质量标准项目和限度要求。无国家药品标准、地方炮制规范或需完善的，应研究建立或完善饮片标准。如根据相关性研究结果需要修订标准的，应另外说明。

4.基准样品研究

4.1 基准样品工艺研究

描述确定的基准样品的制备方法及参数、设备等。简述工艺参数确定的依据。提供基准样品工艺流程图，应涵盖所有的工艺步骤，标明主要工艺参数和所用溶媒等。明确基准

样品的基本形态、包装和贮存条件。

以水煎液/水煎干燥品为例，重点关注的工艺步骤和参数包括，前处理（破碎、粉碎等）（如适用）、加水量、煎煮（饮片批次、器皿及参数、加热次数、时间、温度/火力等）、滤材、浓缩（如适用）、干燥（如适用）等。需要进行破碎、去壳等前处理的，应提供前处理的依据并明确方法和参数。

4.2 基准样品质量研究

基准样品应采用符合质量要求的药材及饮片进行制备研究。明确基准样品质量研究用样品的批次（一般不少于 15 批）、所用饮片的批次及投料规格、每煎饮片量、煎液得量和干膏率范围等。

列表提供多批次基准样品的质量研究结果。针对质量离散程度较大的，应结合药材、饮片、基准样品的相关性研究结果分析原因。根据质量分析研究结果，合理确定关键质量属性量值的波动范围。说明基准样品在研究期间质量的稳定性。

简述多批次的药材、饮片与基准样品间质量相关性的研究结果，说明药材、饮片与基准样品的相关性。

5. 制剂工艺研究

5.1 制剂生产工艺研究

明确每 1000 个制剂单位的处方组成（包括辅料名称和用量）、剂型、规格（单位剂量制剂所含饮片量）。描述制

剂生产的工艺步骤和关键工艺参数,包括前处理、饮片规格、投料量、加水量、提取时间、加热温度、滤材目数、浓缩参数(减压、温度、清膏相对密度范围)、干燥方式、辅料(名称、加入方式、加入量)、制粒方式、包装规格、贮藏条件等。如保留挥发性成份,明确提取、包合及加入方式等,并说明与基准样品的一致性。提供工艺流程图,应涵盖所有的工艺步骤(包括包装步骤),标明主要工艺参数和所用溶媒等。

汇总研发过程中代表性批次样品(包括但不限于中试放大批、工艺验证批、稳定性试验批等)的主要生产数据,包括:批号、生产时间、生产地点、批量、收率、干膏率、质量分析结果等。当不同批次间得率或质量数据存在较大差异时,应分析差异的原因。说明所用饮片的药材基原、产地、药用部位、炮制、来源和检验结果等。分析说明和基准样品质量的一致性、生产工艺的稳定性及大生产可行性。

明确辅料(包括生产过程所用材料)的来源及质量标准,说明登记和关联审评情况。

建议制定中间体的质量控制标准。考察并计算出分步工艺环节的出膏率、含量转移率并制定各分步工艺的关键参数控制范围。

5.2 相关性研究

提供干膏率、指纹/特征图谱、含量等质量分析数据,说

明从药材、饮片到中间体、制剂的量质传递情况，说明与基准样品的质量对比情况。

6.制剂质量和质量标准研究

列表提供多批次制剂的质量研究结果。针对质量离散程度较大的批次，应结合相关性研究结果分析原因。明确关键质量属性量值的波动范围。说明对照品来源。

7.稳定性研究

提供加速稳定性试验和长期稳定性试验研究数据，分析样品的稳定性情况，拟定贮存条件和有效期，说明制定依据。提交稳定性研究计划，明确批号、试验方法、稳定性试验开始日期、预估提交日期等。

明确直接接触药品的包装材料的来源及质量标准，说明选择依据、登记和关联审评情况。

**按古代经典名方目录管理的中药复方制剂
药学申报资料撰写指导原则
(征求意见稿)**

国家药品监督管理局药品审评中心

2023 年 10 月

按古代经典名方目录管理的中药复方制剂

药学申报资料撰写指导原则

（征求意见稿）

一、概述

为促进按古代经典名方目录管理的中药复方制剂（简称“中药 3.1 类”）的研发和注册，按照《中药注册管理专门规定》《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则（试行）》的要求，根据其研究特点，指导申请人撰写药学申报资料，制定本指导原则。

二、基本原则

（一）符合相关管理规定和技术要求

中药 3.1 类的研发应符合此类药物研发的相关管理规定和《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则（试行）》的要求，申报资料应符合《中药注册分类及申报资料要求》等相关要求。

（二）体现中药 3.1 类的特点

中药 3.1 类与中药 1.1 类中药复方制剂的药学研究要求不同，应当按照国家发布的关键信息和古籍记载研制基准样品，明确其关键质量属性，以制剂质量与基准样品质量基本一致为目标，研究确定商业规模的生产工艺。基准样品和制

剂的相关信息应与国家发布的关键信息一致。国家发布的关键信息中已明确的内容无需提供考证研究资料。

基准样品和制剂生产所用的饮片应符合研究确定的饮片质量标准，其药材应来源于选定的产地并符合研究确定的药材质量标准。

（三）全面反映药学研究内容

申报资料是展示研究工作的载体，是药品审评的基础，应完整全面、规范严谨、数据详实、图表清晰，能够充分体现研究工作的科学性、逻辑性。

三、主要内容

（一）概要

1.品种概况

简述品种的处方、辅料、制成总量、规格、申请的功能主治、拟定用法用量，日用量（包括制剂量和饮片量），以及国家发布的该品种的处方组成、药材基原、用药部位、炮制规格、折算剂量、用法用量、功能主治等关键信息。说明基准样品和制剂的相关信息与国家发布的关键信息的一致性。

2.药学研究资料总结报告

按《中药注册分类及申报资料要求》中的“2.2 药学研究资料总结报告”内容进行撰写，在“2.2.1 药学主要研究结果总结”中增加基准样品的处方、工艺、质量标准等；在“2.2.2 药学研究结果分析与评价”中增加基准样品所用药材/饮片情

况、基准样品制备和质量研究结果、评价制剂和基准样品质量一致性的各指标对比研究结果等。

总结报告重点简述以下内容：1)研究确定的药材基原、药用部位、产地、采收期、产地加工、质量要求等，提供研究确定的药材质量标准。2)饮片的炮制工艺和依据，包括净制、切制、炮炙等的工艺方法及参数，提供采用符合标准规定的药材经炮制所得多批饮片的质量分析结果，提供研究确定的饮片质量标准。3)所用药材、饮片、基准样品制备等相关信息与国家发布的关键信息的一致性。4)制剂质量与基准样品质量的一致性。5)国家发布的关键信息中未明确的内容，应说明研究内容和依据。6)药材、饮片、中间体、制剂全过程质量控制情况。

（二）药材研究

1.说明研究确定的药材基原、药用部位与国家发布的关键信息的一致性。多基原的药材一般应固定一种基原，提供基原选择依据；若需使用多个基原的，应固定使用的比例并提供依据。

2.说明药材产地、生长年限、采收期、产地加工、种植养殖及质量要求等确定情况。

3.提供研究用药材（一般不少于3个产地总计不少于15批次）的产地、批次等信息及质量研究数据，说明所选产地的合理性。根据研究结果，确定药材产地。确定的药材产地

65 应在其产地研究的范围内。若药材的道地产区和/或主产区少
66 于3个，应说明理由，并提供相关资料。

67 4.提供研究确定的药材质量标准及其相关研究资料。药
68 材质量标准应根据国家发布的关键信息、药材质量分析数据、
69 相关性研究结果以及品种特点研究制定，不得低于国家或省
70 级中药标准等。无国家或省级中药标准的应按相关指导原则
71 制定药材质量标准。

72 (三) 饮片研究

73 1.提供饮片研究所用药材的相关信息，包括基原、产地
74 和质量标准等。所用药材应来源于选定的产地并符合研究确
75 定的药材质量标准。

76 2.提供饮片炮制研究资料。说明饮片的炮制规格与国家
77 发布的关键信息的一致性。加辅料炮制的，应明确辅料的名称、
78 用量、来源、质量标准等。如国家发布的关键信息明确的
79 炮制规格收载于《中国药典》《国家中药饮片炮制规范》或
80 省、自治区、直辖市炮制规范等的，应按照规定进行炮
81 制，明确工艺参数；如关键信息已明确具体的炮制方法和/或
82 辅料，但在上述标准及规范中尚未收载或存在差异时，应按
83 照关键信息要求进行炮制工艺和/或辅料的研究，并提供研究
84 资料。

85 3.提供研究确定的饮片质量标准及其相关研究资料。饮
86 片质量标准应根据国家发布的关键信息、饮片质量分析数据、

相关性研究结果以及品种特点研究制定，不得低于国家或省级中药标准等。无国家或省级中药标准的应按相关指导原则制定饮片质量标准。

4.提供制备各阶段样品（如基准样品、中试规模样品、生产工艺验证批样品、毒理研究用样品等）所用药材、饮片的批号和检验数据等，说明制备各阶段样品所采用的药材、饮片符合研究确定的相应质量标准。

（四）基准样品研究

基准样品相关研究资料放入“3.3.4.1 制备工艺路线筛选”中，提供基准样品所用药材/饮片情况，基准样品的制备研究、质量研究、质量标准以及药材、饮片、基准样品的相关性研究资料等。制剂与基准样品的质量对比研究资料体现在

“3.3.5.7 生产数据和工艺验证资料”、“3.4.2 质量研究”中：

在“3.3.5.7 生产数据和工艺验证资料”中提供基准样品、中试规模样品、商业规模样品的“干膏率”等制备过程控制指标的对比研究结果等；在“3.4.2 质量研究”中提供中试规模以上生产的中间体、制剂及所用的药材、饮片的相关性研究数据，基准样品、中试规模样品、商业规模样品的“浸出物/总固体”“指标成份含量”“指纹/特征图谱”等质量控制指标的对比研究内容等。

1.说明基准样品的处方药味（包括炮制规格、用量）和制备方法等，及其与国家发布的关键信息的一致性。

2.说明制备基准样品的饮片投料量、投料规格(如长短、厚薄、粉碎/破碎粒度等)。基准样品的制备,一般应采用单剂/日服处方量进行投料,若是采用多倍药量煎煮,应提供研究资料说明其合理性。

3.基准样品应使用符合研究确定的质量标准的饮片制备,提供不少于 15 批基准样品研究数据。说明基准样品的制备工艺和形态(如煎液、浓缩浸膏或干燥品),经提取制备的基准样品,应提供与煎液的质量对比研究资料,说明基准样品制备工艺和形态选择的合理性。

4.提供研究确定的基准样品质量标准及其研究资料。质量标准应符合相关指导原则的要求。

(五) 制剂生产研究

1.说明制剂处方药味的日服/次服剂量与国家发布的关键信息和基准样品的一致性。

2.提供制剂生产工艺研究资料。制剂生产工艺的研究应符合中药 3.1 类“制剂的质量与基准样品的质量基本一致”的要求,如保留挥发性成份,应明确提取及加入方式等。

3.汇总研发过程中代表性批次样品(包括但不限于中试批、生产工艺验证批等)的主要生产数据,并从干膏率、浸出物/总固体、指标成份的含量、指纹/特征图谱等方面,说明商业规模生产制剂的质量与基准样品质量的一致性。

(六) 制剂质量和质量标准研究

提供拟定的制剂质量标准及其研究资料，质量标准应符合相关指导原则的要求。

（七）相关性研究

按照《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则（试行）》的要求撰写相关性研究资料。采用指标成份的含量、指纹/特征图谱等指标，对中试规模以上生产的中间体、制剂及所用的药材、饮片的相关性研究数据进行分析，并与基准样品进行质量对比，说明生产全过程的量质传递情况，关注关键工艺步骤（如煎煮/提取、滤过、浓缩、干燥等）对基准样品和制剂质量的影响，并提供研究数据。

（八）稳定性研究

1.提供加速稳定性试验和长期稳定性试验研究数据，分析样品的稳定性情况，拟定贮存条件和有效期，说明制定依据。提交后续稳定性研究计划，说明预计提交日期等。

2.如中试规模样品与生产规模样品的处方、生产工艺、关键工艺参数、辅料种类及用量、剂型、规格、直接接触药品的包装材料和容器等一致时，可提供中试规模样品的长期稳定性试验数据作为确定制剂有效期的支持数据。

中药改良型新药研究技术指导原则

（征求意见稿）

2023 年 1 月

中药改良型新药研究技术指导原则

（征求意见稿）

一、概述

【改良型新药的鼓励方向】中药改良型新药是在药品上市后，随保科学技术的发展，特别是新方法、新工艺、新技术的应用，以及临床使用过程中对产品研究和认识的不断深入，围绕临床应用优势和产品特点，对已上市产品的研究与二次开发，包括改变给药途径、改变剂型、增加功能 治以及生产工艺或辅料等改变引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变等。推动已上市中药的改良与质量提升，以促进中药传承精华、守正创新、高质量发展。

【临床应用优势和特点】中药改良型新药应以临床价值为导向，围绕临床应用优势和特点进行改良型新药的研发。基于有效性的改良，指提高已获批功能 治的有效性或新增功能 治。基于依从性的改良，指对于被改良中药致患者难以使用或不愿坚持使用等，改良后在有效性、安全性不降低的情况下使其依从性得到实质性的提高。基于安全性的改良，指不降低疗效的前提下，针对性的降低临床应用中已出现的安全性风险， 终提高获益风险比。

【基本原则】中药改良型新药的研发是在已上市中药基础上的再研究，应基于对被改良中药的客观、科学、全面的

认识，针对被改良中药存在的问题，或者在临床应用过程中新发现的治疗特点和潜力进行二次开发，应遵循必要、科学、合理的原则，明确改良目的。多数情况下需要根据主要的改良情形，结合改良目的、工艺变化情况、被改良产品的研究基础等，开展相应的临床研究。

【主要内容】本指导原则基于中药研发现及实际研发需求，针对中药增加功能主治、改变已上市中药剂型、改变已上市中药给药途径，及已上市中药生产工艺或辅料等改变引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变等不同情形，重点对不同改良情形下的中药改良型新药研发的药学、药理毒理及临床研究相关技术要求进行阐述，以期为中药改良型新药研发提供技术指导和参考。

本指导原则仅代表监管部门当前对中药产业特点和中药研发规律的认识，随保相关法规的更新和实践经验的积累，本指导原则也将随之更新与完善。

二、关于“中药增加功能主治”

【定义】中药增加功能主治是指增加新的治病证或原治病证下新的治疗目标等；或原功能主治为中医术语表述，改良后拟新增用于现代医学疾病的适应症。此外，针对原较为宽泛的功能主治进一步精确定疾病人群特征或疗效特点等，可参照中药增加功能主治研发。

【立题依据及药理毒理、临床研究相关要求】考虑以上改良情形大多来源于临床实践中的新发现，应当有中医药理论和人用经验的支持依据，以说明立题依据的合理性。对于新功能治，其中医药理论和人用经验支持依据充分的，无需开展非临床药效学试验。若使用剂量和疗程不增加，或上市前已完成的相关毒理学研究支持其延长周期或增加剂量的，无需开展毒理学研究。临床试验方面，对于人用经验支持依据充分的，可直接开展确证性临床试验。

三、关于“改变已上市中药剂型的制剂”

指在给药途径不变的情况下改变剂型的制剂。

【剂型选择的合理性】结合临床治疗需求、药物理化性质及生物学性质，明确剂型选择的合理性依据。如涉及新的治病证，还应围绕拟增加的功能治，说明新剂型选择的合理性和必要性。

1. 基于依从性的改良

【情形举例】一般包括因用法特殊而使用不便的制剂（如某些藏药服用前需浸泡及煎处理）进行改良；或通过工艺改良在不增加用药次数的情况下减少单次服用数量（如至少减少一半）；或针对特定人群（如吞咽困难人群、儿童人群、糖尿病患者等）开发新的剂型等。

一般情况下，不包括剂型的简单互改（如胶囊剂和片剂互改等），以及仅通过改变规格、辅料等措施即可解决的情形。

【立题依据及药学、药理毒理和临床研究要求】通常应有相关依据说明改良后依从性可能得到实质性提高。开发儿童用改良型新药时，应符合儿童生长发育特征及用药习惯。

仅以提高依从性为改良目的者，若通过对比研究显示改剂型后药用物质基础和药物吸收、利用无明显改变，且被改良产品为临床价值依据充分，如按药品注册管理要求开展临床试验后批准上市的品种、现行版《中华人民共和国药典》收载的品种以及获得过中药保护品种证书的品种（结束保护期的中药保护品种以及符合中药品种保护制度有关规定的其他中药保护品种），无需开展临床试验。

不符合上述情况或有明显安全性风险担忧者，如处方含毒性药材或现代毒理研究发现明显毒性的药味，但未进行临床试验，也未收集到人用经验的安全性数据，且说明书安全性项缺乏相关提示等情形，应与药审中心沟通，制定适宜的研发策略。

2. 基于有效性的改良

【立题依据及药学、药理毒理和临床研究要求】旨在提高已获批功能主治的有效性者，需明确被改良中药有提高疗

效的临床需求，药效学对比研究获得提示有效性提高的初步证据，同时应考虑改良对安全性的影响。

应当按现行技术要求开展临床试验，至少应开展确证性临床试验。原则上应与被改良中药对照进行优效性设计，以说明针对原功能主治的有效性优于被改良中药。

3. 基于安全性的改良

【举例】通常包括通过工艺改良控制被改良中药相关毒性成分或有明确不良反应的辅料，或降低剂型相关风险等。

【立题依据及药学、药理毒理、临床研究相关要求】一般应针对被改良中药的所有安全性信息和研究资料，分析与毒性药味可能的关系。通常应有药学、药理毒理对比研究数据，明确可能降低相关安全性风险。

如果改良涉及生产工艺、辅料等改变引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变，应进行相关的毒理学试验。另外，如果被改良中药上市前及上市后均未进行相关的毒理研究，且在应用过程中存在明显安全性担忧的，如含大毒（剧毒）药味或现代研究发现严重毒性的药味、临床上出现严重不良反应，应考虑进行相关的毒理试验。

至少应开展确证性临床试验，证实在有效性未降低的情况下，改良后较被改良中药显著地降低了重要的安全性风险，同时未增加新的不可接受的不良反应。

四、关于“改变已上市中药给药途径的制剂”

改变已上市中药给药途径的制剂，即不同给药途径或不同吸收部位之间相互改变的制剂。其改良目的及立题依据可参考改剂型的相关要求。

因改变给药途径可能伴随着工艺变化导致物质基础或吸收部位的变化，通常应按照中药新药的相关要求开展研究。

五、关于“已上市中药生产工艺或辅料等改变引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变的”

已上市中药生产工艺或辅料等的改变引起药用物质基础或药物的吸收、利用明显改变的，应当开展相关的非临床有效性、安全性试验及探索性临床试验、确证性临床试验。

六、改良型新药药学研究基本要求

改变给药途径、改变剂型、改变生产工艺或辅料的中药改良型新药应围绕临床应用优势和产品特点分别说明新给药途径、新剂型、新生产工艺或新辅料选择的合理性，并根据研究情况，参照中药新药相关要求开展药学研究工作。生产工艺、辅料等发生改变的，应说明相关变化情况，参照已上市中药药学变更研究技术指导原则相关要求进行研究、评估，提供研究资料。中药改良型新药的质量控制水平应符合目前对中药新药质量控制的要求，可在临床试验期间继续开展相关工作，在上市前完成质量标准提高工作。

七、说明书的撰写

128 **【功能主治】**项撰写原则：对于无需开展临床试验的，
129 原则上应与所选被改良中药保持一致。若被改良中药**【功能**
130 **主治】**表述不规范，或不符合当前学科共识等，应在原说明
131 书范围内，按现行相关技术要求进行删减或规范表述。对于
132 开展了临床试验者，说明书**【功能主治】**的表述通常根据临
133 床试验结果来确定。

134 **【用法用量】**项撰写原则：一般应与所选被改良中药保
135 持一致。如存在表述不规范的情形，应在原说明书范围内，
136 结合临床试验或人用经验情况规范表述。对于开展了临床试
137 验的，应根据临床试验结果确定**【用法用量】**表述。

138 “警示语”、**【不良反应】****【禁忌】****【注意事项】**等安
139 全性相关项撰写原则：应根据被改良中药最新的说明书撰写
140 说明书安全性相关内容。对于被改良中药安全性相关内容存
141 在不足或缺失，影响安全合理用药的，应按照《已上市中药
142 说明书安全信息项内容修订技术指导原则（试行）》进行完
143 善。对于开展了临床试验的，还应根据临床试验结果，撰写
144 相应的安全性内容。

145 **【临床试验】**项撰写原则：对于开展了临床试验的，应
146 在**【临床试验】**项下增加相应的内容。

147 **【药理毒理】**项撰写原则：对于在改良型新药研发过程
148 中进行了毒理试验的，若重复给药毒性试验（必要时，单次
149 给药毒性试验）中发现了对临床应用有参考价值的毒性结果，

150 在本项中增加相应内容；若进行了特殊毒理学试验，可增加
151 相应内容。

基于人用经验的中药复方制剂新药药学 研究技术指导原则（试行）

一、概述

人用经验是中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系（以下简称“三结合”中药注册审评证据体系）的重要组成部分，是在临床实践过程中积累形成的，可用于支持中药复方制剂新药的研发决策或注册申请。人用经验所用药物来源包括中医临床经验方和医疗机构中药制剂等。支持注册申请的人用经验应当是高质量的中医临床实践的科学总结。

为构建“三结合”中药注册审评证据体系，基于中药特点和研发规律，明确作为注册审评证据的人用经验所用药物的药学研究基本要求，指导申请人利用人用经验对中医临床经验方、医疗机构中药制剂等进行中药复方制剂新药研发，制定本技术指导原则。

以人用经验作为注册审评证据的其他中药注册申请可参照本技术指导原则执行。具体研究工作参照相关技术指导原则开展。

二、基本要求

（一）应当明确人用经验所用药物的药学关键信息

为促进人用经验转化为注册审评证据，应当基于中医临床实践明确人用经验所用药物的药学关键信息。人用经验所用药物的药学关键信息一般包括处方药味（包括药材基原、药用部位、炮制等）及其用量、辅料、制备工艺、剂型、用

法、日用饮片量等。

（二）中药复方制剂新药的药学关键信息及制剂质量应当与人用经验所用药物基本一致

申请注册的中药复方制剂新药的药学关键信息应当与人用经验所用药物基本一致，若制备工艺、辅料等发生改变，应当进行评估，并提供支持相关改变的研究评估资料。以人用经验作为注册审评证据的中药复方制剂新药，应当与人用经验所用药物进行质量对比研究。

（三）人用经验药学关键信息应当可追溯

在中医临床实践中应当注意收集整理人用经验所用药物的药学关键信息。作为注册审评证据的人用经验所用药物的药学关键信息应当明确并可追溯。

三、主要内容

作为注册审评证据的人用经验所用药物（来源包括固定的临床经验方和医疗机构中药制剂）的药学研究内容，包括但不限于药材/饮片、制备工艺、质量研究及质量标准（如有）、稳定性研究（如有）等。基于人用经验的中药复方制剂新药申请注册时，应当按照《中药注册分类及申报资料要求》研究完善药学相关内容。

（一）处方

应当明确人用经验所用药物的处方药味（包括药材基原、药用部位、炮制等）及其用量。申请注册的中药复方制剂新

药的上述信息应当与人用经验所用药物一致，并明确药材产地、药材及饮片的质量控制要求等。保证药材、饮片质量相关信息可追溯。

（二）制备工艺

应当明确人用经验所用药物的工艺路线及关键工艺参数。

申请注册的中药复方制剂新药的工艺路线应当与人用经验所用药物一致。如工艺参数、辅料种类及其用量等发生改变，可参照《已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）》进行研究、评估，一般不应当引起药用物质基础和吸收利用的明显改变。

基于人用经验的临床经验方的制备工艺应当是能够反映中医临床实践的传统工艺。传统工艺可参照《关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2018 年第 19 号）中所列传统中药制剂所采用的工艺。

（三）剂型

申请注册的中药复方制剂新药的剂型应当与人用经验所用药物一致。如发生改变，应当研究、评估对药物有效性、安全性的影响。一般情况下，临床使用汤剂、合剂的，申请注册的中药复方制剂新药可以研究制成颗粒剂。

（四）质量研究及质量标准

人用经验所用药物的质量应当满足临床需求，保证质量基本可控。

申请注册时，应当基于中药质量控制特点，对中药复方制剂新药进行质量研究，并从药材、饮片、中间体、制剂等全过程加强质量控制研究，明确所用药材、饮片、中间体及制剂的质量标准，提高质量可控性。

（五）稳定性

申请注册时，应当根据中药复方制剂新药稳定性研究结果，拟定有效期、贮藏条件、直接接触药品的包装材料和容器。

若中药复方制剂新药与人用经验所用药物处方药味及其用量、制备工艺及关键工艺参数、辅料种类及用量、剂型、规格、直接接触药品的包装材料和容器等一致，人用经验所用药物的稳定性研究数据可以作为申请注册的中药复方制剂新药有效期的支持性数据。

（六）桥接研究

在中药复方制剂新药与人用经验所用药物的处方药味（包括药材基原、药用部位、炮制等）及其用量、工艺路线、给药途径、日用饮片量一致的前提下，若工艺参数、生产规模、辅料等发生改变，应当根据具体情况进行桥接研究评估，可采用合适的指标（如干膏率、浸出物/总固体、指标成份的含量、特征/指纹图谱等）进行对比分析，并提供支持相关改

变的桥接研究资料。

中药变更受理审查指南 (试行)

本指南基于现行法律法规要求制定,对于指南中未涵盖或未明确的受理事宜,申请人可与受理部门进行沟通。后续将依据相关法律法规等文件要求适时更新。

一、适用范围

国家药品监督管理部门审批的补充申请事项~~(含药物临床试验期间)~~。

二、受理部门

~~由~~国家药品监督管理局药品审评中心受理。

三、资料基本要求

按照《药品注册管理办法》、《药品上市后变更管理办法(试行)》及《已上市中药变更事项及申报资料要求》等规定,提供符合要求的申报资料。目录及项目编号不能改变,对应项目无相关信息或研究资料,项目编号和名称也应保留,可在项下注明“不适用”并说明理由。

(一) 申请表的整理

药品注册申请表、申报资料自查表、小型微型企业收费优惠申请表(如适用)~~与申报资料份数一致,其中至少一份原件。~~填写应当准确、完整、规范,不得手写或涂改,并应符合填表说明的要求。

依据《国家药监局关于药品注册网上申报的公告》的相关要求,申请人应通过国家药品监督管理局网上办事大厅药

品业务应用系统填报申请表，并完成在线提交。申请表各页数据核对码必须一致。依据关于启用新版药品注册申请表报盘程序的公告，申请表的填报须采用国家药品监督管理局统一发布的填报软件，提交由新版《药品注册申请表报盘程序》生成的电子及纸质文件。确认所用版本为最新版（以最新发布的公告为准），所生成的电子文件的格式应为 RVT 文件。各页的数据核对码必须一致，并与提交的电子申请表一致，申请表及自查表各页边缘应加盖申请人或注册代理机构骑缝章。

（二）申报资料的整理

申请人应按照《国家药监局关于实施药品注册申请电子申报的公告》、《关于药品注册申请电子申报有关要求的通知》的要求，准备全套电子申报资料（按要求需提交临床试验数据库的，应同时包含临床试验数据库资料），并对其中所有 PDF 文件使用申请人或注册代理机构的电子签章。2 套完整申请资料（至少 1 套为原件），每套装入相应的申请表及目录。

除《药品注册申请表》及检验机构出具的检验报告外，申报资料（含图谱）应逐个封面加盖申请人或注册代理机构公章，封面公章应加盖在文字处，整理规范详见《药品注册申报资料格式体例与整理规范》。

四、形式审查要点

（一）申报事项审查要点

1. 对附条件批准的药品，药品上市许可持有人应当在规定期限内按照要求完成药物临床试验等相关研究，以补充申请方式申报。

药品注册证书及附件要求药品上市许可持有人在药品上市后开展相关研究工作的，药品上市许可持有人应当在规定时限内完成，并按照《已上市中药变更事项及申报资料要求》中的“国家药品监督管理部门规定审批的其他变更事项”申报。

2. 对于已上市中药发生变更的，药品上市许可持有人应参照相关技术指导原则进行全面评估，按照《已上市中药变更事项及申报资料要求》选择变更事项。

3. 药物临床试验被责令暂停后，申办者拟继续开展药物临床试验的，应当在完成整改后提出恢复药物临床试验的补充申请。

临床试验期间，对于变更临床试验方案、重大药学变更、非临床研究重要安全性发现等可能增加受试者安全性风险的，申办者应按照规定及时递交补充申请；若申办者同时发生变更的，由变更后的申办者提交补充申请，并提交相关证明文件。若注册代理机构同时发生变更的，应提供境外申请人解除原委托代理注册关系的文书、公证文书及中文译文。

4. 境外生产药品转移至境内生产的，应当由境内药品上市许可持有申请人按照药品上市注册申请的要求和程序提出申请。

5. 药品上市许可申请审评期间，发生可能影响药品安全性、有效性和质量可控性的重大变更的，申请人应当撤回原注册申请，补充研究后重新申报。

6. 药物临床试验申请和临床试验期间的补充申请审评期间不接受申请人主体变更和涉及技术的变更。

（二）申请表审查要点

按照药品注册申请表填表说明的要求规范填写申请表，填报信息应与证明文件中相应内容保持一致。

1. 除提出变更的内容外，其余均应与药品批准证明文件保持一致，发生变更的应填写变更后内容。

2. 药品注册分类：应当按照药品批准文号勾选“中药”。

23. 同品种已被受理或同期申报的其他制剂及规格：填写该品种已被受理或同期申报的制剂或不同规格品种的受理号及名称，包括联合用药的制剂受理号及名称。

34. 补充申请的内容：应简要填写本次补充申请所变更的各项具体内容，应与申请表第5项申请事项分类保持一致，并涵盖申报资料中所申请的变更内容。

45. 本次申请为：填写申报品种相同申请事项本次属于第几次申报。简要说明既往申报及审批情况，如申请人自行撤回或因资料不符合审批要求曾被国家药品监督管理局不予批准等情况。原申请审批结束后，方可再行申报。

56. 申请人及委托研究机构：所填报的信息应与证明文件中相应内容保持一致，并指定其中一个申请机构负责向国家缴纳注册费用（需缴费事项适用）。已经填入的申请人各

机构均应当由其法定代表人或接受其授权者（另需提供委托签字授权书原件，授权书应加盖公章（如有））在此签名、加盖机构公章（须与其机构名称完全一致）电子签章。

（三）申报资料审查要点

关于取消证明事项的公告中规定的“改为内部核查”的证明事项，按公告要求执行。

1. 药品注册证书及其附件的复印件

包括申报药品历次获得的批准文件，应能够清晰了解该品种完整的历史演变过程和目前状况。如药品注册证书、补充申请批准通知书（批件）、药品标准修订批件、药物临床试验批准通知书等。附件包括上述批件的附件，如药品的质量标准、生产工艺、说明书、标签及其他附件。

2. 证明性文件

2.1 申请人/生产企业证明性文件

2.1.1 境内申请人及境内生产企业机构合法登记证明文件（营业执照等）。境内申请人及境内生产企业药品生产许可证及其变更记录页（上市后变更申请适用）。

2.1.2 境外申请人指定中国境内的企业法人办理相关药品注册事项的，应当提供委托文书、公证文书及中文译文，以及注册代理机构的营业执照复印件。

2.2 允许药品变更的证明文件

境外已上市药品发生变更，应当提交境外上市国家或者地区药品管理机构出具的允许药品变更的证明文件、公证认

证文书及中文译文。除涉及药品上市许可持有人、药品规格、生产企业及生产场地的变更外，境外药品管理机构不能出具有关证明文件的，申请人可以依据当地法律法规的规定做出说明。

2.3 替代或减去国家药品标准或药品注册标准处方中的毒性药味或处于濒危状态的药味，应提交有关毒性药味、处于濒危状态药味的证明文件，或者有关部门要求进行替代、减去的证明文件、以及替代药味的合法来源证明文件。

2.4 变更境外生产场地的，应提交境外药品管理机构出具的该药品生产厂场地符合药品生产质量管理规范的证明文件。新药临床试验期间改变境外生产场地的，应提供其临床试验用药物在符合药品生产质量管理规范的条件下制备的情况说明。

2.5 对于国家药品监督管理部门规定需要审批的其他事项变更的，应提交相关规定的文件。

2.6 药用辅料及药包材证明文件（涉及变更时适用）

2.6.1 药用辅料及药包材合法来源证明文件，包括供货协议、发票等（适用于制剂未选用已登记原辅包情形）。

2.6.2 药用辅料和药包材的授权使用书复印件（适用于制剂选用已登记原辅包情形）。如为供应商出具，需有药用辅料和药包材企业授权，并附授权信书复印件。

2.7 非临床研究安全性评价机构应提供药品监督管理部门出具的符合《药物非临床研究质量管理规范》（简称 GLP）的批准证明或检查报告等证明性文件。临床试验机构应提供

备案证明~~(如适用)~~。

3. 临床试验报告应符合相关指导原则要求, 临床试验报告标题页应提供药品注册申请人(签字及盖章), 主要或协调研究者(签字)、负责或协调研究单位名称、统计学负责人(签字)和统计单位名称及 ICH E3 要求的其他信息; 临床试验报告附录 II 中应提供申办方负责医学专员签名。临床试验数据库电子文件: 应为 SAS XPORT 传输格式(即 xpt 格式), ~~已锁定的数据库光盘(档案级)一式两份, 并分别装入光盘盒中, 盒上须注明文件类型: 数据库, 同时注明品名、申报单位(须加盖申报单位或注册代理机构公章)、统计软件名称、数据管理单位、数据统计单位等。光盘盒应封装于档案袋中, 档案袋封面应注明: 品名、申报单位(须加盖申报单位或注册代理机构公章), 随全套电子~~申报资料~~原件~~一并提交。

(四) 其他提示

1. 药品批准证明文件已失效的, 相关品种的补充申请不予受理。

2. 再注册申请尚未完成审批程序前申报补充申请的, 申请人应当在药品补充申请表中列明相关再注册申请情况, 同时提交相关再注册申请的受理~~通知单~~通知书复印件。

3. 境外生产的药品所提交的境外药品管理机构出具的证明文件(包括允许药品上市销售证明文件、符合药品生产质量管理规范证明文件以及允许药品变更证明文件等), 为符合世界卫生组织推荐的统一格式原件的, 可不经所在国公

证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

提交 CPP 作为药品证明文件的，申请人应承诺：审评审批期间，CPP 文件载明的境外监管状态信息，如生产上市情况、GMP 合规情况等内容发生变化的，及时如实告知监管部门。

4. 符合国务院规定的小微企业，已按规定免收临床试验注册费的创新药，在临床试验期间提出的补充申请时，按要求提交《小型微型企业收费优惠申请表》及小微企业申报资料的，免收注册费。

5. 已经与省级药品监督管理部门沟通，或与国家药品监督管理局药品审评中心沟通交流并达成一致意见的，应提交书面答复意见，并对书面答复意见逐项回复。

6. 修订国家药品标准的参照相关规定执行。

7. 申请变更药品上市许可持有人的，应当按照《药品上市许可持有人变更申报资料》提交申请。申请人生产许可证的分类码及生产范围应符合《药品生产监督管理办法》的要求。对于企业分立等特殊情形导致转出方《药品生产许可证》无相应生产地址、生产范围的情形，可以由相关省局提供相关情况说明。同一品种有不同规格的，所有规格应当一次性变更为同一药品上市许可持有人。

药品上市许可申请审评期间仅发生药品注册申请人主体变更的，申报资料还需包括变更前后的药品注册申请人填写的《药品注册申请人变更确认书》。其中，境内生产的药品，还应当提交药品注册申请人和生产企业相应的《药品生

产许可证》及其变更记录页；境外生产的药品，还应当提交《药品注册申请人变更确认书》的公证、认证文书，并附中文译本。

8. 精神药品、麻醉药品及药品类易制毒化学品（包括单方和复方制剂）不得委托生产，相关产品的持有人变更和境内生产药品生产场地变更分别由药品审评中心和省局办理。

精神药品、麻醉药品及药品类易制毒化学品（包括单方和复方制剂）进行持有人变更时，根据持有人变更申报资料要求，应提供转出方、受让方具备相应生产范围的《药品生产许可证》。企业的《药品生产许可证》中应具备自行生产的分类码（A）。

对于精神药品、麻醉药品持有人变更，受让方还应取得相应管制级别的其他品种或更高级别品种（管制级别从低到高为第二类精神药品、第一类精神药品、麻醉药品）的《药品生产许可证》。企业的《药品生产许可证》应载有特殊药品自行生产分类码“At”及品种信息等。

~~8. 申请人应当在三十日内完成补正资料，申请人无正当理由逾期不予补正的，视为放弃申请，并将申报资料退回给申请人。~~

五、受理审查决定

（一）受理

1. 受理通知书：符合形式审查要求的，出具《受理通知书》~~一式两份，一份给申请人，一份存入资料。~~

2. 缴费通知书：需要缴费。

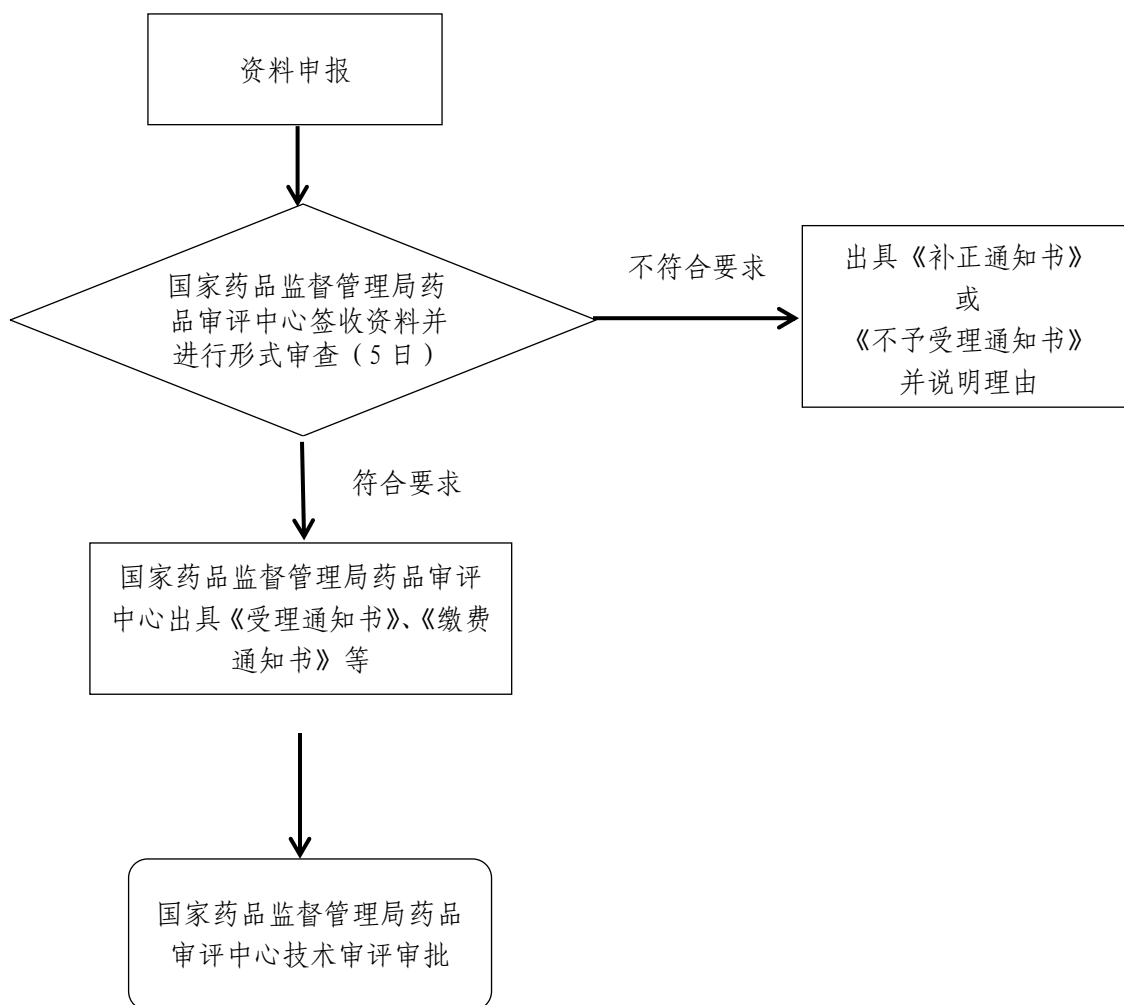
（二）补正

申报资料不齐全或者不符合法定形式的，应一次告知申请人需要补正的全部内容，出具《补正通知书》。

（三）不予受理

不符合要求的，出具《不予受理通知书》，并说明理由。

（四）受理流程图



六、其他

其他未尽事宜，请参照《药品注册管理办法》等现行的规定、技术指导原则有关文件执行。国家药品监督管理局药品审评中心 2021 年 3 月 3 日发布的《中药变更受理审查指

南（试行）》（2021 年第 24 号）同时废止。

原食品药品监管总局 2017 年 11 月 30 日公布的《关于发布
药品注册受理审查指南（试行）的通告》（2017 年第 194 号）
同时废止。

七、附件

1. 中药变更申报资料自查表
2. 参考目录

附件 1

中药变更申报资料自查表

药品名称		规格	
申请人			
申请事项分类			备注
一、基本情况			
1.1 是否属于补充申请申报的范围	☐ 符合	☐ 不符合	
1.2 申请事项分类是否准确	☐ 是	☐ 否	
1.3 是否按相关技术指导原则完成研究	☐ 是	☐ 否	
1.4 国家药品监督管理局其他相关规定不予受理的情形	☐ 否	☐ 是	
二、申报资料自查			
2.1 资料项目及目录是否按《已上市中药变更事项及申报资料要求》提交	☐ 是	☐ 否	
2.2 是否对申报资料中的所有 PDF 文件使用申请人或注册代理机构的电子签章逐个封面加盖申请人或注册代理机构公章	☐ 是	☐ 否	
2.3 是否按照填表说明要求填写申请表	☐ 是	☐ 否	
2.4 申请表填报信息是否与申报资料中内容一致	☐ 是	☐ 否	
2.5 所提交证明是否均在有效期内	☐ 是	☐ 否	
2.6 是否已承诺变更获得批准后的实施时间不超过自变更获批之日起 6 个月, 涉及药品安全性变更的事项除外。	☐ 是	☐ 否	
声明: 1、所提交的申报资料与目录内容完全一致, 译文准确。 ~~2、所提交的复印件与原件内容完全一致。~~ ~~3、所提交的电子文件与纸质文件内容完全一致。~~ 42、所提交的证明性文件遵守当地法律、法规的规定。 53、保证按要求在国家药品监督管理局药品审评中心网站及时上传相关电子资料。 64、如有虚假, 申请人本单位愿意承担相应法律责任。			
申请人/注册代理机构负责人 (签字) 申请人/注册代理机构 (公章) 年__月__日			

附件 2

参考目录

1. 《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第 27 号）
2. 《药品生产监督管理办法》（国家市场监督管理总局令第 28 号）
23. 《国家药监局关于发布〈药品上市后变更管理办法（试行）〉的公告》（2021 年第 8 号）
34. 《国家药监局关于发布〈已上市中药变更事项及申报资料要求〉的通告》（2021 年第 19 号）
45. 《国家药监局关于取消 36 项证明事项的公告》（2019 年第 34 号）
56. 《国家药监局关于取消 16 项证明事项的公告（第二批）》（2019 年第 55 号）
67. 《国家药监局关于取消 68 项证明事项的公告（第三批）》（2019 年第 102 号）
8. 《国家药监局关于药品注册网上申报的公告》（2020 年第 145 号）
9. 《国家药监局关于实施药品注册申请电子申报的公告》（2022 年第 110 号）
10. 《国家药监局关于加强药品上市许可持有人委托生产监督管理工作的公告》（2023 年第 132 号）
11. 《总局关于规范已上市中成药通用名称命名的通知》（食药监药化管〔2017〕105 号）

12. 《关于提交药品注册检查检验用申报资料光盘的通知》
13. 《药品注册申请审评期间变更工作程序（试行）》
14. 《关于药品注册申请电子申报有关要求的通知》

中药制剂稳定性研究技术指导原则 (征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2023 年 10 月

中药制剂稳定性研究技术指导原则

（征求意见稿）

一、概述

稳定性研究是评价药品质量的重要内容。中药制剂稳定性研究是通过考察中药制剂的物理、化学及生物学特性在不同环境条件下（如温度、湿度、光照等）随时间变化的情况，以认识和预测中药制剂的质量变化趋势，为中药制剂生产、包装、贮藏、运输条件的确定和有效期的制定提供科学依据。

本指导原则为中药制剂稳定性研究的一般性原则，是基于现有认知水平、技术条件以及中药制剂特点提出的指导性建议。鼓励采用新技术、新方法开展中药制剂稳定性研究，如采用其他研究方法，应证明其科学合理性。药品上市许可持有人和研究者是中药制剂稳定性研究的责任主体，应基于品种特点，有针对性地设计稳定性的试验方案，综合评估试验结果。

中药制剂稳定性研究一般始于研发初期，并贯穿于研究与开发的全过程，上市后还应继续进行稳定性研究，持续关注可能影响其质量的因素。

本指导原则适用于中药制剂申请临床试验、上市许可、上市后变更等研究过程中的稳定性研究；中药制剂中间产物、天然药物稳定性研究亦可参考本指导原则。

二、基本原则

（一） 试验设计应科学合理

根据研究对象特点，结合中药制剂注册申请的不同类别、不同阶段的稳定性研究目标，进行试验设计。

稳定性试验样品应具有代表性，通常采用至少中试规模批次的样品进行。应根据品种的处方、工艺、剂型等特点选择合适的考察指标，所用分析方法应进行过方法学验证。考察温度、湿度、光照等条件应考虑到药品在贮藏、运输及使用过程中可能遇到的环境因素。应基于对中药制剂的认识、稳定性变化趋势设置合理的考察时间点。

（二） 稳定性研究应反映中药制剂的整体质量

中药制剂具有多成份复杂体系的特点，单一指标有其局限性，应从多角度、多维度选择多个指标进行稳定性研究与评价，内容一般涵盖物理、化学、微生物学、生物学等方面。并关注考察指标与有效性、安全性的关联性。

一般以质量标准及中国药典制剂通则中与稳定性相关的指标为考察项目。必要时，应考察反映质量变化的其他指标。

稳定性试验数据应进行系统分析和评估，依据不同检测项目的结果及其变化趋势与程度，分析评估是否符合中药制剂质量要求。

（三） 稳定性研究应反映中药制剂的质量变化情况

在中药制剂保存期间易于变化的指标，如挥发性、热敏

性、易氧化水解等不稳定成份，可能会影响其质量、安全性和有效性的考察项目，应重点关注。

考察指标出现明显变化时，应从制剂处方、生产工艺、包装材料和容器、贮藏条件等方面分析原因，提出改进措施，关注其与有效性、安全性、质量可控性的关联，并进行综合评估，确定贮藏条件和有效期。

三、试验方法

根据研究目的和条件的不同，稳定性试验可分为影响因素试验、加速试验和长期试验等。影响因素试验一般用 1 批样品进行，加速试验和长期试验应采用 3 批样品进行。加速试验和长期试验所用包装材料和容器应与拟上市包装一致。

临用现配的中药制剂，或是多剂量包装开启后有一定使用期限的中药制剂等，应根据其具体的临床使用情况，进行配伍稳定性试验或开启后使用的稳定性试验。

（一）影响因素试验

影响因素试验是比加速试验更激烈的条件下探讨药物的稳定性、了解影响稳定性因素及所含成份的变化情况，为制剂处方设计、工艺筛选、包装材料和容器选择、贮藏条件确定、有关物质的控制提供依据，并为加速试验和长期试验拟采用的温度和湿度等条件提供参考。

影响因素试验一般包括高温、高湿、强光照射试验。影响因素试验一般用 1 批样品进行，如果试验结果不明确，则

应加试 2 个批次样品。固体样品应置于适宜的开口容器中(如称量瓶或培养皿), 分散放置, 厚度不超过 3mm (疏松样品可略厚), 必要时加透明盖子保护 (如挥发、升华等)。液体样品应置于化学惰性的透明容器中。制剂除去外包装, 并根据试验目的和制剂特性考虑是否除去内包装。

1. 高温试验

供试品置适宜的恒温设备中, 设置温度一般高于加速试验温度 10℃ 以上 (如 50℃、60℃), 通常可设定于 0 天、5 天、10 天取样检测。与 0 天比较, 若供试品质量发生显著变化, 则可降低温度试验, 例如, 温度由 50℃ 或 60℃, 降低为 40℃。

2. 高湿试验

供试品置适宜的恒湿设备中, 于 25℃、RH90% ±5% 条件下放置 10 天, 通常在 0、5、10 天取样检测, 检测项目应包括吸湿增重等。若吸湿增重在 5% 以上, 则在 RH75% ±5% 条件下同法进行试验; 若吸湿增重在 5% 以下, 其他考察项目符合要求, 则不再进行此项试验。水性液体制剂可不进行此项试验。

恒湿条件可以通过恒温恒湿箱或在密闭容器中放置饱和盐溶液来实现。根据不同的湿度要求, 可选择 NaCl 饱和溶液 (15.5~60℃, RH75% ±1%) 或 KNO₃ 饱和溶液 (25℃, RH92.5%)。

3. 强光照射试验

强光照射试验通常应采用去除包装的样品进行试验。需要考察包装对光照的保护作用时,采用有内包装或内包装加外包装的样品进行试验。

供试品置光照箱或其它适宜的光照装置内,可选择输出相似于 D65/ID65 发射标准的光源,或同时暴露于冷白荧光灯和近紫外灯下,在照度为 $4500\text{lx}\pm 500\text{lx}$ 条件下,且光源总照度应不低于 $1.2\times 10^6\text{Lux}\cdot\text{hr}$ 、近紫外能量不低于 $200\text{w}\cdot\text{hr}/\text{m}^2$,于规定时间取样检测。试验中应注意控制温度,与室温保持一致,并注意观察供试品的外观变化。

根据药物的性质可设计其他试验,探讨 pH 值、氧及其他条件(如冷冻等)对药物稳定性的影响。

(二) 加速试验

加速试验是在高于长期贮藏温度和湿度条件下进行的稳定性试验,为制剂处方设计、质量评价、包装、运输、贮藏条件等提供试验依据,并根据试验结果确定是否需要中间条件下的稳定性试验及确定长期试验的放置条件。

加速试验一般在 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}75\%\pm 5\%$ 条件下进行试验,考察时间为 6 个月,检测至少包括初始、中间和末次等 3 个时间点(如: 0、3、6 月)。根据研发经验,预计加速试验可能会出现显著变化,则应该在试验设计中考虑增加检测时间点。如果在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}60\%\pm 5\%$ 条件下进行长期试验,

当加速试验过程中质量发生了显著变化，则应进行中间条件试验。

乳剂、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、眼膏剂、栓剂、气雾剂、泡腾片及泡腾颗粒宜直接采用 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}65\% \pm 5\%$ 的条件进行试验。

拟冷藏贮藏 ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) 的制剂的加速试验可在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}60\% \pm 5\%$ 条件下进行，时间为 6 个月。如果加速试验 3 个月以内发生显著性变化，则不必进行 6 个月的试验。

对拟冷冻贮藏 ($-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) 的制剂，应对一批样品在 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 或 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 条件下放置适当的时间进行试验，以了解短期偏离标签贮藏条件（如运输或搬运时）对其影响。

对有特殊温湿度要求的制剂，可制定其他试验温度、湿度。

（三）长期试验

长期试验是在接近制剂实际贮藏条件下进行的稳定性试验，为确认制剂的包装、贮藏条件及制定有效期提供依据。

供试品放置条件通常为 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}60\% \pm 5\%$ 或 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $\text{RH}65\% \pm 5\%$ ，考察时间点应能预测制剂的稳定性情况。如拟定的有效期为 12 个月以上，检测频率一般为第一年每 3 个月一次，第二年每 6 个月一次，以后每年一次，直至拟定的有效期。

对有特殊温湿度要求的制剂，可制定其他试验温度、湿

度。

四、研究要求与结果评价

（一）研究要求

1. 申请临床试验

对于申请临床试验的中药制剂，应提供符合临床研究要求的稳定性研究资料，初步确定适宜的包装材料和容器、贮藏条件，保证临床试验期间所用样品质量稳定。一般情况下，应提供 3 批样品不少于 6 个月的加速试验及长期试验资料。

原料药物与制剂一同申报的，应提供原料药物的稳定性研究资料。

2. 申请上市许可

对于申请上市许可的中药制剂，应提供全部已完成的稳定性研究资料，一般情况下，应包括至少 3 批商业规模样品的 6 个月加速试验和 18 个月及以上的长期试验研究数据，以确定申报注册药品的实际有效期。如申报时尚未完成 18 个月长期试验研究，可提供至少 12 个月长期试验数据，批准前补充至 18 个月及以上长期试验数据。药品上市后，应当按照提交的稳定性研究承诺继续进行长期试验，直至考察的时间可以覆盖拟定的有效期。采用不同包装材料和容器时，每种包装材质均应进行稳定性研究。

对于以人用经验作为上市许可申请注册审评证据的中药新药制剂，如果申报制剂与人用经验所用药物处方、生产

工艺、关键工艺参数、辅料种类及用量、剂型、规格、直接接触药品的包装材料和容器等一致时，人用经验所用药物的稳定性研究数据可以作为申报制剂拟定有效期的支持性数据。

按古代经典名方目录管理的中药复方制剂，如果中试规模样品与商业规模样品处方、生产工艺、关键工艺参数、辅料种类及用量、剂型、规格、直接接触药品的包装材料和容器等一致时，可提供中试样品的长期试验数据作为确定制剂有效期的支持性数据。

3. 上市后变更

已上市中药制剂药学变更经评估需进行稳定性研究的，基于变更风险及变更情形，申报或备案时，一般应提供 3~6 个月加速和长期试验研究资料，以考察变更对中药制剂稳定性的影响；上市后，应当按照提交的稳定性研究承诺继续进行长期试验，直至考察的时间可以覆盖拟定的有效期。必要时应与变更前的稳定性研究资料进行对比，以评价变更的合理性，并根据研究结果，确认变更后中药制剂的包装、贮藏条件和有效期。如药品标准不能较好地反映中药制剂质量，对于制剂质量的可控性低，应先开展质量标准研究工作，根据中药制剂特点，选择合适的考察项目及检测方法，开展稳定性研究。

对于仅为装量规格变更，不涉及变更处方工艺、包装材

料的，应进行稳定性分析，酌情进行稳定性研究。

（二）研究结果的分析评估

稳定性结果评价应科学合理，尽可能准确反映中药制剂的稳定性状况，关注其与有效性、安全性、质量可控性的关联。应根据中药注册分类不同类别的特点进行稳定性研究结果评估。如从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物及其制剂（中药注册分类 1.2 类），应关注提取物大类成份的种类及比例变化，指纹图谱/特征图谱的相似度、相对保留时间、相对峰面积等变化；其中单一成份制成的制剂，应关注各检测时间点单体成份的含量、有关物质及产品理化性质等的变化情况。

1. 贮藏条件的确定

根据稳定性试验结果，同时结合中药制剂在贮藏、运输、流通、使用过程中可能遇到的情况进行综合分析，确定产品的贮藏条件。

贮藏条件应按照《中国药典》及国家的相关要求，在说明书/标签中准确规范表述；也可采用试验所确定的具体条件，如以“不超过 30℃ 保存”、“不超过 25℃ 保存”等方式表述。

2. 包装材料和容器的确定

一般应当根据制剂性质、无包装的样品和拟定包装材料和容器的影响因素试验结果及对比分析情况，初步确定包装材料和容器。结合拟定的中药制剂包装材料和容器的加速稳

定性、长期稳定性试验和/或相容性试验结果，进一步验证所采用的包装材料和容器的合理性。

高风险制剂（吸入制剂、注射剂、滴眼剂等）及其包装材料和容器的变更的稳定性试验应考虑包装材料和容器以及封闭系统可能对样品具有的潜在不良影响，与包装材料和容器的相容性试验一并设计。相容性研究的具体要求与试验方法，可参照相关技术指导原则。新材质的包装材料和容器还应考虑研究其对制剂安全性的影响。

对于包装在非渗透性容器中的中药制剂，例如半固体（制剂）的密封铝管，溶液剂的密封玻璃安瓿等，由于这种容器具有防潮及防溶剂通过的特点，可不考虑药物对湿度的敏感性或可能的溶剂损失，其稳定性研究可在适宜湿度下进行。

对于包装在半渗透性容器中的中药制剂，例如低密度聚乙烯、聚丙烯等制备的输液袋、塑料安瓿、眼用制剂容器等，其加速试验应在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}25\% \pm 5\%$ 的条件下进行试验，长期试验可选择在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}40\% \pm 5\%$ ，或 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}35\% \pm 5\%$ 的条件下进行试验。对采用半渗透性容器包装的水溶性制剂，在上述稳定性试验中，除评估该制剂的物理、化学、生物学和微生物学稳定性外，还应评估其潜在的失水性等相关指标，具体研究参照相关指导原则。

3. 有效期的确定

有效期应根据加速试验和长期试验的结果分析确定，一般情况下，以长期试验结果为依据，可取长期试验结果与 0 月数据相比无明显改变的最长时间点为有效期。

以人用经验作为上市许可申请注册审评证据的中药新药制剂，人用经验所用药物的有效期结果可以作为申报制剂拟定有效期的支持证据。

对于已上市中药制剂药学变更，若可证明变更前后的样品稳定性情况基本一致，变更前样品稳定性试验数据可作为变更后样品拟定有效期的参考。

有效期应以月为单位描述，一般为 6 个月的倍数，通常不低于 12 个月，可以表述为：XX 个月（X 用阿拉伯数字表示）。

（三）稳定性研究承诺及药品上市后的稳定性考察

对于上市许可申请，当申报注册的 3 个商业规模批次样品的长期稳定性数据已涵盖拟定有效期时，则认为无需进行批准后的稳定性承诺；当递交的资料包含了至少 3 个商业规模批次样品的稳定性试验数据，但长期稳定性数据尚未至拟定的有效期，则应承诺继续进行研究直到拟定的有效期。当递交的资料不包含商业规模批次稳定性数据，则应承诺对商业规模的三批样品进行 6 个月的加速试验和长期稳定性试验，且长期试验应考察到拟定的有效期。

在药品获准上市许可后，药品上市许可持有人应当切实

履行主体责任，采用实际生产规模的药品进行留样观察，持续关注可能影响药品质量的因素。根据考察结果，对包装、贮藏条件进行确认或改进，并进一步确定有效期。

五、稳定性研究报告

稳定性研究报告一般包括以下内容：

1. 供试品的品名、规格、剂型、批号、批产量、生产者、生产日期和试验开始时间，并应说明原料药物的来源和执行标准。

2. 稳定性试验的条件，如温度、光照强度、相对湿度、容器等。应明确包装材料和容器类型、颜色、密封方式等。

3. 稳定性研究中各质量检测方法和指标的限度要求。

4. 在研究起始和试验中间的各个取样点获得的实际分析数据，一般应以表格的方式提交，并附相应的图谱。

5. 检测结果应如实申报，不宜仅采用“符合要求”等表述。检测结果应该用每个制剂单位所含有效成份的量（或有效成份标示量的百分数），如 μg ， mg ， g 等表述，并给出其与 0 月检测结果比较的变化率。如果在某个时间点进行了多次检测，应提供所有的检测结果及其相对标准偏差（RSD）。

6. 应对试验结果进行分析并得出初步的结论。

中药特征图谱研究技术指导原则

（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2023 年 10 月

中药特征图谱研究技术指导原则

（征求意见稿）

一、概述

中药特征图谱系指中药样品经适当处理后，采用适宜的分析方法，研究建立的能够反映多组份信息并体现其质量特征的图谱。中药特征图谱对于识别中药关键质量属性，研究量质传递，评价中药质量的均一性、稳定性，提高中药整体质量控制水平具有重要意义。

为规范中药特征图谱的研究，明确中药特征图谱的技术标准和要求，制定本技术指导原则。

二、基本原则

（一）反映中药质量特征

特征图谱应反映中药质量特征，应在中药所含成份研究的基础上，开展特征图谱研究。鼓励基于中医临床实践，结合其功效特点或有效性、安全性数据，在特征图谱中体现关键质量属性。

（二）方法科学可行

中药特征图谱应具有特征性、重现性和实用性，测定方法具有可操作性，制定过程中应进行系统的研究，选择适宜的方法，并兼顾简便、易行、经济、环保等要求。

（三）体现品种特点

中药质量研究具有复杂性、渐进性，应结合具体品种特点进行研究，若药品中含多种理化性质差异较大的不同类型

成份，可建立多个特征图谱以分别反映不同类型成份的信息。
鼓励新技术与新方法在特征图谱中的应用。

三、主要内容

中药特征图谱应根据中医药特点、研发目的及质量控制的实际需要开展针对性的研究。研究内容一般包括检测方法选择、供试品制备、特征图谱制定、方法学验证、判定方法等。

（一）检测方法选择

应根据中药所含化学成分的理化性质等，充分考虑分析方法的可操作性，选择适宜的检测方法，尽可能检出反映中药质量的特征成分。一般多采用色谱方法，如液相色谱法、气相色谱法等。对于所含成份类型较多的中药，可考虑采用多种检测方法或多种测定条件制定多个特征图谱。鼓励采用成熟适用的新技术新方法，科学、全面、准确地反映特征信息。

（二）供试品制备

应根据样品中所含化学成分的理化性质和检测方法的要求，选择适宜的方法（如提取、萃取等）进行制备。对于成份复杂的中药，可进行预处理，减少不同成份间的干扰。供试品的制备应尽可能使活性/指标成份在特征图谱中得以体现。

(三) 特征图谱制定

1. 特征图谱的建立

特征图谱应具有足够的代表性，应能反映多组分信息，表征中药的质量特征。一般应根据 15 批及以上代表性样品的测定结果研究制定。特征峰应有一定的峰高/峰面积（一般应不小于最大峰的 5%）。中药制剂的特征峰一般应涵盖 2/3 以上的药味，可使用多个特征图谱。

优先选择活性成份作为特征峰；活性成份不明确的，可选择图谱中稳定出现的色谱峰作为特征峰，并尽可能对其进行指认。中药复方制剂具有多条工艺路线的，建议针对每条工艺路线选取专属性强的化学成分作为特征峰。

2. 特征峰的指认和归属

根据中药所含成份，结合对照品比对及色谱-质谱联用等方法对色谱峰进行指认。

对中药复方制剂，应根据处方各药味所含化学成分、制备工艺等情况，对特征峰进行药味归属。

3. 参照物的选择

参照物用于特征峰的定位或定量，有助于特征峰的指认、归属和判定，应根据产品特点选取适宜的对照药材、对照提取物、一个或多个主要活性成份或指标成份等作为参照物。中药制剂参照物的选择应基于药材-饮片-中间体-制剂的关联性，结合药效及制备工艺情况进行研究。

(四) 方法学验证

参照现行版《中国药典》《国家药品标准工作手册》等相

关要求，开展特征图谱的方法学验证研究，包括精密度、稳定性、重复性、耐用性等。

（五）判定方法

中药特征图谱一般可对特征峰的保留时间、相对保留时间/相对峰面积等进行评价，应根据品种自身特点选择评价方法。

采用特征峰保留时间评价的，供试品特征图谱的相关色谱峰应与相应的参照物色谱峰保留时间相同。采用特征峰相对保留时间/相对峰面积评价的，根据研究结果确定参照峰(S峰)、各特征峰的相对保留时间及其范围、相对峰面积及其范围等。特征峰相对保留时间规定值范围一般应不超过 $\pm 10\%$ 。若超过 $\pm 10\%$ ，可考虑增加参照物，即特征图谱测定中采用 1 个或多个参照物分别对不同特征峰的相对保留时间做出规定。

中药口服制剂生产过程质量控制研究技术指导原则 (征求意见稿)

中药口服制剂生产过程质量控制研究 技术指导原则（征求意见稿）

一、概述

中药口服制剂应开展原辅料的质量控制、生产过程质量控制、终产品检验等在内的全过程质量控制研究，以保障产品质量的批间一致、批内均一。其中，生产过程质量控制是药品质量控制的重要技术手段，须针对产品质量目标，根据对产品质量、生产过程以及两者间相互关系的理解，研究一系列保障过程性能和产品质量的有计划的调控措施，包括在生产过程中通过监测及调节过程参数等，确保产品质量符合目标要求。

为指导中药口服制剂生产过程质量控制研究，提高药品质量的可控性，鼓励符合中药特点的新技术、新方法在生产中应用，制定本技术指导原则。

本指导原则提出了中药口服制剂生产过程质量控制的研究策略和关注点，主要阐述了关键物料质量属性和关键过程参数的确立、生产过程质量控制方式的建立、生产过程质量风险的评估和方法验证等内容，旨在为开展相关研究提供指导性意见。药品上市许可持有人可根据企业的需求和生产条件，通过对产品自身特点和质量属性的认知，自行开展评估研究。鼓励已上市中药以产品质量稳定均一为目标，开展生产过程质量控制研究。鼓励药品上市许可持有人或申请人就生产过程质量控制研究、实施的相关问题与监管机构开展沟通交流。

二、基本原则

（一）遵循“质量源于设计”理念

中药口服制剂应遵循“质量源于设计”理念，根据产品质量目标要求，研究物料参数、工艺参数、过程参数，并明确上述参数与产品

27 关键质量属性之间的相关性，采用现代科学技术，加强生产过程质量
28 控制研究。应重视全生命周期管理，完善过程控制，保证产品质量的
29 可控性。鼓励新技术、新方法在生产过程质量控制的应用。

30 （二）注重整体质量评价

31 中药口服制剂的处方药味组成多样、成份复杂，其生产过程质量
32 控制研究的指标应遵循中药整体质量评价及具体工序物料质量评价
33 的要求，可采用性状（如外观、粒度等）、浸出物、特征/指纹图谱、
34 多指标成份含量、生物效应等，对关键物料质量进行评价，对生产过
35 程参数进行调控。

36 （三）加强全过程质量控制

37 饮片作为中药制剂生产的源头，其质量差异直接影响产品质量一
38 致性。同时，中药口服制剂生产可能涉及的前处理、提取、浓缩、干
39 燥、成型等多个工艺单元及单元间的相互影响，均可能影响产品质量。
40 因此中药口服制剂应在做好饮片等源头质量控制的基础上，厘清量质
41 传递规律，加强生产过程质量控制，关注其与终产品质量控制的关联
42 性。

43 （四）注重生产过程质量风险管控

44 持有人应深入认识生产过程质量控制的复杂性及其质量风险，开
45 展生产过程质量控制的相关研究，注重风险管控，建立完善风险管控
46 措施，加强生产相关人员、设备设施、生产物料、操作方法、生产环
47 境的管控。

48 三、主要内容

49 （一）生产过程质量控制的研究策略和关注点

50 中药口服制剂生产过程质量控制应深入理解其生产全过程，从大
51 量工艺研究及生产中积累物料参数、工艺参数、过程参数等数据，采
52 用合理的数据处理分析方法，辨识上述参数与产品质量属性的相关性，

明确对产品质量有显著影响的物料参数、工艺参数、过程参数，研究明确各类参数间关系，实现对物料、生产设备、工艺过程等合理精准调控，以保证生产过程质量切实可控。

中药口服制剂应在符合药物质量设计要求的基础上，根据产品的具体特点和实际生产情况，开展生产过程质量控制研究，重点关注关键物料质量属性和关键过程参数的确立、分析检测方法的建立、相关性分析研究结果、质量风险管控措施等。

（二）关键物料质量属性和关键过程参数的确立

关键物料质量属性和关键过程参数是生产过程质量控制的核心，应研究明确并采用合理的技术方法实现有效监控。

1. 关键物料质量属性

本指导原则涉及的物料包括饮片或提取物、辅料、中间体、包装材料/容器等，物料质量属性包括物理、化学、生物等方面的特性，其中对药品安全性和有效性、生产可控性产生较大影响的质量属性应作为关键物料质量属性。

关键物料质量属性的辨识和确认应根据产品的质量设计要求和研究基础，充分运用现代科学技术，研究建立能体现整体质量的控制指标并确定合理的限度范围，为生产过程质量控制提供依据。

2. 关键过程参数

中药口服制剂的关键过程参数是指生产过程中对物料及产品质量属性产生影响，需重点监测、控制的变量。一般应根据生产过程中各工艺步骤的特点，考虑工艺对物料可能产生的影响，选择影响产品质量的关键过程参数进行监控。

可采用多种方法充分开展物料参数、工艺参数、过程参数与关键质量属性之间的相关性研究，建立设计空间，并探索相应的过程控制技术。

(三) 生产过程质量控制方式的建立

生产过程质量控制既可以使用生产过程检验、终产品检验等方法，也可以使用过程分析技术等新方法、新技术。在识别关键物料质量属性、关键过程参数等基础上，可采用适宜的检测技术，对数据进行解析分析并建立关联性，应用于生产过程质量控制，确保产品质量。

不同检测技术的原理、适用性不同，应根据待测物质的特点、检测环节、检测环境等因素，合理选择。鼓励研究建立新方法、新技术。

生产过程质量控制应尽可能全面获取生产过程中的物料、设备、工艺等信息，采用适宜的分析工具进行数据分析和信息提取。相关性分析研究应充分考虑中药特点，选择合理的分析方法，采集的数据应具有代表性，样本量应满足要求。若涉及建模研究，模型应具备准确性、适用性、稳健性，必要时应更新模型。

生产过程质量控制贯穿于中药口服制剂的整个生产过程，可根据相关性研究结果实施，包括但不限于：生产开始前，可针对输入物料属性对生产过程进行前馈控制；生产过程中，可基于在线检测指标和控制模型进行生产过程的反馈控制。可通过对全过程工艺质量数据挖掘、过程控制模型的持续完善、维护优化，在保持或提高产品质量控制水平的基础上改进生产过程。

生产过程质量控制的实施过程中，应考虑到生产相关人员、设备设施、生产物料、操作方法、生产环境等因素的影响，例如将已有生产工艺桥接到新的制造设备，应关注设备升级的可行性及对产品质量的影响。

(四) 生产过程质量风险的评估和方法验证

生产过程质量控制应当重视风险评估，根据对方剂、工艺等充分

105 认知，识别生产过程质量控制可能存在的风险因素，制定纠正和预防
106 措施。例如应当考虑过程参数数据采集对生产过程和物料质量的影响，
107 选择的过程监测方法应包括备用的质量控制措施，以降低这些情形给
108 产品带来的质量风险。在发生风险时，应当进行适当调查，分析原因，
109 并实施纠正和预防措施。

110 生产过程质量控制体系应当经过验证，并建立书面的验证档案。
111 可有针对性的开展生产工艺验证、清洁程序验证、分析方法验证、检
112 测规程验证、计算机化系统验证等。具体可参考相关要求开展验证。
113 对已经过验证的生产过程质量控制体系应当进行定期评估。

《中药材生产质量管理规范》 监督实施示范建设方案

为贯彻落实国务院办公厅《中医药振兴发展重大工程实施方案》，有序推进《中药材生产质量管理规范》（中药材 GAP）实施，推动中药材规范化生产，从源头提升中药质量，促进中药传承创新和高质量发展，按照“讲政治、强监管、保安全、促发展、惠民生”工作思路和国家药监局《关于进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展的若干措施》工作部署，国家药监局决定开展中药材 GAP 监督实施示范建设工作，由安徽、广东、四川、甘肃省药品监管部门作为任务承担单位推进示范建设，其他省级药品监管部门可根据工作需要主动开展，相关方案如下。

一、工作目标

坚持以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，深入贯彻党的二十大精神和习近平总书记关于中药传承创新发展的指示批示精神，学习贯彻习近平新时代中国特色社会主义思想主题教育，坚持学思用贯通，知信行统一，以学增智、以学促干。立足新发展阶段，完整、准确、全面贯彻新发展理念，坚持问题导向、协同发展，统筹监管和服务，优化完善延伸检查等监督实施举措，

推动中药生产企业（中药饮片、中药配方颗粒生产企业和中成药上市许可持有人，下同）使用符合 **GAP** 的中药材，从源头提升中药质量，促进中药传承创新和高质量发展。

二、重点任务

（一）遴选重点企业和品种。结合本辖区中药发展和中药材生产实际，遴选重点中药生产企业使用 5—10 种符合 **GAP** 的中药材生产重点品种。遴选过程中应当聚焦规范化发展基础较好的中药材品种，结合重点中药生产企业进展，按照中药监管相关规定和要求，优先选择中药注射剂，中药配方颗粒，采购产地加工（趁鲜切制）中药材生产的中药饮片或者其他中成药大品种作为重点品种等。

（二）指导开展自评和报送。督促重点中药生产企业在《药品生产质量管理规范》体系下建立中药材 **GAP** 相关专业机构和人员团队，结合中药材供应商审核，将质量控制体系主动延伸到中药材产地。指导该企业根据中药材 **GAP** 及相关技术要求研究制定内部评估标准，对相应中药材是否符合 **GAP** 开展评估，形成自评报告，包括产能产量及持续供给等评估信息，并主动向所在地省级药品监管部门报送。

（三）开展延伸检查和公开结果。综合企业报送的资料，结合日常监督检查工作和中药材生产实际，开展延伸检查，重点检查中药材 **GAP** 符合性，依法公开符合要求的检查结果，涉及企业

商业秘密等信息除外。中药材产地不在本辖区的，可以商请中药材产地省级药品监管部门联合或者协助检查；对中药材产地省级药品监管部门或者其他省级药品监管部门已完成检查的，可以在沟通交流基础上互认结果。

（四）规范 GAP 标识管理。参照《药品说明书和标签管理规定》《已上市中药变更事项及申报资料要求》及中药饮片包装标签管理规定等要求，指导中药生产企业自评符合 GAP 后可以按程序在中药标签中标示“药材符合 GAP 要求”，中成药应当是处方中的所有植物、动物来源药材均符合 GAP 后方可标示，并按相关程序进行标签变更。标示位置可以在最小包装通用名称下方，中成药也可以在【成份】项的内容后。标示的字体和颜色应当清晰，在通用名称下方标示的，其字体以单字面积计不得大于通用名称所用字体的二分之一；在中成药【成份】项的内容后标示的，字体及大小应当与【成份】项内容相同。未使用或未完全使用符合 GAP 中药材生产的批次不得标示。

三、进度安排

（一）工作准备（2023 年 6—8 月）。根据本方案，结合本辖区中药生产企业对中药材质量审核工作实际，综合中药材 GAP 及相关技术要求，遴选重点企业及品种；制定监督实施示范建设工作实施细则，明确服务企业主动报告的程序和要求，开通服务窗口；细化工作任务，做好动员部署，积极推进实施。相关实施细则

请于 2023 年 7 月 31 日前报送国家药监局，主动开展的省级药品监管部门可以于 8 月 31 日前报送。

（二）组织实施（2023年7月—2024年9月）。结合工作进程，指导中药生产企业自行开展中药材GAP符合性评估，引导其主动报送自评报告，根据需要组织开展延伸检查，重点检查中药材GAP符合性，做好检查结果信息公开，检查发现需要进一步完善的，可以在企业完善并通过最终检查后公开等。示范期间，每个示范省份实现中药生产企业使用5—10种符合GAP的中药材。

（三）总结报告（2024年6月—10月）。总结示范建设经验和成果，全面梳理发现的问题，提出解决方案建议，探索建立以中药材相关延伸检查为核心的中药材GAP监督实施工作方案，形成示范建设报告，报送国家药监局。

（四）评估验收（2024年9月—12月）。国家药监局综合分析各省示范建设报告，组织中药材GAP专家工作组对示范建设结果开展调研性抽查评估，总结示范建设成效，对推进成效显著的示范省级药品监管部门通报表扬。

四、保障措施

（一）加强组织实施。各相关药品监管部门要统一思想，提高认识，加强对中药材 GAP 推进实施的组织领导，兼顾操作性、服务性。根据工作需要，可以研究成立工作领导小组，必要时组建本辖区专家工作组，也可商请国家药监局专家工作组支持。建

立和培训符合中药材 GAP 检查需要的检查员队伍，鼓励开通或建立信息平台，统一公开公示检查结果，更好地服务企业，切实推进示范建设有序实施。

（二）强化协同配合。各相关药品监管部门要主动加强与本辖区工信、农业农村、医保、林草、中医药等相关管理部门的协同配合，加强中药材种子种苗研究和供给、基地和种植养殖规划、投入品使用、采收加工、质量控制等技术指导和服务，协同推进将使用符合 GAP 药材的药品优先纳入集采等，推动形成“优质优先”的新秩序。

（三）推动产地引导。各相关药品监管部门要联合相关管理部门，积极支持和协助中药材产地政府将中药材源头质量安全纳入地方药品安全体系建设，完善中药材产业高质量发展工作机制，研究出台激励政策，对中药材生产企业给予奖励，对使用符合 GAP 药材的中药生产企业给予政策倾斜等，做好中药材规范化种植养殖规划，建立中药材 GAP 生产基地台账、信用档案和信息化追溯平台，推动以中药材产地为主体的信息化建设并实现信息共享，协助打造中药材产地品牌。

（四）加大宣贯力度。各相关药品监管部门要积极宣传推广中药材 GAP 实施工作，加大中药监管相关规定和中药材 GAP 技术要求的宣贯力度，督促中药生产企业不断提高质量意识，突出实施中药材 GAP 对保障药材质量稳定、供应及价格稳定、降低质

量安全风险和经营风险等重要性。协助和联合相关管理部门宣传推广中药材 **GAP** 在中药材规范化发展，以及乡村振兴和农业农村现代化建设中的重要作用，共同营造更加蓬勃的中药材规范化发展态势，打造更加符合中药传承创新发展的良好氛围。

中药材 GAP 实施技术指导原则

第一节 中药材 GAP 的概念

中药材 GAP 是《中药材生产质量管理规范》（Good Agricultural Practice for Chinese Crude Drugs）的简称，其中 GAP 是 Good Agricultural Practice 的缩写。该规范是由我国国家药品监督管理部门依据《中华人民共和国药品管理法》等组织制定，并负责组织实施的行业管理法规；是一项从保证中药材品质出发，控制中药材生产和品质的各种影响因子，规范中药材生产全过程，以保证中药材真实、安全、有效及品质稳定可控的基本准则。该规范是中药材规范化生产和质量管理的基本要求，适用于中药材生产企业采用种植、养殖方式规范生产中药材的全过程管理，同 GLP、GCP、GMP 和 GSP 共同构成了药品管理的 5 个配套规范。实施中药材 GAP，有利于对中药材生产全过程进行有效的品质控制，是保证中药材品质“稳定、可控”，保障中医临床用药“安全、有效”的重要措施。

该规范所指的中药材是广义的概念，涵盖传统中药、草药、民族药及引进的植物药。矿物药因来源于非生物，其自然属性和生产过程与生物类药差异较大，因此其生产质量管理不包括在该规范范围内。

由于药材来源于药用动植物，因此中药材 GAP 的大部分内容是针对活的药用动植物及其赖以生存的环境而制订。中药材 GAP 既适用于栽培、养殖的物种，也包括野生种和外来种。值得注意的是，我国的中药材 GAP 概念涵盖的不仅是药用植物，还包括药用动物，这一点与 WHO 和欧盟的药用植物种植和采集的生产质量管理规范（GACP）仅包括药用植物和芳香植物不同，因为目前我国以药用动物为基原的药材还占一定的比例。

所谓中药材的生产全过程，以植物药为例，即指从种子开始经过不同的生长发育阶段到形成商品药材（经初加工）为止的过程。此过程一般不包括饮片炮制。但根据中药材生产企业发展趋势和就地加工饮片的有利因素，国家鼓励中药材生产企业按相关法规要求，在产地发展加工中药饮片。

第二节 新版中药材 GAP 的实施方式

一、实施方式

此次国家药品监督管理局、农业农村部、国家林业和草原局、国家中医药管理局联合发布新版中药材 GAP 的同时，采用公告的方式明确了新版中药材 GAP 的实施方式为“延伸检查”。这是一种新的方式，既不同于试行版中药材 GAP 实施采用的认证检查方式（“认证制”），也没有采用 2016 年原国家食品药品监督管理总局公告时提及的备案管理方式

(“备案制”)。

1. 试行版中药材 GAP 实施方式采用的是国家药监部门组织的认证管理方式

试行版中药材 GAP 于 2002 年 3 月 18 日经原国家药品监督管理局局务会审议通过，2002 年 4 月 17 日以原国家药品监督管理局令第 32 号发布，并于 2002 年 6 月 1 日起施行。为推动规范的落地，基于当时的国家行政事项管理许可特点及中药材 GAP 的非强制性，国家药品监督管理部门经研究决定采取认证管理的方式实施中药材 GAP。为此，2003 年 9 月 19 日，原国家药品监督管理局以国食药监安（2003）251 号文印发了《关于印发〈中药材生产质量管理规范认证管理办法（试行）〉及〈中药材 GAP 认证检查评定标准（试行）〉的通知》。自 2003 年 11 月 1 日起，由原国家药品监督管理局正式受理中药材 GAP 的认证申请，并组织认证试点工作。认证通过的基地在国家药监督管理部门的网站上进行公布，同时也开展了一些基地复认证工作。截至 2016 年认证工作取消，先后共认证中药材 GAP 基地 177 个，涉及全国 26 个省份的 110 家企业 71 种中药材。因此，2003—2016 年，试行版中药材 GAP 的实施方式采用的是行政气息较浓厚的“认证制”，且由国家药监部门直接认证，地方药监部门给予配合。

2. 新版中药材 GAP 曾考虑采用备案管理的实施方式

2016 年 2 月 3 日，国务院印发《关于取消 13 项国务院

部门行政许可事项的决定》，取消了中药材 GAP 认证。基于此，2016 年 3 月 18 日，为适应国家政府职能转变的改革、落实国务院要求，原国家食品药品监督管理总局发布了《关于取消中药材生产质量管理规范认证有关事宜的公告》（2016 年第 72 号），公告明确了 3 点：“一、自公告发布之日起，国家食品药品监督管理总局不再开展中药材 GAP 认证工作，不再审理相关申请。二、国家食品药品监督管理总局将继续做好取消认证后中药材 GAP 的监督实施工作，对中药材 GAP 实施备案管理，具体办法另行制定。三、已经通过认证的中药材生产企业应继续按照中药材 GAP 规定，切实加强全过程质量管理，保证持续合规。食品药品监督管理部门要加强中药材 GAP 的监督检查，发现问题依法依规处理，保证中药材质量”。该公告明确的 3 点，一是正式取消了中药材 GAP 的认证工作；二是中药材 GAP 实施方式拟改为备案管理，但未出台相应的具体办法；三是并没有废止试行版中药材 GAP，原有认证的基地继续管理。该公告发布后，社会上很多人认为中药材 GAP 被取消了。实际上，这是一种误解，取消的是中药材 GAP 基地的认证工作，而不是中药材 GAP 本身。

在 2018 年，国家市场监督管理总局发布《中药材生产质量管理规范（修订草案征求意见稿）》，在其同时发布的“起草说明”中也提及修订的中药材 GAP 拟采用备案管理的方式。因此，在取消了中药材 GAP 认证工作后，国家药品监督管理

部门研究过中药材 GAP 的实施方式拟采用备案管理方式，但当时正在修订的新版中药材 GAP 尚未定稿发布，因此实施方式也未确定。

3. 新版中药材 GAP 采用新的实施方式——“延伸检查”

此次在发布新版中药材 GAP 同时，国家药品监督管理局等通过公告方式同步明确了新版中药材 GAP 的实施方式为“延伸检查”。2022 中药材 GAP 公告中有 2 处提及“延伸检查”：一是“省级药品监督管理部门……必要时对相应的中药材生产企业开展延伸检查，重点检查是否符合本规范。发现不符合的，应当依法严厉查处，责令中药生产企业限期改正、取消标示等，并公开相应的中药材生产企业及其中药材品种，通报中药材产地人民政府”；二是“药品监督管理部门对相应的中药材生产企业开展延伸检查，做好药用要求、产地加工、质量检验等指导”。

2022 中药材 GAP 公告明确延伸检查由省级药品监督管理部门实施而不是直接由国家药品监督管理部门实施。“延伸检查”的对象是中药企业药品标示了“药材符合 GAP 要求”来源的中药材生产企业。延伸检查的主要目的是检查中药材生产企业及其基地的管理是否符合新版中药材 GAP 的要求。

目前，国家药品监督管理局等依据新版中药材 GAP 条款主要内容，尤其是禁止性条款和“应当”达到要求的条款，正研究具体的延伸检查管理办法。新版中药材 GAP 及延伸检

查管理办法是中药材生产企业规范化生产的技术指导原则，是中药生产企业供应商质量审核的技术标准，也是药品监督管理部门中药材 GAP 延伸检查的技术依据。

二、各方职责与挑战

“延伸检查”是一种市场导向的监管方式，将有可能解决长期以来中药材生产质量监管的难题，也有可能克服之前“认证制”带来的一些被诟病的问题。“延伸检查”的中药材 GAP 实施新方式既为中药企业、中药材生产企业带来了良好发展机遇，也带来了新的挑战。

根据 2022 中药材 GAP 公告内容，总结了新版中药材 GAP 推进各方的职责（图 1）。2022 中药材 GAP 公告较清晰地区分了国家相关部门与地方政府、地方各相关部门的责权，也明确了中药企业、中药材生产企业的职责与权益。



图 1 基于“延伸检查”实施新版中药材 GAP 各方职责

1. 国家相关部门

国家相关部门是推动中药材 GAP 的主导力量。制定和修

订《中药材生产质量管理规范》，制定推动规范实施的各项监管和鼓励性的政策措施，明确各方的职责。后续将制定延伸检查管理办法，指导制定新版中药材 GAP 实施技术指南。根据基地建设进展和 GAP 药材供应情况，研究制定鼓励性或强制性可促使中药生产企业使用 GAP 药材的相关措施。

2. 中药生产企业

中药生产企业是使用 GAP 药材的主体，也是带动中药材 GAP 基地建设的核心力量。只有中药生产企业大量需求和使用 GAP 药材，才能带动中药材 GAP 基地建设。为此，2022 中药材 GAP 公告明确如果原料药材来自中药材 GAP 基地，中药生产企业可以在相应饮片、配方颗粒的包装上标示“药材符合 GAP 要求”；如果中药复方制剂所有处方成份均来自中药材 GAP 基地，也可标示；如果只有部分处方成份来自中药材 GAP 基地，尚不能标示。中药生产企业需接受药品监督管理部门的监督检查，药品如标示了“药材符合 GAP 要求”，需要对相应的中药材生产企业进行“供应商审核”，保证符合要求，同时积极协助药品监督管理部门开展延伸检查。国家鼓励中药生产企业采取各种方式自建、共建、共享中药材 GAP 基地。

3. 中药材生产企业

中药材生产企业是实施新版中药材 GAP、建设中药材 GAP 基地的主体。中药材生产企业供应 GAP 药材时，需接受中药

生产企业的“供应商审核”，也需要接受相应的省级药品监督管理部门的“延伸检查”。中药材生产企业采用的组织方式可以灵活多样，如公司+基地、合作社、农场、林场方式。中药材生产企业按照新版中药材 GAP 的要求，建设规范化生产基地，生产出符合要求的 GAP 药材，供应给中药生产企业，既可只供应 1 家也可供应多家。

4. 省级药品监督管理部门

根据 2022 中药材 GAP 公告，省级药品监督管理部门是“延伸检查”的主体。省级药品监督管理部门对应当使用或标示了“药材符合 GAP 要求”的中药生产企业，要加强“监督检查”，必要时对相应的中药材生产企业开展“延伸检查”，重点检查是否符合新版中药材 GAP。发现不符合的，应当依法严厉查处，责令中药生产企业限期改正、取消标示等，并公开相应的中药材生产企业及其中药材品种，通报中药材产地人民政府。除了做好“监督检查”和“延伸检查”外，也要做好药用要求、产地加工、质量检验等指导。

5. 地方人民政府各相关管理部门

2022 中药材 GAP 公告明确，各省相关管理部门应当做好 2 件工作：一是在省委、省政府领导下，配合和协助中药材产地人民政府做好中药材规范化发展工作，如完善中药材产业高质量发展工作机制、制定中药材产业发展规划、细化推进中药材规范化发展的激励政策、建立中药材生产企业及

其生产基地台账和信用档案、实施动态监管、建立中药材规范化生产追溯信息化平台等，鼓励中药材规范化、集约化生产基础较好的省份结合本辖区中药材发展实际，研究制定实施细则，积极探索推进。二是依职责对新版中药材 GAP 的实施和推进进行检查和技术指导。农业农村部门牵头做好中药材种子种苗及种源提供、田间管理、农药和肥料使用、病虫害防治等指导；林业和草原部门牵头做好中药材生态种植、野生抚育、仿野生栽培，以及属于濒危管理范畴的中药材种植、养殖等指导；中医药管理部门协同做好中药材种子种苗、规范种植、采收加工及生态种植等指导。2022 中药材 GAP 公告还提出，各部门要协作，形成合力，强化宣传培训，如发现有重大问题或重大政策建议，及时报国家相应部门。

三、各方的机遇

新版中药材 GAP 实施采用“延伸检查”方式，在带来各种挑战的同时，也带来管理调整和产业发展的新机遇(图 2)。



图 2 基于“延伸检查”实施新版中药材 GAP 各方机遇

1. 中药材生产企业发展壮大之路

建设中药材 GAP 基地将成为中药材生产企业优选之路。如果建成符合新版中药材 GAP 要求的规范化生产基地，且建有持续稳定的质量管理体系，保证基地药材价格和质量可控，则中药材生产企业基地的 GAP 药材将广受饮片企业、配方颗粒企业 and 中成药企业等欢迎。使用 GAP 药材作为原料，中药生产企业的药品标签可标示“药材符合 GAP 要求”，这是象征质量和品牌的“标签”。新的“延伸检查”+“标示”方式，为“优质优先”提供了路径，也为将来的“优质优价”提供了可能。

2. 中药企业保证原料质量、生产优质药品的抓手

药品标签标示“药材符合 GAP 要求”，将助推一批中药生产企业和中药产品脱颖而出。中药企业通过自己或合作建设中药材 GAP 基地，或采购中药材 GAP 基地的药材，通过建立“供应商审核”机制，确保来自中药材 GAP 基地的药材生产与质量均符合新版中药材 GAP 的要求；药品标签可标示“药材符合 GAP 要求”，可将其产品与其他企业的同类产品区分，成为质量和品牌的象征。

3. 地方政府发展中药材产业的抓手

建成中药材 GAP 基地可成为地方发展中药材产业的可行之路。中药材 GAP 基地的药材将有中药企业优先采购，有中药生产企业指导生产和质量控制管理，还有国家的“延伸检查”督促基地质量建设管理，因此，地方政府按新版中药材

GAP 发展中药材生产可作为推动地方产业发展、乡村振兴的重要举措。

4. 中药行业管理部门发展中药材生产的抓手

基于“延伸检查”的实施方式，基地建设的质量管理体系将在中药材生产企业和中药企业之间形成良好的互动和制约模式。中药生产企业和中药材生产企业均有发展中药材规范化生产基地的内在驱动力，因此，国家和地方的管理部门发展中药材生产的成效会更加显著，也可超脱于基地发展本身，更多关注制定可以促使中药生产企业使用 GAP 药材的强制性或鼓励性措施，以及降低中药材生产企业生产成本的措施。

5. 药品监督管理部门间接管理药材生产的有效方式

药品监督管理部门一直面临药材生产质量监管的“两难”境地。一方面，中药材质量是影响中药饮片和中成药质量的关键因素之一，因此，药品质量监管必须关注中药材生产质量；另一方面，数百种常用中药材的生产主体较为分散，药品监督管理部门现有力量难以实现全面监管。试行版中药材 GAP 采用“认证”实施方式，认证后的中药材 GAP 基地相当于得到了国家监督管理部门的认可，监管力量必须保证基地生产符合中药材 GAP 要求，责任重大。

新版中药材 GAP 采用“延伸检查”的实施方式，为破解中药材生产质量监管难题提供了解决方案。药品监督管理部

门重点工作可放在监管中药生产企业原料情况，通过对其监督检查，可督促中药生产企业审计药材供应商的原料质量、指导中药材生产企业的中药材 GAP 基地建设。而对中药材生产基地的监管，则可以根据中药生产企业原料质量监管情况，适当延伸检查中药材生产企业。中药材生产企业为了给中药企业持续供应符合中药材 GAP 要求的原料药材，会自觉按照新版中药材 GAP 管理生产基地；地方政府为了地方中药农业能有机地融入中药工业，也会强化措施促进中药材 GAP 基地的建设。通过“延伸检查”这一新的实施方式，可充分调动各方的“内生”动力，极大缓解监管压力。

第三节 新版中药材 GAP 的实施要点

一、质量管理体系建设要点

（一）质量管理的要求

我国中药材生产组织模式较多，但最小生产单元多为农户，质量管理和风险管控偏弱。新版中药材 GAP 第二章“质量管理”第五条提出“企业应当根据中药材生产特点，明确影响中药材质量的关键环节，开展质量风险评估，制定有效的生产管理与质量控制、预防措施。”中药材 GAP 基地建设的质量管理主要包括三方面要求，一是明确影响中药材质量关键环节，二是开展质量风险评估，三是制定有效的生产管理、质量控制和预防措施。为此，新版中药材 GAP 规定了 7

条具体的措施要求，其中第六条和第九条分别提出了要实施“六统一”和“可追溯”，这是管控关键环节理念的集中体现，也是实施风险管控的核心措施。这二点结合新版中药材GAP全文明确的系列禁止内容，构成了中药材GAP基地建设中质量管理的核心要求（图3）。



图3 中药材GAP基地建设质量管理核心要求

（二）关键环节的风险评估

中药材生产主要环节包括选址、种源、种植或养殖、采收、加工、包装与储运。对这些环节均应当开展风险评估，明确影响中药材质量关键环节和可能风险点。新版中药材GAP已列出各环节可能存在的主要风险，并多以“防”的表述形式进行阐述，以“应当”的表述明确了需制订的相应措施，如第七十二条提出了“强化安全管理措施，避免药用动物逃逸，防止其它禽畜的影响”；第九十五条提出“清洗用水应当符合要求，及时、迅速完成中药材清洗，防止长时间浸泡”。关键环节风险防控要点如图4。



图4 中药材GAP基地建设关键环节风险防控要点

（三）风险管控的二项核心措施

1. “六统一”

新版中药材GAP第二章第六条明确了“六统一”的内容：统一规划生产基地，统一供应种子种苗或其它繁殖材料，统一肥料、农药或者饲料、兽药等投入品管理措施，统一种植或者养殖技术规程，统一采收与产地加工技术规程，统一包装与贮存技术规程。“六统一”是质量风险管控的最重要措施之一，且要求程度不同。“统一供应种子种苗或其它繁殖材料”是其中最严格的要求，也是现阶段相对较高的要求，是为了确保所有最小生产单元（多为农户）使用的种源质量合格，防止不明种源影响基地产品药材质量。“统一肥料、农药或者饲料、兽药等投入品管理措施”允许农户自行采购投入品，但需要按企业统一要求采购和使用。“统一种植或者养殖技术规程，统一采收与产地加工技术规程，统一包装与贮存技术规程”是为确保不同的最小生产单元实施的生产措施和管理一致，企业实施的重点应当放在培训最小生产单元（如农户），以确保其掌握技术规程。

2. 追溯体系建设

新版中药材 GAP 有 5 条款提及“追溯”，第八条规定企业应当明确中药材生产批次，保证每批中药材质量的一致性和可追溯。第九条提出明确的追溯要求：“企业应当建立中药材生产质量追溯体系，保证从生产地块、种子种苗或其它繁殖材料、种植养殖、采收和产地加工、包装、储运到发运全过程关键环节可追溯；鼓励企业运用现代信息技术建设追溯体系”。第一百零三条提及包装“鼓励使用绿色循环可追溯周转筐”；第一百一十条明确“包装袋应当有……追溯标志、企业名称等信息”，即按新版中药材 GAP 生产药材包装袋上要有追溯标志。第一百二十二条规定“按生产单元进行记录，覆盖生产过程的主要环节，附必要照片或者图像，保证可追溯”。

中药材生产企业建设中药材 GAP 基地必须建立质量追溯体系。至于如何建设，企业可根据企业情况和基地特点，自建或使用第三方的追溯系统。从行业看，中药材生产可追溯系统建设已有较好基础，但普遍存在过于复杂、实用性不足等问题。对中药材生产而言，追溯系统的建设是从无到有的飞跃，现阶段不宜将追溯系统需要采集的信息设置过于繁杂，应当以追溯关键生产环节的信息为主，系统应当操作方便、简单，以后可随中药材生产技术进步不断完善。特别要注意避免出现“形式”追溯，为追溯而追溯，须定位于良好防范风险。

建议主要追溯内容如下：（1）中药材批号；（2）企业情况（名称、生产负责人、质量负责人）；（3）中药材生产技术和内控质量标准；（4）基地基本情况（位置、面积、环境检测报告、组织方式、典型图片）；（5）种子种苗情况（种质鉴定报告、来源）；（6）使用的主要投入品情况（主要肥料或饲料、平均用量、使用时间，主要农药或兽药名称及次数、量、时间，是否使用生长调节剂等）；（7）种植、养殖过程情况（开始时间、主要措施、主要生长阶段典型图片）；（8）采收情况（年限和季节、方法、完成的时间段、操作典型图片）；（9）产地加工情况（净选方法、干燥方法、其他特殊方法、加工现场典型图片）；（10）贮藏（入库时间、仓储方式、仓储条件、仓储时长、仓库内部和外部典型图片）；（11）中药材生产主要环节的记录；（12）中药材质量检测报告。

（四）禁止内容

新版中药材 GAP 第四条提出“企业应当坚持诚实守信，禁止任何虚假、欺骗行为”，后续条款针对生产主要环节也明确了一系列的具体禁止内容（表 2，图 5），这些禁止内容是企业建设质量管理体系时要高度留意的事项，也是风险评估的重要内容。

表 2 中药材 GAP 基地建设应当明确的禁止内容

环节	禁止内容
种源	禁止使用运输、贮存后质量不合格的种子种苗或其它繁殖材料。
种植	禁止直接施用城市生活垃圾、工业垃圾、医院垃圾和人类便。 禁止使用国务院农业农村行政主管部门禁止使用的剧毒、高毒、高残留农药，以及限制在中药材上使用的其它农药。

	禁止使用壮根灵、膨大素等生长调节剂调节中药材收获器官生长。
养殖	禁止使用国务院农业农村行政主管部门公布禁用的物质以及对人体具有直接或潜在危害的其它物质。 禁止使用国务院畜牧兽医行政管理部门规定禁止使用的药品和其它化合物。 禁止在饲料和药用动物饮用水中添加激素类药品和国务院畜牧兽医行政管理部门规定的其它禁用药品。 禁止将原料药直接添加到饲料及药用动物饮用水中或者直接饲喂药用动物。 禁止将人用药品用于药用动物。 禁止滥用兽用抗菌药。
加工	禁止将中毒、感染疾病的药用动物加工成中药材。 禁止使用有毒、有害物质用于防霉、防腐、防蛀；禁止染色增重、漂白、掺杂使假等。
包装	禁止采用肥料、农药等包装袋包装药材。
储运	禁止贮存过程使用硫磺熏蒸。



图 5 中药材 GAP 基地建设应当明确的禁止内容

二、总体实施思路

（一）基本思路

基于质量风险管控的理念，按新版中药材 GAP 的要求，中药材 GAP 基地建设的基本思路可概括为“写我要做，做我所写，记我所做”（图 6）。首先，企业按照新版中药材 GAP 的要求，对需要建设的中药材 GAP 基地进行整体规划，明确基地建设的目标和措施，制定相应的制度、规程等，并以文件体系的形式明确和固定，即为“写我要做”。企业一定要基于基地建设的实际情况，实事求是确定目标和措施，不能低于新版中药材 GAP 的要求，也不要制定难以企及的目标，后续无法做到的措施，一旦“写”下了要做内容，后续就一

定要实施。企业“写我要做”以后，就应当按所“写”内容，包括目标和措施等，开展基地建设和生产。忠实实施所“写”内容，即“做我所写”。为保证中药材生产、质量控制、质量保证等活动可追溯，企业需记录关键环节的操作和数据，即“记我所做”。概言之，计划过程就是“写我要做”，执行“写”下的内容就是“做我所写”，记录所做过程的关键数据就是“记我所做”，对整个过程进行检查，并持续加以改进就是内审过程。

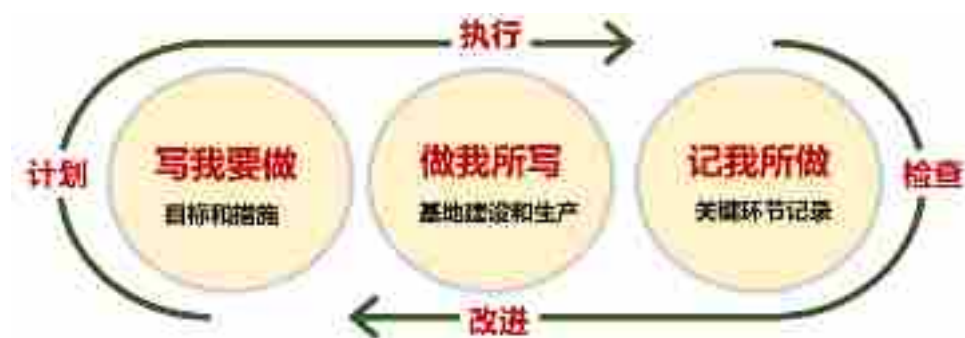


图 6 中药材 GAP 基地建设基本思路

（二）基地建设流程与主要实施内容

“写我要做、做我所写、记我所做”均围绕基地建设的主要流程及涉及的主要工作内容展开。整个流程可分为规划、文件编写、选址与准备、生产管理与质量控制、内审与完善等 5 个阶段。每个阶段需要实施的主要工作内容可参见图 5。从规划到内审应当进行全过程关键环节记录，保证可追溯；从选址与准备到内审完善，企业需进行关键环节现场指导、监督，保证主要实施内容得以贯彻。



图 7 中药材 GAP 基地建设流程与主要实施内容

三、“写我要做”的要点

（一）要“做”的内容及要求

按照新版中药材 GAP 的要求，中药材生产企业应当先对拟建设的中药材 GAP 基地进行规划，明确需要做的内容，制定相应的制度、规程等。不同药材、不同基地及不同企业要做的内容不同。

确定基地建设方式。中药材生产企业基地建设组织方式可灵活采取农场、林场、公司+农户或者合作社等，不受限制，但应当明确在企业制度中。

确定药材生产模式。企业需确定药材种植或养殖的模式，如农田规模化种植或养殖，亦或野生抚育或仿野生栽培。

设计组织机构。企业应当建立相应的生产和质量管理部门；生产管理负责人负责种子种苗或其它繁殖材料繁育、田间管理或者药用动物饲养、农业投入品使用、采收与加工、包装与贮存等生产活动；质量管理负责人负责质量标准与技

术规程制定及监督执行、检验和产品放行。

配置人员和岗位。企业应当配备足够数量并具有和岗位职责相对应资质的生产和质量管理人员。

确定需要的设施设备。企业应当建设必要的设施，包括种植或者养殖设施、产地加工设施、中药材贮存仓库、包装设施等；选用与配置相应的生产设备、工具。

(二) “写”的内容

1. 基地建设文件类型及要求

企业应当建立文件管理系统，制定标准操作规程以规范文件的起草、修订、变更、审核、批准、替换或撤销、保存和存档、发放和使用。企业根据基地的实际情况确定需要编制的文件，新版中药材 GAP 要求的文件汇总见表 3。

表 3 中药材 GAP 基地建设文件类型及要求

文件类型	新版中药材 GAP 的要求
质量标准文件	企业应当制定中药材质量标准，标准不能低于现行法定标准。（一）根据生产实际情况确定质量控制指标，可包括：药材性状、检查项、理化鉴别、浸出物、指纹或者特征图谱、指标或者有效成分的含量；药材农药残留或者兽药残留、重金属及有害元素、真菌毒素等有毒有害物质的控制标准等；（二）必要时可制定采收、加工、收购等中间环节中药材的质量标准。 企业应当制定中药材种子种苗或其它繁殖材料的标准。
生产技术规程文件	详见表 4
制度文件	大型生产设备应当有明显的状态标识，应当建立维护保养制度。 应当执行中药材放行制度，对每批药材进行质量评价，审核生产、检验等相关记录；由质量管理负责人签名批准放行，确保每批中药材生产、检验符合标准和技术规程要求；不合格药材应当单独处理，并有记录。 应当建立中药材贮存定期检查制度，防止虫蛀、霉变、腐烂、泛油等的发生。 企业应当建立投诉处理、退货处理和召回制度。
标准操作规程文件	企业应当根据实际情况，在技术规程基础上，制定标准操作规程用于指导具体生产操作活动，如批的确定、设备操作、维护与清洁、环境控制、贮存养护、取样和检验等。 企业应当制定质量检验规程，对自己繁育并在生产基地使用的种子种苗或其它繁殖材料、生产的中药材实行按批检验。

其他文件	企业应当建立标准操作规程，规定投诉登记、评价、调查和处理的程序；规定因中药材缺陷发生投诉时所采取的措施，包括从市场召回中药材等。
	企业应当开展人员培训工作，制定培训计划、建立培训档案。
	中药材生产基地一般应当选址于道地产区，在非道地产区选址，应当提供充分文献或者科学数据证明其适宜性。
	如需使用非传统习惯使用的种间嫁接材料、诱变品种（包括物理、化学、太空诱变等）和其它生物技术选育品种等，企业应当提供充分的风险评估和实验数据证明新品种安全、有效和质量可控。
	企业应当制定内审计划，对质量管理、机构与人员、设施设备与工具、生产基地、种子种苗或其它繁殖材料、种植与养殖、采收与产地加工、包装放行与储运、文件、质量检验等项目进行检查。

2. 中药材规范化生产技术规程制定的要求

新版中药材 GAP 在第十四章“附则”中指出技术规程“指为实现中药材生产顺利、有序开展，保证中药材质量，对中药材生产的基地选址，种子种苗或其它繁殖材料，种植、养殖，野生抚育或者仿野生栽培，采收与产地加工，包装、放行与储运等所做的技术规定和要求。”第二章对必须制定的技术规程和标准做了专门规定。从第五章至第九章，每章均提出了技术规程制定的要求（表 4-1，表 4-2，表 4-3，表 4-4，表 4-5）。一种药材可编制一个生产技术规程，也可按生产环节编制多个生产技术规程，但不宜拆分过细。

表 4-1 新版中药材 GAP 关于生产基地选址规程制定的要求

要求项目	要点
环境保护要求	符合国家和地方生态环境保护要求。
产地要求	一般应当选址于道地产区，在非道地产区选址，应当提供充分文献或者科学数据证明其适宜性。
地块要求	种植地块能满足药用植物对气候、土壤、光照、水分、前茬作物、轮作等的要求；养殖场能满足药用动物对环境条件的各项要求。
环境要求	持续符合国家标准，根据基地周围污染源的情况，确定空气是否需要监测，水质是否需要定期检测。 国家标准包括：《环境空气质量标准》二类区，《土壤环境质量农用地污染风险管控标准（试行）》，《农田灌溉水质标准》和《生活饮用水卫生标准》。

种植历史要求	基地选址范围内，企业至少完成一个生产周期中药材种植或者养殖，并有两个收获期中药材质量检测数据且符合企业内控质量标准。
布局要求	生产基地应当规模化，种植地块或者养殖场所可成片集中或者相对分散，鼓励集约化生产。
定位要求	产地地址应当明确至乡级行政区划；每一个种植地块或者养殖场所应当有明确记载和边界定位。种植地块或者养殖场所可在生产基地选址范围内更换、扩大或者缩小规模。

表 4-2 新版中药材 GAP 关于种子种苗或其它繁殖材料的要求

要求项目	要点
基原及种质	应当明确，包括种、亚种、变种或者变型、农家品种或者选育品种；注意禁用或风险评估要求。 在一个中药材生产基地应当只使用一种经鉴定符合要求的物种，防止与其它种质混杂。
质量标准与检测方法	符合国家、行业或者地方标准；没有标准的，鼓励企业制定标准，明确生产基地使用种子种苗或其它繁殖材料的等级，并建立相应检测方法。
检疫	从县域之外调运种子种苗或其它繁殖材料，应当按国家要求实施检疫；用作繁殖材料的药用动物应当按国家要求实施检疫，引种后进行一定时间的隔离、观察。
运输与保存条件	确定适宜条件，保证质量可控。
良种繁育规程	应当建立，保证繁殖的种子种苗或其它繁殖材料符合质量标准。
其他要求	使用列入《国家重点保护野生植物名录》的药用野生植物资源的，应当符合相关法律法规规定。

表 4-3 新版中药材 GAP 关于种植与养殖技术规程制定的要求

类别	要求项目	要点
种植	种植制度要求	前茬、间套种、轮作等。
	设施建设与维护要求	维护结构、灌排水设施、遮阴设施等。
	土地整理要求	土地平整、耕地、做畦等。
	繁殖方法要求	繁殖方式、种子种苗处理、育苗定植等。
	田间管理要求	间苗、中耕除草、灌排水等。
	病虫草害等的防治要求	针对主要病虫草害等的种类、危害规律等采取的防治方法。
	肥料、农药使用要求	品种、用量、施肥时期和施用方法。
养殖	种群管理要求	种群结构、谱系、种源、周转等。
	养殖场地设施要求	养殖功能区划分，饲料、饮用水设施，防疫设施，其它安全防护设施等。
	繁育方法要求	选种、配种等。
	饲养管理要求	饲料、饲喂、饮水、安全和卫生管理等。
	疾病防控要求	主要疾病预防、诊断、治疗、药物使用要求等。
	其他要求	药用动物属于陆生野生动物管理范畴的，还应当遵守国家人工繁育陆生野生动物的相关标准和规范。
野生	如年允采收量、种群补种和更新、田间管理、病虫草害等的管理措施。	

表 4-4 新版中药材 GAP 关于采收与产地加工技术规程制定的要求

要求项目	要点
采收期要求	采收年限、采收时间等。
采收方法要求	采收器具、具体采收方法等。
采收后要求	中药材临时保存方法。
产地加工要求	拣选、清洗、去除非药用部位、干燥或保鲜，以及其它特殊加工的流程和方法。涉及特殊加工要求的中药材，如切制、去皮、去心、发汗、蒸、煮等，应当根据传统加工方法，结合国家要求，制定相应的加工技术规程。
其他	毒性、易制毒、按麻醉药品管理中药材的采收和产地加工，应当符合国家有关规定。

表 4-5 新版中药材 GAP 关于包装、放行与储运制定技术规程的要求

要求项目	要点
包装材料及包装方法要求	包括采收、加工、贮存各阶段的包装材料要求及包装方法。
标签要求	标签的样式，标识的内容等。
放行制度	放行检查内容，放行程序，放行人等。
贮存场所要求	包括采收后临时存放、加工过程中存放、成品存放等对环境条件的要求。有特殊贮存要求的中药材贮存，应当符合国家相关规定。
运输及装卸要求	车辆、工具、覆盖等的要求及操作要求。
发运要求	由质量管理负责人签名批准放行，确保每批中药材生产、检验符合标准和技术规程要求；不合格药材应当单独处理，并有记录。

四、“做我所写”的要点

“做我所写”就是按照确定的目标及制定的文件规程措施建设中药材 GAP 基地。一些主要环节和相应要点如下。

明确生产批。企业应当明确中药材生产批次，保证每批中药材质量的一致性和可追溯。

管理与培训人员。企业按照新版中药材 GAP “六统一”的要求，对基本生产单元的一线生产操作人员强化培训，确

保“六统一”得以良好实施。开展人员培训工作，制定培训计划、建立培训档案，对直接从事中药材生产活动的人员应当培训至基本掌握中药材的生长发育习性、对环境条件的要求，以及田间管理或者饲养管理、肥料和农药或者饲料和兽药使用、采收、产地加工、贮存养护等的基本要求。企业应当对管理和生产人员的健康进行管理，患有可能污染药材疾病的人员不得直接从事养殖、产地加工、包装等工作，无关人员不得进入中药材养殖控制区域，如确需进入，应当确认个人健康状况无污染风险。

准备、使用、管理设施、设备与工具。存放农药、肥料和种子种苗，兽药、饲料和饲料添加剂等的设施“能够保持存放物品质量稳定和安全”；分散或者集中加工的产地加工设施“均应当卫生、不污染中药材，达到质量控制的基本要求”；贮存中药材的仓库“应当符合贮存条件要求；根据需要建设控温、避光、通风、防潮和防虫、防鼠禽畜等设施”；质量检验室功能布局“应当满足中药材的检验条件要求，应当设置检验、仪器、标本、留样等工作室（柜）”；生产设备、工具的选用与配置“应当符合预定用途，便于操作、清洁、维护”，肥料、农药施用的设备、工具“使用前应仔细检查，使用后及时清洁”；采收和清洁、干燥及特殊加工等设备“不得对中药材质量产生不利影响”；大型生产设备“应当有明显的状态标识，应当建立维护保养制度”。

准备与规范使用种子种苗或其他繁殖材料。企业“在一个中药材生产基地应当只使用一种经鉴定符合要求的物种，防止与其它种质混杂。优先采用经国家有关部门鉴定，性状整齐、稳定、优良的选育新品种”；应当鉴定每批外购种子种苗或其它繁殖材料的基原和种质，确保与种子种苗或其它繁殖材料的要求相一致，自行留种的可免于鉴定；“应当使用产地明确、固定的种子种苗或其它繁殖材料；鼓励企业建设良种繁育基地，繁殖地块应有相应的隔离措施，防止自然杂交”；种子种苗或其它繁殖材料基地规模“应当与中药材生产基地规模相匹配；种子种苗或其它繁殖材料应当由供应商或者企业检测达到质量标准后，方可使用”；从县域之外调运种子种苗或其它繁殖材料“应当按国家要求实施检疫；用作繁殖材料的药用动物“应当按国家要求实施检疫，引种后进行一定时间的隔离、观察”；“应当采用适宜条件进行种子种苗或其它繁殖材料的运输、贮存；禁止使用运输、贮存后质量不合格的种子种苗或其它繁殖材料”；“应当按药用动物生长发育习性进行药用动物繁殖材料引进；捕捉和运输时应当遵循国家相关技术规定，减免药用动物机体损伤和应激反应”。

按生产技术规程种植或养殖。企业“应当按照制定的技术规程有序开展中药材种植，根据气候变化、药用植物生长、病虫害害等情况，及时采取措施”；“应当按照制定的技术

规程，根据药用动物生长、疾病发生等情况，及时实施养殖措施”。新版中药材 GAP 还明确了一系列种植和养殖管理要求，在此不一一赘述。

定期内审。企业“应当定期组织对本规范实施情况的内审，对影响中药材质量的关键数据定期进行趋势分析和风险评估，确认是否符合本规范要求，采取必要改进措施”。

按制度和操作规程处理投诉、退货和召回。企业“应当指定专人负责组织协调召回工作，确保召回工作有效实施”；“因质量原因退货或者召回的中药材，应当清晰标识，由质量部门评估，记录处理结果；存在质量问题和安全隐患的，不得再作为中药材销售”。

五、“记我所做”的要点

记录是文件体系内容的一部分，也是实现可追溯的关键。记录可分为三类，第一类为人员管理记录，如人员培训、考勤记录等；第二类为生产管理记录，如农药施用记录、采收记录等；第三类为质量管理记录，如检验报告、内审报告等。

新版中药材 GAP 对记录有明确要求，主要要求记录的内容如下。

产地地址“应当明确至乡级行政区划；每一个种植地块或者养殖场所应当有明确记载和边界定位”。

企业应当根据影响中药材质量的关键环节，结合管理实际，“明确生产记录要求”；“按生产单元进行记录，覆盖

生产过程的主要环节，附必要照片或者图像，保证可追溯”。

药用植物种植主要记录包括：种子种苗来源及鉴定，种子处理，播种或移栽、定植时间及面积；肥料种类、施用时间、施用量、施用方法；重大病虫害等的发生时间、为害程度，施用农药名称、来源、施用量、施用时间、方法和施用人等；灌溉时间、方法及灌水量；重大气候灾害发生时间、危害情况；主要物侯期。

药用动物养殖主要记录包括：繁殖材料及鉴定；饲养起始时间；疾病预防措施，疾病发生时间、程度及治疗方法；饲料种类及饲喂量。

采收加工主要记录包括：采收时间及方法；临时存放措施及时间；拣选及去除非药用部位方式；清洗时间；干燥方法和温度；特殊加工手段等关键因素。包装及储运记录包括包装时间；入库时间；库温度、湿度；除虫除霉时间及方法；出库时间及去向；运输条件等。

其他记录有“应当执行中药材放行制度，对每批药材进行质量评价，审核生产、检验等相关记录；由质量管理负责人签名批准放行，确保每批中药材生产、检验符合标准和技术规程要求；不合格药材应当单独处理，并有记录”；“应当有产品发运的记录，可追查每批产品销售情况；防止发运过程中的破损、混淆和差错等”；“内审应当有记录和内审报告；针对影响中药材质量的重大偏差，提出必要的纠正和

预防措施”；“投诉调查和处理应当有记录，并注明所调查批次中药材的信息”；“应当有召回记录，并有最终报告；报告应对产品发运数量、已召回数量以及数量平衡情况予以说明”。

六、控制基地建设生产成本的措施

新版中药材 GAP 在保证中药材生产关键环节质量风险可控的前提下，为有效控制中药材生产成本，根据生产情况做了诸多实事求是的规定。

1. 不要求必须建设集中的产地加工设施，可分散加工，但加工技术规程要统一。
2. 不要求必须建设质量检测实验室，可第三方或集团公司检测。
3. 不禁止使用除草剂等农药，但需符合农药使用相关规定。
4. 不要求基地自己选育良种或繁殖种源，但需统一供应种源，且明确其产地，且相对固定。
5. 不要求企业必须流转土地建基地，组织方式可灵活多样。
6. 不要求企业必须在固定的地块或场地上进行多生产周期种植，但需要在选定的产地范围内种植或养殖。
7. 不要求企业必须采用集中性种植方式，也可采用野生抚育方式或仿野生栽培的方式。

8. 不要求中药生产企业必须自建基地，可采用自建、共建、共享方式建立中药材 GAP 基地。

9. 不要求企业建成复杂的可追溯系统，但必须有，且能对影响中药材质量的关键环节进行追溯。

10. 不要求企业必须有高于法定的药材质量标准，但要有明确的企业药材标准，要有种子种苗或其他繁殖材料的标准。

11. 不要求企业必须对人员定期健康体检，但要针对性防范可能污染药材的患病人员的相关行为。

第四节 修订情况及补充说明

一、修订背景

中药材是中医药发展的物质基础，是中药产业和大健康产业的主要原料，保证源头中药材的质量至关重要。2002 年，原国家药品监督管理局发布《中药材生产质量管理规范（试行）》（以下简称试行版中药材 GAP），研究确定采用认证管理；2003 年，发布认证管理办法和认证检查评定标准后启动认证；2016 年，取消 GAP 认证。此阶段先后共认证中药材 GAP205 家次，国家局公告 196 家次，中药材基地共 177 个，涉及全国 26 个省份 110 家企业 71 种中药材。

GAP 实施提高了行业对原料药材质量的重视程度，培养了人才队伍，对探索推进中药材规范化、规模化生产，提升

中药材质量发挥了一定作用。特别是近年来，中药材生产和基地建设成果显著，提升了我国中药农业的现代化水平。但试行版中药材 GAP 实施 10 余年来也逐步显现出了一些不适应行业发展的问題，如其内容过于笼统，质量风险管控理念没有得到很好地贯彻，部分影响中药材质量的重要环节缺少明确要求；技术规程要求相对模糊，生产组织方式不确定，企业理解掌握、实施操作难度较大。

2016 年 3 月，按《国务院关于取消和调整一批行政审批项目等事项的决定》取消了中药材 GAP 认证。行业期盼能修订试行版中药材 GAP，探索新的实施方式，以更好地适应中药材快速发展的实际需要和新的监管方式。为此，2015 年 11 月，原国家食品药品监督管理局正式启动试行版中药材 GAP 修订工作并委托中国医学科学院药用植物研究所成立技术专家组。修改稿经不同层面专家、国务院相关部门、国家药品监督管理局相关部门和下属单位研讨，分别于 2017 年 10 月和 2018 年 7 月向全社会征求意见后基本定稿。此后，重点对发布形式、发布部门、实施方式、配套政策等反复研究，并确定待试行版中药材 GAP 废止后发布新版中药材 GAP。经协商，最终明确由国家药品监督管理局、农业农村部、国家林业和草原局、国家中医药管理局联合发布，在发布的公告中也明确了新版中药材 GAP 的实施方式及各方职责。2022 年 3 月 17 日，新版中药材 GAP 及其公告正式发布。

二、主要修订内容

（一）章节变动

新版中药材 GAP 共 14 章 144 条,较试行版中药材 GAP 增加了 4 章 87 条,除增加的章节外,其他章节结构基本没有改变,但标题和内容作了较大修改(表 1)。新增了 3 章,分别为“第十一章 质量检验”“第十二章 内审”“第十三章 投诉、退货与召回”,由试行版中药材 GAP“人员和设备”拆分为 2 章,分别为“第三章 机构与人员”“第四章 设施、设备与工具”。试行版中药材 GAP 只有“栽培与养殖管理”一章有分节,新版中药材 GAP 第六~九章均分节。

为突出质量管理,原有的“质量管理”1 章增加为“质量管理”“质量检验”和“内审”3 章。为体现先制订技术规程(或要求)再实施管理的理念,在第 2 章就对必须制定的技术规程和标准做了专门规定。第五~九章,每章前面条款均是技术规程如何制定的要求,然后才是按技术规程实施管理的要求。该体例在第六~九章,直接体现为不同的“节”,如“第七章 种植与养殖”的第一、三节分别为“种植技术规程”“养殖技术规程”,第二、四节分别为“种植管理”“养殖管理”。

表 1 新版中药材 GAP 与试行版中药材 GAP 主要章节及条款数对比

新版中药材 GAP		试行版中药材 GAP	
章节名称	条款数	章节名称	条款数
第一章 总则	4	第一章 总则	3
第二章 质量管理	8	第七章 质量管理	5

第三章 机构与人员	6	第八章 人员和设备	5
第四章 设施、设备与工具	6	第八章 人员和设备	2
第五章 基地选址	10	第二章 产地生态环境	3
第六章 种子种苗或其它繁殖材料	12	第三章 种质和繁殖材料	4
第一节 种子种苗或其它繁殖材料要求	5	未分节	
第二节 种子种苗与其它繁殖材料管理	7		
第七章 种植与养殖	31	第四章 栽培与养殖管理	15
第一节 种植技术规程	5	第一节 药用植物栽培管理	6
第二节 种植管理	11	第二节 药用动物养殖管理	9
第三节 养殖技术规程	6	第五章 采收与初加工	8
第四节 养殖管理	9	未分节	
第八章 采收与产地初加工	24		
第一节 技术规程	8	第六章 包装、运输与贮藏	6
第二节 采收管理	6	未分节	
第三节 产地加工管理	10		
第九章 包装、放行与储运	16	第九章 文件管理	3
第一节 技术规程	6	无	
第二节 包装管理	4	无	
第三节 放行与储运管理	6	无	
第十章 文件	8	第十章 附则	3
第十一章 质量检验	7		
第十二章 内审	4		
第十三章 投诉、退货与召回	6		
第十四章 附则	2		

（二）主要修订思路

1. 强调对中药材质量有重大影响的关键环节实施重点管理，同时重视全过程细化管理，树立风险管控理念

中药材生产环节较多、质量管理复杂，为实现规范化生产，必须抓关键环节，从而有效控制生产和管理成本。借鉴药品 GMP 思路和世界各国、世界卫生组织颁布的（GACP），新版中药材 GAP 从风险管控理念出发，提出企业应当“明确影响中药材质量的关键环节”“实现关键环节的现场指导、监督和记录”。关注“关键环节”是新版中药材 GAP 贯穿始终

的核心理念，也是指导规范修订、力争能更好指导生产的核心理念。为此，新版中药材 GAP 对影响中药材质量的关键环节尽可能地进行了细化和明确，突出关键环节的管、控、防、禁、建，并且首次引入统一规划生产基地，统一供应种子、种苗或其他繁殖材料，统一肥料、农药、饲料、兽药等投入品管理措施，统一种植或养殖技术规程，统一采收与产地加工技术规程，统一包装与贮存技术规程（以下简称“六统一”）概念，要求中药材生产全过程关键环节可追溯，“六统一”+“可追溯”成为新版中药材 GAP 管控关键环节理念的集中体现。

试行版中药材 GAP 中，质量管理只有 1 章 5 条款，过于笼统，难以很好地规范企业质量管理行为，企业对照实施也有较大难度。新版中药材 GAP 中质量管理调整为 3 章，“质量管理”一章提出要从整体上树立全过程关键环节质量管理理念，同时强化风险管控；新设“质量检验”一章明确了检验资质和留样等要求，突出检验的规范性和可操作性；新设“内审”一章，提出企业要定期开展规范实施情况的内审，是借鉴药品 GMP 首次引入中药材 GAP 的管理概念，健全了中药材生产质量管理体系。

2. 强调高标准、严要求，兼顾中药材生产现实情况及当前技术水平，力争避免“失之于严”或“失之于宽”

试行版中药材 GAP 整体要求偏低，但认证标准中部分要

求不合理，如药材加工需集中、必须自建检测实验室、必须开展良种选育等。新版中药材 **GAP** 的高标准、严要求主要体现在影响质量的重大关键环节，如产地一般应当选择道地产区，不允许使用可能影响中药材质量而数据不明确的种质（如转基因品种、多倍体品种等），禁止使用壮根灵、膨大素等生长调节剂调节中药材收获器官生长，在产地加工和贮存环节禁止硫熏，不得使用国家禁用的高毒性熏蒸剂等。

对试行版中药材 **GAP** 中规定的、但受技术或经济条件限制实际难以实现的环节，进行了实事求是的调整。例如，未禁用除草剂，但要求尽量减少或避免使用；可采用农场、林场、公司+农户或合作社等组织方式；肥料规定以有机肥为主，化学肥料有限度使用；产地加工不需要集中，但技术规程需要统一；质量可自检也可第三方检测；鼓励但不是必须开展新品种选育，要求种源来源明确、供应统一等。

3. 贯彻“写我要做、做我所写、记我所做”，将技术规程和质量标准制定前置，作为实施基地建设和管理的前提和依据

试行版中药材 **GAP** 没有明确企业应当先制定技术规程和标准，对技术规程和标准制定的相关要求较少，没有明确企业建设基地是按技术规程及相关制度实施管理，即没有贯彻“写我要做、做我所写、记我所做”理念。因此，出现中药材 **GAP** 认证与企业基地实际管理“两张皮”。新版中药材 **GAP**

不仅提出了企业应当先制定中药材生产的技术规程（要求）和中药材企业内控质量标准，而且详细界定了需要制定哪些技术规程、哪些标准，如何制定这些技术规程，技术规程和标准应当包含哪些内容。

新版中药材 GAP 通篇体现“写我要做、做我所写、记我所做”，落实技术规程就是管理的指南、管理就是规程的实施、记录就是管理的关键数据指导思想，力争使新版中药材 GAP 成为企业指导生产的可行规范，力争中药材 GAP 工作能够与中药材基地建设、生产管理真正有机结合，争取杜绝走形式、做样子。技术规程由企业根据新版中药材 GAP 要求自行制定，底线是不违背新版中药材 GAP 中的禁止性条款，明确预防性、鼓励性条款。但是，技术规程一旦制定，企业就需遵照实施，关键的管理过程数据就需要如实记录，保证全过程可追溯。

4. 立足中医药特色和传承，鼓励采用适用的新技术、新方法

新版中药材 GAP 充分体现了传承和创新的中医药发展路径，如传承体现在产地首选道地产区、种间嫁接材料如是传统习惯则允许使用、采收期和采收方法的确定要参考传统采收经验、产地加工方法的确定要借鉴优良的传统方法。另一方面，鼓励使用新技术、新设备提高中药材生产的现代化水平，如明确鼓励企业运用现代信息技术建设追溯体系，鼓励

采用高效机械化采收技术，现代贮存保管新技术、新设备，高效干燥技术、集约化干燥技术，现代包装方法和器具等。

5. 强调中药材规范生产与生态环境保护统一

GAP 制定的根本目的是指导生产优质药材。为此，新版中药材 GAP 一方面强调要考虑环境条件对中药材生产和质量的影响，合理有效干预和调控；另一方面，为了贯彻国家生态文明建设和生态环境保护战略，也多处明确要避免种植、养殖对生态环境造成不良影响，如生产基地选址和建设、农药使用、肥料使用、药材采收、药材初加工等，以实现中药材生产可持续发展。

6. 强化药材流向管理，补充了放行、投诉、退货与召回等管理内容

试行版中药材 GAP 没有放行、投诉、退货与召回等管理内容。考虑到药材从基地生产到最终流向市场的环节中，还有一系列影响中药企业所用药材质量的环节，所以新版中药材 GAP 借鉴药品 GMP，首次引入了放行、投诉、退货与召回等环节的管理，单独成章、成节。这些管理内容均是流程性的风险管控，且均是药材生产加工包装后的管理环节，对中药材企业和基地而言可能比较陌生。但这些管理基本不涉及生产基地和农户，企业容易建立起相应的管理制度和流程，相对容易实施。

（三）受关注重点问题的处理

1. 关于适用范围

新版中药材 GAP 适用于中药材的种植和养殖，也适用于野生抚育和仿野生栽培。这主要是由于近年来后 2 种生产方式越来越多。这几种方式按中药材 GAP 生产统称为规范化生产。临床中使用的中药材种类约 70% 来源于野生资源，野生中药材不涉及种植、养殖过程，但从采收加工起各环节也需要规范，以保证质量。为此，新版中药材 GAP 指出，野生中药材的采收加工可参考本规范，但未作强制性要求。因矿物药种类少且来源于非生物，其自然属性、生产过程与生物类药差异大，未纳入新版中药材 GAP 适用范围。

2. 关于“六统一”

为落实风险管控理念，重点关注影响质量关键环节，新版中药材 GAP 首次提出了“六统一”概念。这是新版中药材 GAP 的重要亮点，也是按新版中药材 GAP 建设规范化生产基地的核心要点。为使“六统一”更好落地，考虑到当前中药材生产实际情况和技术水平，新版中药材 GAP 依据对中药材质量影响程度，对“六统一”的要求程度是分层次的，具体表现为：（1）对生产基地的规划，如产地选择、基地布局等需要进行统一的规划。（2）对基地使用的种子、种苗或其他繁殖材料需统一供应。这是新版中药材 GAP 中最严格的规定之一，因为种质是药材质量的根基。基地建设组织方式可以是公司+农户等，但基地所用的种子、种苗或其他繁殖材料必

须由企业统一供应。(3) 对肥料、农药、饲料、兽药等投入品不要求统一供应，但要求统一管理措施；对种植或养殖、采收与产地加工、包装与贮存也没有要求统一由企业实施，但要求指导实施的技术规程必须是统一的。因此，企业必须统一制定针对这些环节的管理措施、技术规程，并且通过培训等方式，将统一的措施和规程贯彻到生产和基地建设中。

3. 关于质量标准

对于中药材质量，中药材 GAP 的核心目标是保证基地生产药材质量的稳定、符合制定的质量标准。按新版中药材 GAP 要求，企业必须先制定出自己的药材质量标准，作为基地建设的导向目标，需要同时明确使用的种子、种苗或其他繁殖材料的标准。为此，新版中药材 GAP 提出，企业应当制定中药材质量标准，标准不能低于现行法定标准，应当制定中药材种子、种苗或其他繁殖材料的标准，必要时可制定采收、加工、收购等中间环节中药材的质量标准。其中，制定中药材种子、种苗或其他繁殖材料的标准是新版中药材 GAP 新增的强制性要求，体现对种子、种苗是药材质量源头的重视。

对于药材标准，企业可采用《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)标准，也可制定更能体现企业基地管理和生产水平的更高标准，包括中间环节，如采收、加工、收购环节的药材质量标准。为便于企业实施，新版中药材 GAP 给出了参考的质量标准指标，如药材性状、检查项、理化鉴

别、浸出物、指纹或特征图谱、指标或有效成分的含量，药材农药残留或兽药残留、重金属及有害元素、真菌毒素等有毒、有害物质的控制标准等。

4. 关于生产组织方式

中药材的生产组织方式一定程度上决定了企业能否按照中药材 **GAP** 要求实施规范化生产。生产组织方式不同，生产管理、质量控制和预防措施会有很大不同。试行版中药材 **GAP** 对此没有进行界定，企业实施时常“闪烁其词”，也有所谓的“挂牌”基地。近 20 年来，我国中药材集约化生产有了长足进步，中药企业采用自建、共建、共享的方式建设了大量基地，探索了很多基地建设组织方式，其中以公司+农户方式居多，而农场式集约化基地较少。因此，新版中药材 **GAP** 提出，可采用农场、林场、公司+农户或合作社等组织方式建设中药材生产基地。其包含 3 层意思，一是企业必须明确基地建设的组织方式，二是不强求农场、林场式基地，三是列出了 4 种代表性组织方式作为示例，企业也可采取其他方式，但必须明确。

5. 关于产地

产地选择是影响中药材质量的关键环节之一，选择道地产区是保证中药材质量的有效措施。为此，新版中药材 **GAP** 提出，中药材生产基地一般应当选址于道地产区。考虑到有些药材的道地产区有争议，如历史上某些药材的道地产区不

断变迁、某些药材当前的主产区非历史道地产区及部分药材道地性不明显等情况，新版中药材 GAP 兼顾生产实际，提出可在非道地产区选址，但应当提供充分文献或科学数据证明其适宜性。

6. 关于种质

种质问题的规定争议较大。中药材是饮片、配方颗粒、中成药等的原料，种质是中药材安全、有效和质量可控的物质基础。经多次讨论，专家形成的共识是——中药材的种质使用必须严格限定。为保证中药材种质纯正性，降低不确定种质带来的风险，又鼓励选育优良新品种，促进中药材生产，新版中药材 GAP 鼓励企业开展中药材优良品种选育。针对种质特性可能有重大改变、质量风险性高的选育方式，新版中药材 GAP 采用了相对保守的态度，规定禁用人工选育的多倍体或者单倍体品种、种间杂交品种和转基因品种。对质量风险相对低的选育方式，则持相对开放的态度，规定如需使用非传统习惯使用的种间嫁接材料、人工诱变品种（包括物理、化学、太空诱变等）和其他生物技术选育品种等，企业应当提供充分的风险评估和实验数据证明新品种安全、有效和质量可控。

7. 关于农药使用

农药使用是修订中面临的一个“两难”问题。试行版中药材 GAP 规定，如必须施用农药时，应当按照《中华人民共

和《国农药管理条例》的规定，采用最小有效剂量并选用高效、低毒、低残留农药，以降低农药残留和重金属污染，保护生态环境。按照修订前和 2017 年修订后的《中华人民共和国农药管理条例》，农药均需经过国家农药管理部门登记才能使用。但截至 2017 年 7 月，全国只有人参、三七、枸杞、杭白菊、白术、延胡索、铁皮石斛 7 种中药材登记了 39 种农药，这意味着绝大部分中药材没有农药可用。近年来，农业农村部门加快了小作物用农药登记工作，中药材药效试验群组化、紧急用药申请备案等已列为重点工作之一，但截至 2022 年 2 月，也只有 21 种中药材登记农药 490 种。

对病虫害发生严重的中药材，很难有完全替代农药的、更有效、更经济的控制方法，特别是近年来农村劳动力资源匮乏，用工成本大幅增加，很多集约化种植基地不得不使用除草剂。为此，新版中药材 GAP 提出农药使用应当符合有关规定的原则性要求，禁止使用国务院农业农村行政主管部门禁止使用的剧毒、高毒、高残留农药，以及限制在中药材上使用的其他农药，提出优先选用高效、低毒生物农药，应当尽量减少或避免使用除草剂、杀虫剂和杀菌剂等化学农药。

8. 关于壮根灵、膨大素等生长调节剂的使用

生长调节剂的使用也是一个存在争议的问题。经多次研讨，专家意见趋于一致，即保证中药材质量是中药材规范化生产的第一出发点。壮根灵、膨大素等生产调节剂使用的主

要目标是增加产量，已有研究数据表明，其使用对中药材质量有明显不利影响，且在中药材和土壤中残留，应当予以禁用。基于此，为了保证种子、种苗处理等环节仍能使用生长调节剂，经综合考虑，新版中药材 **GAP** 规定禁止使用壮根灵、膨大素等生长调节剂调节中药材收获器官生长。

9. 关于兽药、消毒剂的使用

疾病防治是养殖过程中不可缺少的环节，药用动物疾病防治原则为预防为主，治疗为辅，根据养殖药用动物的生物学特性、易感疾病的种类、发生季节及流行规律制定相应的防治方法，定期接种疫苗。养殖动物一旦患病，应及时隔离进行诊断和治疗。合理使用兽药、消毒剂，确保动物药品安全。兽药、消毒剂的使用应符合以下文件规定，《兽药管理条例》、《中华人民共和国动物防疫法》、《重大动物疫情应急条例》、《兽用处方药和非处方药管理办法》、《兽用处方药品种目录》（第一批）、《兽用处方药品种目录》（第二批）、《中华人民共和国农业行业标准 绿色食品 畜禽肉制品 NY/T 843-2015》、《禁止在饲料和动物饮用水中使用的药物品种目录农业部公告 176 号》、《禁止在饲料和动物饮用水中使用的物质》（农业部公告 1519 号）、《食品动物中禁止使用的药品及其他化合物清单》（农业农村部公告第 250 号）、《绿色食品饲料及饲料添加剂使用准则 中华人民共和国农业行业标准 NY/T 471—2018》、《农业部关于决定禁止在食品动物中使用

洛美沙星等 4 种原料药的各种盐、脂及其制剂的公告》(征求意见稿)、《绿色食品 畜禽卫生防疫准则 中华人民共和国农业行业标准 NY/T 473—2016》

10. 关于硫熏与磷化铝熏蒸

《中国药典》2020 年版规定了中药材二氧化硫残留限量标准,其中,10 种中药材(山药、牛膝、粉葛、天冬、天麻、天花粉、白及、白芍、白术、党参)为 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,其他为 $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。据生产反馈,如果采用硫黄熏蒸,一般均会超过 $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的限量标准。因此,绝大部分中药材无法硫熏。近年来,中药材现代干燥技术已开始推广应用,国家药品监督管理局已同意在甘肃、安徽开展中药材产地趁鲜切制试点工作。中药材 GAP 是中药材规范化生产的标杆,为此,新版中药材 GAP 明确在产地加工环节禁止使用有毒、有害物质用于防霉、防腐、防蛀,贮存环节禁止贮存过程使用硫黄熏蒸。

中药材贮存中存在使用高毒性熏蒸剂(如磷化铝)的现象。《商务部办公厅关于加快推进中药材现代物流体系建设指导意见的通知》(商办秩函〔2014〕809 号)明确提出,消除磷化铝熏蒸现象。针对粮食仓储中使用磷化铝熏蒸等问题,2017 年,原农业部第 2567 公告将磷化铝列为限制使用的 25 种农药之一;早在 2011 年,5 部门联合发布的原农业部公告 1586 号停止了含磷化铝农药产品的登记受理工作,现有的 31

个允许生产有登记号的磷化铝农药生产有效期最晚至 2022 年 4 月，之后不准再生产。为此，新版中药材 GAP 规定在贮存环节不得使用国家禁用的高毒性熏蒸剂。

11. 关于技术规程与标准操作规程

试行版中药材 GAP 实施过程中，部分企业将技术规程与标准操作规程混淆，将标准操作规程作为技术规程，有的企业在接受认证检查时，甚至展示出几百项的“技术规程”，实际上是企业的标准操作规程，不是技术规程。新版中药材 GAP 在第十四章“附则”中对 2 个术语的含义进行了阐述。技术规程指为实现中药材生产顺利、有序开展，保证中药材质量，对中药材生产的基地选址，种子种苗或其他繁殖材料，种植、养殖，野生抚育或者仿野生栽培，采收与产地加工，包装、放行与储运等所做的技术规定和要求。标准操作规程也称标准操作程序，是依据技术规程将某一操作的步骤和标准，以统一的格式描述出来，用以指导日常的生产工作。因此，技术规程是标准操作规程制定的依据，标准操作规程是为达成技术规程的要求需要完成的一系列动作步骤和要求。

新版中药材 GAP 中有近 1/3 的内容是告知企业如何制定技术规程。对同一种药材而言，即使是不同的企业、不同的基地，技术规程大体是相似的。但标准操作规程是企业按照技术规程实施个性化管理的措施，因企业、基地的管理模式可能会有很大不同。为了更好地指导企业制定技术规程，笔

者组织全国力量，基于新版中药材 GAP，已编制发布了中华中医药学会团体标准《中药材规范化生产操作规程 植物药材》通则，以及 164 种中药材的规范化生产操作规程，可供企业参考使用。

12. 关于中药材生产质量追溯体系

近年来，国家高度重视药品追溯体系建设，《中华人民共和国中医药法》《国家药监局关于药品信息化追溯体系建设的指导意见》等均倡导建立追溯体系。试行版中药材 GAP 没有生产质量追溯体系的相关内容。新版中药材 GAP 明确提出，企业应当建立中药材生产质量追溯体系，保证从生产地块、种子、种苗或其他繁殖材料、种植养殖、采收和产地加工、包装、储运到发运全过程关键环节可追溯，鼓励企业运用现代信息技术建设追溯体系。

“建立追溯体系”是继“六统一”之外，新版中药材 GAP 另一个重要亮点和精髓，也是按新版中药材 GAP 建设规范化生产基地的另一核心要点，是一条将中药材生产全过程贯穿起来的主线。关于可追溯，行业已具备较好基础，很多中药材生产基地、中药材企业已建立全过程可追溯系统，国家发展和改革委员会和国家中医药管理局在实施国家中药标准化项目时，也要求企业建立中药材生产的可追溯系统。

13. 关于批

试行版中药材 GAP 虽然有关于批包装记录、批号等的规

定，但按批管理的理念和相应措施偏弱。新版中药材 GAP 着重强化了“批”的概念，在“质量管理”一章非常明确地提出企业应当明确中药材生产批次，保证每批中药材质量的一致性和可追溯，并在第十四章对“批”定义为同一产地且种植地、养殖地、野生抚育或者仿野生栽培地生态环境条件基本一致，种子、种苗或其他繁殖材料来源相同，生产周期相同，生产管理措施基本一致，采收期和产地加工方法基本一致，质量基本均一的中药材。“批”是产品管理的最小单位，按批次管理是生产型企业发展到科学管理阶段，在生产和质量管理以及追溯管理中常用的方法，“批”也是质量检验、退货与召回等必须明确的产品管理单位。

中药材 GAP 检查指南

第一节 检查标准

对于检查结果的判定请参照国家药品监督管理局发布的《药品生产现场检查风险评定指导原则》执行，缺陷分为“严重缺陷”、“主要缺陷”和“一般缺陷”，其风险等级依次降低。

一、严重缺陷

严重缺陷是指与中药材 GAP 要求有严重偏离，可能对使用者造成危害的缺陷。属于下列情形之一的为严重缺陷：

1. 违反了本规范禁止的条目，给中药材质量带来严重风险；

如违反了以下内容：禁止使用有毒、有害物质用于防霉、防腐、防蛀；禁止染色增重、漂白、掺杂使假等。不得使用国家禁用的高毒性熏蒸剂；禁止贮存过程使用硫磺熏蒸。禁止使用运输、贮存后质量不合格的种子种苗或其它繁殖材料。禁止直接施用城市生活垃圾、工业垃圾、医院垃圾和人粪便。禁止使用：国务院农业农村行政主管部门禁止使用的剧毒、高毒、高残留农药，以及限制在中药材上使用的其它农药；禁止使用壮根灵、膨大素等生长调节剂调节中药材收获器官生长。禁止使用国务院农业农村行政主管部门公布禁用的物质以及对人体具有直接或潜在危害的其它物质；不得使用未

经登记的进口饲料和饲料添加剂。禁止使用国务院畜牧兽医行政管理部门规定禁止使用的药品和其它化合物；禁止在饲料和药用动物饮用水中添加激素类药品和国务院畜牧兽医行政管理部门规定的其它禁用药品；禁止将原料药直接添加到饲料及药用动物饮用水中或者直接饲喂药用动物；禁止将人用药品用于药用动物；禁止滥用兽用抗菌药；禁止将中毒、感染疾病的药用动物加工成中药材；禁止采用肥料、农药等包装袋包装药材等。

2. 种植的药用作物或养殖的药用动物种源不清，来源混乱或为人工干预产生的多倍体、单倍体、种间杂交、转基因品种；

3. 有文件、数据、记录等不真实的欺骗行为；

4. 存在多项关联主要缺陷，经综合分析表明质量管理体系中某一系统不能有效运行。

二、主要缺陷

主要缺陷是指与中药材 GAP 要求有较大偏离的缺陷。属于下列情形之一的为主要缺陷：

1. 与中药材 GAP 要求有较大偏离，给中药材质量带来较大风险；

2. 存在多项关联一般缺陷，经综合分析表明质量管理体系中某一系统不完善。

三、一般缺陷

一般缺陷是指偏离中药材 GAP 要求，但尚未达到严重缺陷和主要缺陷程度的缺陷。对现场检查所发现的缺陷，应根据其缺陷严重程度，综合判定其风险高低。

中药材生产企业可根据检查要点进行自查，也可委托第三方机构或外聘专家进行评估；中药饮片生产企业及中药生产企业可根据检查要点进行供应商审计；药品生产监管机构可依据以下检查要点进行延伸检查。

第二节 检查要点

中药材 GAP 第一章 总则

0101 中药材生产企业（简称企业）是否有营业执照，国家有特殊管理要求的中药材生产、经营是否符合要求。

0102 中药材生产基地是否未破坏资源与环境。企业是否有可持续发展评估报告，包括对环境的双向保护、不破坏环境措施，可持续发展规划等。

0103 企业是否存在虚假、欺骗行为。

中药材 GAP 第二章 质量管理

0201 企业是否已开展质量风险评估。种植（养殖）之前应做评估，包括影响中药材原植物（动物）的关键因素及解决方案，包括但不限于：

种源鉴定结果；

文献资料，如道地性——资料（如县志）是否有记载、

已发表的文献、适宜生长条件等；

是否有成熟的种植（养殖）技术；

是否有种植史；

轮种方案、长期发展规划、大气评估、土壤、水质分析、适宜性分析（光照、海拔、经纬度、温度、成熟的种植技术）等；

繁殖方式、包装方式、运输方式等；

基地模式；

制定突发性病虫害等的防治预案。

0202 企业是否制定了有效的生产管理与质量控制、预防措施。

0203 企业是否对基地生产单元主体建立了有效的监督管理机制。

0204 企业是否对基地生产单元主体实现了关键环节现场指导、监督和记录。

0205 企业是否做到了“六统一”。

0206 人员、设施、设备等配备是否与生产基地规模相适应。

0207 是否按批管理。

0208 是否建立了中药材生产质量追溯体系，并规定追溯方式。

0209 企业是否建立了包括生产基地选址、种子种苗或

其它繁殖材料要求、种植或养殖、采收与产地加工、包装、放行与储运等关键环节的生产技术规程。

0210 企业是否制定了中药材质量标准，并且标准不低于现行法定标准。

0211 企业是否制定了中药材种子种苗或其它繁殖材料的标准，包括但不限于发芽率和发芽势。

0212 企业是否制定了种子种苗鉴定制度。

0213 企业是否制定了种子种苗筛选制度。

中药材 GAP 第三章 机构与人员

0301 企业是否明确了基地的生产组织模式。

0302 企业是否建立了中药材生产和质量管理机构，并明确各级机构和人员职责。

0303 企业是否配备了能够行使质量保证和控制职能的条件。

0304 企业是否配备了足够数量并具有和岗位职责相对应资质的生产和质量管理人员。

0305 生产、质量的管理负责人是否有中药学、药学或者农学等相关专业大专及以上学历并有中药材生产、质量管理三年以上实践经验，或者有中药材生产、质量管理五年以上的实践经验，且须经过本规范的培训。

0306 生产管理负责人职责是否包括但不限于：种子

种苗或其它繁殖材料繁育、田间管理或者药用动物饲养、农业投入品使用、采收与加工、包装与贮存等生产活动。

0307 质量管理负责人职责是否包括但不限于：质量标准与技术规程制定及监督执行、检验和产品放行。

0308 企业是否制定了培训总计划，制定培训方式、考核标准等，并建立培训档案。

0309 企业是否对直接从事中药材生产活动的人员进行了培训，包括但不限于：中药材的生长发育习性，对环境条件的要求，以及田间管理或者饲养管理、肥料和农药或者饲料和兽药使用、采收、产地加工、贮存养护等的基本要求。

0310 企业对培训是否进行了考核并记录考核结果，考核结果是否归档管理。

0311 企业是否建立了健康管理制度。

中药材 GAP 第四章 设施、设备与工具

0401 企业是否建设了必要的设施，包括但不限于种植或者养殖设施、产地加工设施、中药材贮存仓库、包装设施等。

0402 存放农药、肥料和种子种苗，兽药、饲料和饲料添加剂等的设施是否能够保持存放物品质量稳定和安全。并不得污染中药材及种植种苗等繁殖材料。

0403 是否制定产地加工设施的卫生标准，以达到不污

染中药材的目的。

0404 贮存中药材的仓库是否符合贮存条件要求，是否根据建设控温、避光、通风、防潮和防虫、防鼠禽畜等设施。

0405 如自建了质量检验室，其功能布局是否满足中药材的检验条件要求，是否设置了检验、仪器、标本、留样等工作室（柜）。如委托检验，是否对被委托单位进行评估，并给出评估结果。

0406 生产设备、工具的选用与配置是否符合预定用途，便于操作、清洁、维护。

0407 肥料、农药施用的设备、工具使用前是否仔细检查，并且使用后及时清洁。

0408 采收和清洁、干燥及特殊加工等设备不得污染中药材。

0409 大型生产设备是否有明显的状态标识，并建立维护保养制度。

中药材 GAP 第五章 基地选址

0501 生产基地选址和建设是否符合国家和地方生态环境保护要求。

0502 企业是否根据种植或养殖中药材的生长发育习性和对环境条件的要求，制定了产地和种植地块或者养殖场所

的选址标准。

0503 中药材生产基地是否选址于道地产区，如在非道地产区选址，是否提供了充分文献或者科学数据证明其适宜性。

0504 种植地块是否能满足药用植物对气候、土壤、光照、水分、前茬作物、轮作等要求；养殖场所是否能满足药用动物对环境条件的各项要求。

0505 生产基地周围是否无污染源。

0506 生产基地所在地空气是否符合国家《环境空气质量标准》二类区要求。

0507 生产基地选址范围内土壤是否符合国家《土壤环境质量农用地污染风险管控标准（试行）》的要求。是否对土地施用过禁用农药等进行过调查。

0508 灌溉水是否符合国家《农田灌溉水质标准》，产地加工用水和药用动物饮用水是否符合国家《生活饮用水卫生标准》，水生药用动物养殖水质是否符合农业部有关水产养殖有关规定（《绿色食品 产地环境质量 中华人民共和国农业行业标准 NY/T 391—2021》）。

0509 基地选址范围内，企业是否至少完成一个生产周期中药材种植或者养殖，并有两个收获期中药材质量检测数据且符合企业内控质量标准。

0510 企业是否按照生产基地选址标准进行环境评估，

确定产地，明确生产基地规模、种植地块或者养殖场所布局。

0511 生产基地是否规模化。

0512 产地地址是否明确至乡级行政区划。

0513 每一个种植地块或者养殖场所是否有明确记载和边界定位。应有明确的基地分布图。

中药材 GAP 第六章 种子种苗或其它繁殖材料

0601 企业是否明确使用种子种苗或其它繁殖材料的基原及种质，包括种、亚种、变种或者变型、农家品种或者选育品种。

0602 企业是否在一个中药材生产基地一种药材只使用了一种经鉴定符合要求的物种，使用的种植或者养殖物种的基原是否符合相关标准、法规。

0603 企业是否鉴定了每批种子种苗或其它繁殖材料的基原和种质。

0604 使用列入《国家重点保护野生植物名录》的药用野生植物资源的，是否符合国家相关法律法规规定。

0605 企业是否杜绝了使用人工干预产生的多倍体或者单倍体品种、种间杂交品种和转基因品种。如使用非传统习惯使用的种间嫁接材料、诱变品种（包括物理、化学、太空诱变等）和其它生物技术选育品种等，企业是否提供了充分的风险评估和实验数据证明新品种安全、有效和质量可控。

0606 中药材种子种苗或其它繁殖材料是否符合国家、行业或者地方标准；没有标准的，企业是否制定标准，是否划分生产基地使用种子种苗或其它繁殖材料的等级，并建立相应检测方法。

0607 企业是否建立了中药材种子种苗或其它繁殖材料的良种繁育规程，并保证繁殖的种子种苗或其它繁殖材料符合质量标准。

0608 企业是否确定了种子种苗或其它繁殖材料运输、长期或者短期保存的适宜条件，保证种子种苗或其它繁殖材料的质量可控。

0609 企业使用的种子种苗或其它繁殖材料是否产地明确、固定。

0610 种子种苗或其它繁殖材料是否检测达到质量标准后才进行使用。

0611 从县域之外调运种子种苗或其它繁殖材料的，是否按国家要求实施了检疫；用作繁殖材料的药用动物是否按国家要求实施了检疫，引种后是否进行了一定时间的隔离、观察。

0612 企业是否杜绝使用运输、贮存后质量不合格的种子种苗或其它繁殖材料。

0613 企业是否按药用动物生长发育习性进行药用动物繁殖材料引进；捕捉和运输时是否遵循国家相关技术规定，

减免药用动物机体损伤和应激反应、并尽量减少精神损伤。

中药材 GAP 第七章 种植与养殖

0701 企业是否制定了种植或养殖技术规程。

0702 企业是否制定了肥料使用技术规程，所使用的化肥品种是否适当；如使用绿肥、厩肥等有机肥，是否制定了有机肥制作及使用技术规程，包括投入品配比、发酵时间、堆积方式、腐熟判断以及无害化卫生标准等。

0703 企业是否杜绝直接施用城市生活垃圾、工业垃圾、医院垃圾和人粪便。

0704 是否制定了突发性病虫害等的防治预案。

0705 是否有明确的农药使用要求。

0706 所使用的农药品种是否适当，且符合国家有关规定。

0707 是否杜绝国务院农业农村行政主管部门禁止使用的剧毒、高毒、高残留农药，以及限制在中药材上使用的其它农药。

0708 是否杜绝使用壮根灵、膨大素等生长调节剂调节中药材收获器官生长。

0709 采用野生抚育和仿野生栽培方式生产中药材的，是否制定了野生抚育和仿野生栽培技术规程。

0710 企业是否按照制定的技术规程有序开展中药材种

植，根据气候变化、药用植物生长、病虫草害等情况，及时采取措施。

0711 企业是否及时整地、播种、移栽定植；及时做好了多年生药材冬季越冬田地清理。

0712 采购农药、肥料等农业投入品是否核验了供应商资质和产品质量，接收、贮存、发放、运输应当保证其质量稳定和安全。

0713 农药、肥料等农业投入品的使用是否符合技术规程要求。

0714 企业是否配套完善必要的灌溉、排水、遮阴等田间基础设施，且及时维护更新。

0715 是否避免灌溉水受工业废水、粪便、化学农药或其它有害物质污染。

0716 是否及时灌溉和排涝，减轻不利天气影响。

0717 是否依技术规程及时防治田间病虫草害等。

0718 企业是否按照技术规程使用农药，开展了培训、指导和巡检。

0719 企业是否采取措施防范并避免邻近地块使用农药对种植中药材的不良影响。

0720 是否根据预案及时采取措施应对突发病虫草害等或者异常气象灾害。

0721 是否对生长或者质量受严重影响地块进行了标记，

单独管理。

0722 企业是否按技术规程管理野生抚育和仿野生栽培中药材，坚持“保护优先、遵循自然”原则，有计划地做好投入品管控、过程管控和产地环境管控，避免对周边野生植物造成不利影响。

0723 药用动物属于野生动物管理范畴的，应当遵守《人工繁育国家重点保护陆生野生动物名录》和《人工繁育国家重点保护水生野生动物名录》，非国家重点保护野生动物，允许人工繁育，由县级以上主管部门监督管理。均应依法检疫。

0724 药用动物养殖是否按国务院农业农村行政主管部门有关规定使用饲料和饲料添加剂。

0725 药用动物养殖是否杜绝使用国务院农业农村行政主管部门公布禁用的物质以及对人体具有直接或潜在危害的其它物质，以及未经登记的进口饲料和饲料添加剂。

0726 药用动物养殖是否按国家相关标准选择养殖场所使用的消毒剂。

0727 药用动物养殖是否制定了各种突发性疫病发生的防治预案。

0728 药用动物养殖是否按国家相关规定、标准和规范制定预防和治疗药物的使用技术规程。

0729 药用动物养殖是否遵守国务院畜牧兽医行政管理部门制定的兽药安全使用规定。

0730 药用动物养殖是否杜绝使用国务院畜牧兽医行政管理部门规定禁止使用的药品和其它化合物。

0731 药用动物养殖是否杜绝在饲料和药用动物饮用水中添加激素类药品和国务院畜牧兽医行政管理部门规定的其它禁用药品。

0732 经批准可以在饲料中添加的兽药，是否严格按照兽药使用规定及法定兽药质量标准、标签和说明书使用。

0733 兽用处方药是否凭执业兽医处方购买使用。

0734 药用动物养殖是否杜绝将原料药直接添加到饲料及药用动物饮用水中或者直接饲喂药用动物。

0735 药用动物养殖是否杜绝将人用药品用于药用动物。如必须使用人用药品时，应有充分的理由及科学的剂量、应用原则和方法等。

0736 药用动物养殖是否杜绝滥用兽用抗菌药。如必须使用兽用抗菌药时，应有充分的理由及科学的应用原则和方法。

0737 药用动物养殖是否制定了患病药用动物处理技术规程。

0738 药用动物养殖是否杜绝禁止将中毒、感染疾病的药用动物加工成中药材。

0739 药用动物养殖是否按照制定的技术规程实施养殖措施。

0740 药用动物是否按分区饲养的原则，划分繁殖区、育成区、生产区、隔离区等，因地制宜建设，并合理布局。药用动物是否能够及时建设、更新和维护药用动物生长、繁殖的养殖场所，及时调整养殖分区，并确保符合生物安全要求。

0741 药用动物养殖是否保持养殖场所及设施清洁卫生，定期清理和消毒，防止外来污染。

0742 药用动物养殖是否强化安全管理措施，避免药用动物逃逸，防止其它动物的影响。对于危险药用动物（如美洲大蠊、黑熊等）应制定相应的安全预案。

0743 药用动物养殖是否定时定点定量饲喂药用动物，未食用的饲料应当及时清理。

0744 药用动物养殖是否按要求接种疫苗；根据药用动物疾病发生情况，依规程及时确定具体防治方案。

0745 药用动物养殖突发疫病时，是否根据预案及时、迅速采取措施并做好记录。

0746 药用动物养殖发现患病药用动物是否及时隔离。

0747 是否及时处理患传染病药用动物。

0748 是否按相关要求对患病药用动物尸体进行无害化处理。

0749 药用动物养殖是否根据养殖计划和育种周期进行种群繁育，及时调整养殖种群的结构和数量，适时周转。

0750 药用动物养殖是否按照国家相关规定处理养殖及

加工过程中的废弃物。

0751 药用动物养殖、患病药用动物处理是否关注动物福利。

中药材 GAP 第八章 采收与产地加工

0801 企业是否制定了种植、养殖、野生抚育或仿野生栽培中药材的采收与产地加工技术规程，明确采收的部位、采收过程中需除去的部分、采收规格等质量要求。

0802 企业是否参照传统采收经验、依据现代研究数据，明确采收年限范围，确定基于物候期的适宜采收时间。并明确规定采收期。

0803 采收流程和方法是否科学合理。

0804 采收流程和方法是否避免采收对生态环境造成不良影响。

0805 是否制定了采收后中药材临时保存方法要求。

0806 如需产地加工，是否制定了产地加工标准及要求：如拣选、清洗、去除非药用部位、干燥或保鲜，以及其它特殊加工的流程和方法。

0807 企业在保证中药材质量前提下，借鉴优良的传统方法，确定适宜的中药材干燥方法。尽量采用有科学依据的高效干燥技术以及集约化干燥技术。

0808 晾晒干燥是否有专门的场所或场地，避免污染或

混淆的风险。场地是否能够防止虫鼠牲畜等进入、是否能够在大风、下雨等影响干燥质量的天气变化时采取防护的相应措施。

0809 是否采用适宜方法保存鲜用药材，明确了保存条件和保存时限。

0810 鲜用药材加工方法是否做到原则上不使用保鲜剂和防腐剂，如必须使用是否符合国家相关规定。

0811 涉及特殊加工要求的中药材，如切制、去皮、去心、发汗、蒸、煮等，是否根据传统加工方法，结合国家要求，制定相应的加工技术规程。

0812 加工是否杜绝使用有毒、有害物质用于防霉、防腐、防蛀。

0813 加工是否杜绝染色增重、漂白、掺杂使假等。

0814 如为毒性、易制毒、按麻醉药品管理中药材的采收和产地加工，是否符合国家有关规定。

0815 是否按照技术规程要求，在规定期限内，适时、及时完成采收。

0816 是否选择合适的天气采收，避免恶劣天气对中药材质量的影响。

0817 是否对受病虫害等或者气象灾害等影响严重、生长发育不正常的中药材单独采收、处置。

0818 采收过程是否除去非药用部位和异物，及时剔除

破损、腐烂变质部分。

0819 不清洗直接干燥使用的中药材，采收过程中是否保证清洁，不受外源物质的污染或者破坏。

0820 中药材采收后是否及时运输到加工场地，及时清洁装载容器和运输工具。

0821 运输和临时存放措施是否避免导致中药材品质下降，不产生新污染及杂物混入，严防淋雨、泡水等。

0822 是否按照统一的产地加工技术规程开展产地加工管理，保证加工过程方法的一致性，避免品质下降或者外源污染。

0823 产地加工是否避免造成生态环境污染。

0824 是否在规定时间内加工完毕。

0825 加工过程中的临时存放是否不会影响中药材品质。

0826 是否在拣选时采取措施，保证合格品和不合格品及异物有效区分。

0827 加工用水是否符合要求。

0828 是否做到及时、迅速完成中药材清洗，防止长时间浸泡。

0829 是否及时进行中药材晾晒，防止晾晒过程雨水、动物等对中药材的污染，控制环境尘土等污染。

0830 应当阴干药材是否杜绝暴晒。

0831 采用设施、设备干燥中药材，是否控制好干燥温度、

湿度和干燥时间。

0832 是否及时清洁加工场地、容器、设备，保证清洗、晾晒和干燥环境、场地、设施和工具不对药材产生污染。

0833 产地加工是否注意了防冻、防雨、防潮、防鼠、防虫及防禽畜。

0834 是否按照制定的方法保存鲜用药材，防止生霉变质。

0835 有特殊加工要求的中药材，是否严格按照制定的技术规程进行加工，如及时去皮、去心，控制好蒸、煮时间等。

0836 产地加工过程中品质受到严重影响的，是否做到不作为中药材销售。

0837 动物类药材的采收加工

动物药采收时如为活体，需要进行产地加工的，是否能及时采收加工。是否根据不同药用部位、不同类别的药材指定适宜的产地加工方式，如：

1. 以干燥全体入药的药材一般采用适宜方式将其杀死再干燥，方式多样，传统多采用闷死或烫死后晒干。

2. 以除去内脏的动物体入药的药材在杀死动物体后及时去除内脏，清洁后及时干燥，避免残留杂质，防止腐烂变质。

3. 以特定部分入药的药材，角类、骨类药材传统干燥方

式多为适当处理后干燥或直接干燥；鳞甲类、贝壳类药材的加工多为及时除去肉，洗净、晒干或风干。

4. 以生理产物入药的药材多需要选择低温处理，避免高温。

5. 以病理产物入药的药材的加工需在适宜的时间及时干燥处理避免霉变。加工过程中需防止病理产物与部分附加病原扩散。

6. 加工废弃物、非药用部位需及时处理，避免误用或污染环境。

7. 加工有毒或者有危险的动物药时，注意防护，穿戴工作服、口罩、手套和防护眼镜，避免中毒或受伤。

中药材 GAP 第九章 包装、放行与储运

0901 企业是否制定包装、放行和储运技术规程。包括但不限于：

包装材料及包装方法要求：包括采收、加工、贮存各阶段的包装材料要求及包装方法；

标签要求：标签的样式，标识的内容等；

放行制度：放行检查内容，放行程序，放行人等；

贮存场所及要求：包括采收后临时存放、加工过程中存放、成品存放等对环境条件的要求；

运输及装卸要求：车辆、工具、覆盖等的要求及操作要

求；

发运要求。

0902 包装材料是否符合国家相关标准和药材特点，能够保持中药材质量。

0903 是否杜绝采用肥料、农药等包装袋包装药材。

0904 毒性、易制毒、按麻醉药品管理中药材是否使用有专门标记的特殊包装。

0905 包装方法是否可较好保持中药材质量稳定。

0906 是否根据中药材对贮存温度、湿度、光照、通风等条件的要求，确定仓储设施条件。

0907 是否明确贮存的避光、遮光、通风、防潮、防虫、防鼠等养护管理措施。

0908 使用的熏蒸剂是否避免带来质量和安全风险，是否杜绝使用国家禁用的高毒性熏蒸剂。

0909 是否杜绝贮存过程使用硫磺熏蒸。

0910 有特殊贮存要求的中药材贮存是否符合国家相关规定。

0911 企业是否按照制定的包装技术规程，选用包装材料，进行规范包装。

0912 包装前是否确保工作场所和包装材料已处于清洁或者待用状态，无其它异物。

0913 包装袋是否有清晰标签，且标签不易脱落或者损

坏。

0914 标签标示内容是否包括品名、基原、批号、规格、产地、数量或重量、采收日期、包装日期、保质期、追溯标志、企业名称等信息。

0915 是否确保包装操作不影响中药材质量，防止混淆和差错。

0916 是否执行中药材放行制度，对每批药材进行质量评价，审核生产、检验等相关记录。

0917 是否由质量管理负责人签名批准放行。

0918 不合格药材是否单独处理，并有记录。

0919 是否分区存放中药材，不同品种、不同批中药材不得混乱交叉存放。

0920 是否保证贮存所需要的条件，如洁净度、温度、湿度、光照和通风等。

0921 是否建立中药材贮存定期检查制度，防止虫蛀、霉变、腐烂、泛油等的发生。

0922 是否按技术规程要求开展养护工作，并由专业人员实施。

0923 是否按照技术规程装卸、运输，防止发生混淆、污染、异物混入、包装破损、雨雪淋湿等。

0924 是否有产品发运的记录，可追查每批产品销售情况；防止发运过程中的破损、混淆和差错等。

中药材 GAP 第十章 文 件

1001 企业是否建立文件管理系统，以保证全过程关键环节记录完整。

1002 是否制定规程，规范文件的起草、修订、变更、审核、批准、替换或撤销、保存和存档、发放和使用。

1003 记录是否杜绝撕毁和任意涂改。空白记录发放是否受控。

1004 记录更改是否签注姓名和日期，并保证原信息清晰可辨。

1005 记录重新誊写，原记录是否杜绝销毁，作为重新誊写记录的附件保存。

1006 电子记录是否符合相关规定。

1007 记录保存是否至该批中药材销售后至少三年以上。

1008 企业是否根据影响中药材质量的关键环节，结合管理实际，明确生产记录要求。

1009 是否按生产单元进行记录，覆盖生产过程的主要环节，附必要照片或者图像，保证可追溯。

1010 药用植物种植主要记录是否包括种子种苗来源及鉴定，种子处理，播种或移栽、定植时间及面积；肥料种类、施用时间、施用量、施用方法；重大病虫害等的发生时间、危害程度，施用农药名称、来源、施用量、施用时间、方法

和施用人等；灌溉时间、方法及灌水量；重大气候灾害发生时间、危害情况；主要物侯期。

1011 药用动物养殖主要记录是否包括繁殖材料及鉴定；饲养起始时间；疾病预防措施，疾病发生时间、程度及治疗方法；饲料种类及饲喂量。

1012 采收加工主要记录是否包括采收时间及方法；临时存放措施及时间；拣选及去除非药用部位方式；清洗时间；干燥方法和温度；特殊加工手段等关键因素。

1013 包装及储运记录是否包括包装时间、入库时间、仓库温度、湿度、除虫除霉时间及方法；出库时间及去向；运输条件等。

1014 培训记录是否包括培训时间、对象、规模、主要培训内容、培训效果评价等。

1015 检验记录是否包括检品信息、检验人、复核人、主要检验仪器、检验时间、检验方法和检验结果等。

1016 企业是否根据实际情况，在技术规程基础上，制定标准操作规程用于指导具体生产操作活动，如批的确定、设备操作、维护与清洁、环境控制、贮存养护、取样和检验等。

中药材 GAP 第十一章 质量检验

1101 企业是否建立质量控制系统，包括相应的组织机构、文件系统以及取样、检验等，确保中药材质量符合要求。

1102 企业是否制定质量检验规程，对自己繁育并在生产基地使用的种子种苗或其它繁殖材料、生产的中药材实行按批检验。

1103 购买的种子种苗、农药、商品肥料、兽药或生物制品、饲料和饲料添加剂等，是否向供应商索取合格证或质量检验报告，或企业自行检测。

1104 如企业委托检验，是否有委托检验合同及检验标准。

1105 如企业自行检验，质量检测实验室人员、设施、设备是否与产品性质和生产规模相适应。

1106 用于质量检验的主要设备、仪器，是否按规定要求进行性能确认和校验。

1107 取样与留样是否具有代表性，是否规定了取样方法、所用器具、取样量、分样的方法、存放样品容器的类型和状态、样品容器的标识、取样注意事项、样品贮存条件、取样器具的清洁方法和贮存要求、剩余中药材、种子种苗或其它繁殖材料的再包装方式等。

1108 用于检验用的中药材、种子种苗或其它繁殖材料，是否按批取样和留样。

1109 中药材留样包装和存放环境是否与中药材贮存条件一致，并保存至该批中药材保质期届满后三年。

1110 中药材种子留样环境是否能够保持其活力，保存

至生产基地中药材收获后三年。种苗或药用动物繁殖材料根据实际情况确定留样时间。

1111 检验记录是否保留至该批中药材保质期届满后三年。

1112 委托检验时，委托方是否对受托方进行检查或现场质量审计，调阅或者检查记录和样品。

中药材 GAP 第十二章 内 审

1201 企业是否定期组织对本规范实施情况的内审，对影响中药材质量的关键数据定期进行趋势分析和风险评估，确认是否符合本规范要求，采取必要改进措施。

1202 企业是否制定内审计划，对质量管理、机构与人员、设施设备与工具、生产基地、种子种苗或其它繁殖材料、种植与养殖、采收与产地加工、包装放行与储运、文件、质量检验等项目进行检查。

1203 企业是否指定人员定期进行独立、系统、全面的内审，或者由第三方依据本规范进行独立审核。

1204 内审是否有记录和内审报告；针对影响中药材质量的重大偏差，提出必要的纠正和预防措施。

中药材 GAP 第十三章 投诉、退货与召回

1301 企业是否建立投诉处理、退货处理和召回制度。

1302 企业是否建立标准操作规程，规定投诉登记、评价、调查和处理的程序。

1303 是否规定因中药材缺陷发生投诉时所采取的措施，包括从市场召回中药材等。

1304 投诉调查和处理是否有记录，并注明所调查批次中药材的信息。

1305 企业是否指定专人负责组织协调召回工作，确保召回工作有效实施。

1306 是否有召回记录，并有最终报告，且报告应对产品发运数量、已召回数量以及数量平衡情况予以说明。

1307 因质量原因退货或者召回的中药材，是否清晰标识，由质量部门评估，记录处理结果；存在质量问题和安全隐患的，不得再作为中药材销售。

注：编号前 2 位代表第几章，如 **0101** 代表第 1 章第一个要点。

附件

中药饮片标签管理规定

第一条 为规范中药饮片标签管理,确保中药饮片使用安全,根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药品说明书和标签管理规定》等法律、行政法规和部门规章,制定本规定。

第二条 在中华人民共和国境内生产、经营的中药饮片,其标签应当符合本规定要求。药品生产企业自行炮制的中药饮片直接用于药品生产的不适用本规定。

第三条 中药饮片的包装和标签应当规范,包装应当按照规定印有或者贴有标签,并附有质量合格标志。中药饮片标签和质量合格标志可以分别印制,分开放置;也可以合并印制,分别标示。

第四条 中药饮片生产企业应当对其生产中药饮片标签内容的真实性、准确性、完整性、规范性负责,承担中药饮片质量安全责任,接受社会监督。

中药饮片经营企业应当依据其经营的中药饮片执行标准,核实标签内容的准确性、完整性、规范性。

各省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责辖区内生产、流通的中药饮片包装、标签的监管。

第五条 鼓励对中药饮片标签采用新的科技手段,提升中药

饮片的溯源管理水平，便于关键质量信息的查询。中药饮片的包装、标签不得加载有企业宣传或者产品广告等内容。

第六条 生产中药饮片，应当选用与药品性质相适应及符合药品质量和稳定性要求的包装材料和容器。严禁选用与药品性质不相适应和对药品质量安全产生影响的包装材料。

第七条 中药饮片标签中的文字应当清晰易辨，字体大小应当确保易于辨认与识读。标识应当清楚、醒目、持久，不得有印字脱落或者粘贴不牢等现象；不得以粘贴、剪切、涂改等方式进行修改。标签的填写不得采用手写，可以打印或者签章，应当选择适宜的色泽。

第八条 中药饮片标签应当使用国家语言文字工作委员会公布的规范化汉字。增加其他文字对照的，内容应当以汉字表述为准，字号不得大于相应的汉字。

第九条 中药饮片标签的标识内容应当符合国家有关规定，并以相应的国家药品标准（含国家中药饮片炮制规范，下同）或者省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定的炮制规范（以下简称省级中药饮片炮制规范）为依据，内容应当真实、准确、完整，不得印有误导使用和不适当宣传产品的文字和标识。中药饮片标签应当标注“中药饮片”字样，明示产品属性。

实施审批管理的中药饮片的标签内容应当按照国家药品监督管理部门核准的内容进行标识。

第十条 中药饮片标签分为内标签和外标签两种。内标签系指直接接触中药饮片的包装的标签；外标签系指内标签以外的其

他包装的标签。

第十一条 中药饮片的内、外标签应当标注产品属性、品名、规格、药材产地、生产企业、产品批号、生产日期、装量、保质期、执行标准等内容。实施审批管理的中药饮片还应当按规定注明药品批准文号。对需置阴凉处、冷处、避光或者密闭保存等贮藏有特殊要求的中药饮片，应当在标签的醒目位置注明。如国家药品标准或者省级中药饮片炮制规范对规格项没有规定的，可以不标注产品规格。

中药饮片内标签因包装尺寸原因无法全部标注上述内容的，至少应当标注产品属性、品名、药材产地、规格或者装量、产品批号和保质期等内容。

第十二条 中药饮片的保质期由中药饮片生产企业自主研究确定，在标签标注的期限内，中药饮片应当符合所执行的饮片炮制规范或者标准的要求。

第十三条 发运中药饮片应当有包装。用于运输的包装，至少应当标注产品属性、品名、药材产地、调出单位、生产日期，也可以根据需注明包装数量、运输注意事项或者其他标记等内容。

第十四条 中药饮片生产企业可以根据需要在标签上标注中药饮片的药材基原、炮制辅料、生产地址、生产许可证编号、药品信息化追溯体系中的追溯码、物流单元标识代码、医保信息业务编码、防伪标识、投诉服务电话等与药品使用相关的内容。

对煎煮方法有特殊要求的，可以注明特殊煎煮方法或者遵医嘱。

第十五条 使用符合《中药材生产质量管理规范》（GAP）要求的中药材生产的中药饮片，可以按有关规定在标签适当位置标示“药材符合 GAP 要求”。使用从境外进口药材生产的中药饮片，标签上可以标注相应进口药材的通关单编号。

第十六条 为保障临床用药安全，指导合理用药，中药饮片生产企业可以根据实际需要在标签上增加标注相关项目，如性味与归经、功能与主治、用法与用量和注意等，内容应当与其执行的国家药品标准或者省级中药饮片炮制规范相应内容一致。

第十七条 中药饮片标签使用注册商标的，其应当印制在包装标签的边角。

第十八条 属于医疗用毒性药品、麻醉药品的中药饮片，其标签应当印有规定的专用标识，避免医疗使用中出現差错。涉及利用国家重点保护野生动物及其制品的中药饮片标签应当符合国家有关规定。

第十九条 中药饮片标签不符合本规定的，生产经营企业应当依法承担责任，药品监督管理部门按照《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》等有关规定进行处罚。

第二十条 中药饮片标签上标注的功能主治内容应当符合国家药品标准或者省级中药饮片炮制规范的规定。超出规定范围的，属于《中华人民共和国药品管理法》第九十八条第二款第（四）项规定的“药品所标明的适应症或者功能主治超出规定范围”情形，应当依法查处。

第二十一条 中药配方颗粒包装、标签的管理按照《国家药监局 国家中医药局 国家卫生健康委 国家医保局关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》（2021 年第 22 号）有关规定执行。

第二十二条 本规定自 2024 年 8 月 1 日起施行，其中，保质期的标注自 2025 年 8 月 1 日起施行。相关施行日之前使用原有的包装、标签生产上市的中药饮片，可以继续销售、流通至使用完为止。

附件 1

中药饮片标签撰写指导原则（试行）

为进一步指导中药饮片生产企业规范撰写中药饮片标签内容，根据《中药饮片标签管理规定（试行）》有关要求，制定《中药饮片标签撰写指导原则（试行）》。

本指导原则是指导中药饮片生产企业根据国家药品标准（含国家中药饮片炮制规范）或省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定的中药饮片炮制规范（以下简称省级中药饮片炮制规范）相关内容和其他有关信息撰写中药饮片标签内容的技术文件。

一、标签收载内容

根据《中药饮片标签管理规定》，中药饮片标签收载的内容一般可包括如下项目：特殊药品标识、产品属性、【品名】、【药材基原】、【药材产地】、【规格】、【装量】、【执行标准】、【批准文号】、【炮制辅料】、【性味与归经】、【功能与主治】、【用法与用量】、【注意】、【生产企业】、【生产地址】、【产品批号】、【生产日期】、【保质期】、【贮藏】等。

二、标签撰写一般要求

（一）标签的内容必须包括对安全和有效用药所需的重要信息，应当尽可能完善。

（二）标签的文字表述应当客观、科学、规范、准确、简练，

不能带有暗示性、误导性和不适当宣传的语言。

（三）标签应当采用国家统一颁布或规范的专用词汇，度量衡单位应当符合国家有关规定。

（四）标签应当使用国家语言文字工作委员会公布的规范化汉字，增加其他文字对照的，应当以汉字表述为准。

三、标签各项内容撰写的具体要求

（一）特殊药品标识。医疗用毒性药品和麻醉药品等专用标识在标签右上方标注。其中罂粟壳饮片标签应当用淡红色纸张印制。纳入《医疗用毒性药品管理办法》的毒性中药饮片应当按规定在产品标签的右上方标示黑底白字的“毒”字字样。按照麻醉药品管理的中药饮片的标签，应当按规定印有蓝白相间带有“麻”字字样的专用标志。

（二）产品属性。应当标注“中药饮片”字样，以示与中药材、食品、农产品等类商品进行区分。

（三）品名。应当与国家药品标准收载的名称相一致；如国家药品标准尚未收载的，可按生产企业所在地的省级中药饮片炮制规范收载的名称进行标注。对于净制、切制类中药饮片，饮片名称一般应当与药材名称一致；对于饮片与药材名称不同的品种，根据其执行标准，属于单列中药饮片标准的，品名按单列的饮片名称标注；不属于单列中药饮片标准的，应当按照该品种药材标准“炮制”项下实际名称标注。

（四）药材基原。根据生产中药饮片的药材来源，一般填写药材原植（动）物的科名、植（动）物名及其药用部位（矿物药

注明类、族、矿石名或岩石名、主要成份)。对于药材为多基原的,可根据实际生产所使用的药材情况进行标注。对于部分采用多种药材经发酵或其他特殊炮制方法生产的中药饮片,如六神曲、建曲等可不标示药材基原,或选取主要药材进行填写。

(五) 药材产地。标签标注的产地应当是用于生产该批中药饮片的中药材实际种植(养殖)地或矿物来源所在地,一般标注至地市级行政区。为便于追溯产品质量,产地也可标注至县级行政区。使用进口药材生产的中药饮片的产地,应当标注原药材产出的国家或地区。

(六) 规格。标签标注的规格项应当与产品实际相符合,按照国家药品标准或省级中药饮片炮制规范中炮制规格项内容准确标注。一般根据中药饮片的形态和性状进行表述,如片(极薄片、薄片、厚片)、段(短段、长段)、块、丝(细丝、宽丝)、粉,等等。或者采用“辅料+炮制工艺”进行表述,如麸炒、蜜炙、酒炙等。特殊情况下,可按照传统表述方式标示。如国家药品标准或省级中药饮片炮制规范对规格项没有规定的,可不标注产品规格。

(七) 装量。标签标注的产品装量一般按公制计量单位标示,如 500g、1kg 等;如内有小包装的,可按小包装装量(重量)及其包装数量进行标示。特殊情况下,产品装量可按照传统计量方式标示,如支、条等。

(八) 执行标准。中药饮片按照有关规定应当执行的标准或炮制规范的名称及其版本号或标准编号(若有),其标示格式为:

标准名称+编号（若有）、炮制规范名称+编号（若有）。例如：《中国药典》2020 年版；《中国药典》2020 年版、《国家中药饮片炮制规范》；《XX 省中药饮片炮制规范》等。

（九）批准文号。应当按照核发的药品批准文号进行标注。

（十）炮制辅料。标签标注的辅料成份应当按使用量大小依次排列。

（十一）特殊煎煮方法。根据中药饮片特性和临床用药需求，对个别需特殊煎煮的中药饮片应当加注此项目提示，一般为包煎、先煎、后下、另煎、烩化、冲服等。

（十二）性味与归经。根据中药饮片实际执行标准中对应内容进行标注。

（十三）功能与主治。根据中药饮片实际执行标准中对应内容进行标注。

（十四）用法与用量。根据中药饮片实际执行标准中对应内容进行标注。

（十五）注意。一般根据中药饮片实际执行标准中对应内容进行标注。可以在标签中对存在“十八反”“十九畏”配伍禁忌或有孕妇禁忌的中药饮片进行提示。也可以对易变质中药饮片常见的质量问题，如走油、变色等，增加风险提示。

（十六）生产企业。根据中药饮片的实际生产者经依法登记注册的生产企业名称进行标注。

（十七）生产地址。根据中药饮片的实际生产厂房的地址进行标注。

(十八) 产品批号。应当以同一批中药材在同一连续生产周期生产的一定数量相对均质的中药饮片作为一批。企业可根据此原则合理制定批号编制规则。

(十九) 生产日期。以中药材投料日期作为中药饮片生产日期。应当按照年、月、日的顺序标注，年份用四位数字标示，月、日用两位数标示。其具体标注格式可为 XXXX 年 XX 月 XX 日、XXXX/XX/XX、XXXX.XX.XX 或 XXXXXXXX。

(二十) 保质期。中药饮片生产企业根据产品特性、贮藏条件等确定并标注中药饮片的保质期。保质期的起算时间应当为该中药饮片的生产日期，而非包装或分装日期。保质期可按照推算的日期表述，也可按照固定时间期限表述。按照推算日期表述的，年份用四位数字标示，月、日用两位数字标示。其具体标注格式为“保质期至 XXXX 年 XX 月”或者“保质期至 XXXX 年 XX 月 XX 日”；也可以用数字和符号标注为：“保质期至 XXXX.XX.”或者“保质期至 XXXX.XX.XX”等。保质期若标注到日，应当为起算日期对应年月日的前一天，若标注到月，应当为起算月份对应年月的前一月。按照固定时间期限表述的，一般按“XX 个月”表述，对保质期较长的，也可表述为“XX 年”。对传统用药经验认为需陈化后使用的中药饮片以及部分成份性质稳定的矿物类中药饮片可根据饮片贮藏实际标注具体保质期。

(二十一) 贮藏。应当按照国家药品标准（含国家中药饮片炮制规范）或者省级中药饮片炮制规范等的相关规定表述，如置阴凉干燥处，防蛀等。也可标明具体的贮存温度，如置阴凉（不

超过 20℃) 干燥处。对需置阴凉处、冷处、避光或密闭保存等贮藏有特殊要求的中药饮片, 应当在标签的醒目位置注明。

(二十二) 其他。中药饮片生产企业根据需要在标签上标注药品信息化追溯体系中的追溯码、物流单元标识代码、医保信息业务编码等, 应当符合相应的规定。

附件 2

中药饮片保质期研究确定技术指导原则 (试行)

一、概述

中药饮片质量的优劣直接关系到广大人民群众防病治病、康复保健的医疗效果。其质量受原料药材、炮制工艺、包装、贮藏等多种因素的影响。中药入药，有鲜有陈。历代医家十分重视中药贮藏时间，认为临床使用药物贮藏时间长短与疗效密切相关。

《神农本草经集注》（南朝·陶弘景）记载“凡野狼毒、枳实、橘皮、半夏、麻黄、吴茱萸，皆欲得陈旧者。其余维须新精”；《本草便读》记载“凡用药有宜陈久者，有宜新鲜者。陈者取其烈性渐减，火性渐脱。新者取其气味之全”；《寿世保元》记载“用新者速其功，用陈者远其毒”。中药饮片的保质期能够反映中药饮片内在质量的稳定和安全使用期限。一些含有大量脂肪油、多糖的品种，放置时间久了，容易出现“走油”的情况；一些含挥发性成份的中药饮片，贮藏时间过长，成份容易发散出去，容易造成疗效降低。

研究确定保质期是保障中药饮片质量及用药安全的重要质控措施，体现了加强中药饮片全生命周期管理的理念。依据《中华人民共和国药品管理法》《药品说明书和标签管理规定》《中药饮片标签管理规定》等有关规定，为了便于中药饮片生产企业

在饮片标签中标注保质期，特制定本技术指导原则。本技术指导原则所述的保质期是在标明的贮藏条件下保证中药饮片质量的期限。该保质期是中药饮片生产企业对中药饮片质量的承诺，在标签标注的期限内，中药饮片应当符合所执行的饮片炮制规范或者标准的要求。

本技术指导原则用于指导中药饮片生产企业基于生产实践，综合考虑影响产品质量的相关因素，科学规范确定中药饮片的保质期，为建立中药饮片生产全过程质量控制及可追溯管理体系提供支撑。

二、基本原则和要求

（一）坚持将传统经验与现代技术方法相结合

中药饮片保质期研究应当遵循中医临床实践，重视传统养护经验、经验鉴别方法的吸收和利用。鼓励在传统经验鉴别的基础上，结合适宜的现代技术评价方法，对中药饮片的保质期进行综合评判和确定。

（二）围绕主要影响因素，分类别、分情形确定保质期

中药饮片的保质期与中药饮片产品特性密切相关，受包装及贮藏的方式、生产、销售区域等多种因素影响。中药饮片生产企业应当根据中药饮片的特点、传统用药习惯及养护经验、包装材料和包装方式、贮藏和运输条件、产品留样观察情况等，综合考虑影响中药饮片质量的因素，分类别、分情形，合理确定保质期。鼓励以中药饮片实物在市售包装下开展长期稳定性试验研究，对中药饮片的保质期进行验证。

（三）落实企业主体责任，基于风险自主确定保质期

中药饮片生产企业应当履行药品上市许可持有人的相关义务。中药饮片生产企业应当在实践经验积累基础上，综合分析数据，基于质量风险和商品流通周期等自主确定并标注本企业生产的中药饮片保质期，并在保质期内依法承担产品的生产质量责任。对于同种中药饮片，包装材料、包装方式或贮藏环境参数不同的，企业可确定符合产品特点的保质期。

（四）积极探索，逐步完善中药饮片保质期管理

由于各生产企业对于中药饮片保质期确定的方法以及判别标准等技术要求不尽一致，在研究确定保质期过程中，需要积极探索完善方法，不断积累数据。鼓励中药饮片生产企业对确有科研数据支撑的中药饮片品种、使用道地药材且具有明确溯源系统的大宗品种，以及容易变质的中药饮片等实施严格的保质期管理。

三、中药饮片保质期的研究与确定

（一）分析主要影响因素

影响中药饮片保质期的因素众多，生产企业应当根据以往在生产质量管理及保管贮藏等方面积累的经验，分析影响中药饮片质量的主要因素。可能对中药饮片保质期产生影响的因素包括但不限于以下方面：

1.生产中药饮片的中药材：中药材的来源（植物、动物、矿物等）、药用部位（根、花、果实等）、采集及贮藏时间、所含水分、成份（淀粉、蛋白质、挥发油等）、质地等与保质期存在关联性。炮制品的保质期从中药饮片的生产日期开始算起。来源为

鲜药的中药饮片保质期应当从鲜药加工开始算起，根据鲜药饮片成品最终的加工方式，如切片、捣汁（或榨汁）、干馏、粉碎等，结合贮藏条件等其他影响因素确定合理的保质期。按照中医传统宜陈用的中药饮片及来源于矿物的中药饮片保质期，可根据中医临床传统用药经验、产品留样观察档案、相关研究数据等确定。

2.炮制方法：根据中药饮片生产工艺及所用辅料的不同，综合考虑净制、切制与炮炙的中药饮片保质期的差异性，针对不同炮制品设定不同保质期。如：煅炭和炒炭的中药饮片，质量相对稳定，与净制、切制中药饮片相比保存时间相对较长；容易吸潮、变质的中药饮片，其保质期不宜过长；采用醋炙、蜜炙的中药饮片较容易发霉、生虫；盐炙、酒炙对中药饮片起到一定程度的保护作用。

3.包装、贮藏：中药饮片包装、贮藏条件与保质期长短存在相关性。采取适当的包装材料，在低温、干燥、避光等贮藏条件下，可减少中药饮片在贮藏保管期内的质量变化，减少中药饮片的霉变、虫蛀现象。部分饮片采取适宜的包装、贮藏技术可以延长产品的保质期。

4.不同生产和销售区域：根据南、北方气候条件的差异性，以及中药饮片生产、销售使用区域的不同，可确定差异化的中药饮片保质期。

（二）确定研究评价指标

1.传统经验评价指标

中药饮片生产企业可基于对以往生产、贮藏以及在流通销售

中的中药饮片质量变化趋势的总结，以传统的感官评价指标作为考察保质期的重点。一般认为中药饮片出现生虫、霉变、走油、失香、风化、潮解、粘结、枯朽、变色、腐烂等情况的，均不可再药用。

富含脂肪油的中药饮片容易出现“走油”现象，如当归、肉桂等，需要针对其色泽、气味、质地进行判断；

容易发霉的中药饮片，如瓜蒌、地龙等，应当注意观察生虫和霉变情况，针对其含水量和贮藏环境进行判断；

含有结晶水矿物类中药饮片，如石膏、芒硝等，应当注意观察其是否“风化”脱水；

含有挥发性成份的中药饮片，如薄荷、荆芥等，可以通过嗅其气味判断其质量；

具有升华性成份的中药饮片，如冰片可以通过气味判断；大黄可以根据包装袋的颜色判断（由于大黄酚的升华，包装袋内壁越黄，有效成份损失越严重）；

含有丰富糖类的中药饮片，如天冬、麦冬等，可以根据性状（是否出现团块、发黏、或有明显的糖分或液体出现在中药饮片表面）判断。

2.现代质量评价指标

企业应当结合中药饮片质量指标成份变化趋势，逐步建立中药饮片质量的整体评价，如采用指纹图谱/特征图谱技术评价中药饮片的质量稳定性。鼓励引入药效指标、生物评价指标、能体现质量变化的指标等，利用跨学科研究成果，采用电子感

官技术等开展中药饮片的保质期研究，积极探索传统性状鉴别与理化检测相结合的判定方法及手段，将中药“色”“气”“味”量化的指标，以及成份含量，用以研究确定中药饮片的保质期。

（三）开展有关研究

中药饮片生产企业可通过开展试验研究、文献研究、产品留样观察档案、客户质量调查、药品不合格情况等综合评估中药饮片保质期并广泛收集意见。其中，参考文献研究数据时应当结合本企业生产中药饮片的产品留样情况和包装贮藏等条件。

1. 试验研究

对产品质量不稳定或通过文献研究、客户质量调查等手段不能有效确定保质期的，应当参考中药新药稳定性研究方法，对中药饮片稳定性试验的结果进行系统分析和判断，确定保质期。

（1）试验方法

根据中药饮片性质有针对性地进行影响因素试验，包括温度、湿度、光照、冻融等。根据影响因素试验结果，初步确定包装材料。在影响因素试验基础上，根据加速和长期稳定性试验结果，并结合留样观察法确定中药饮片贮存条件和保质期。

（2）稳定性试验时间点设置

稳定性试验时间点的设置应基于对中药饮片品种特性的了解和稳定性趋势评价的要求，如果中药饮片对环境因素敏感，应当适当增加试验时间点，越接近保质期末期的时间段，检测时间点之间的间隔应当越小。

（3）稳定性试验研究批次

试验用中药饮片样品需采用不同批次原料药材生产的不连续的至少三个批次样品，中药饮片生产工艺、原辅料和成品应当符合对应的中药饮片标准。包装材料及规格等应当与市场销售一致。

（4）稳定性试验考察

在稳定性试验过程中，需对包括中药饮片标准中所有可反映中药饮片质量随时间变化的项目，包括宏观性指标（感官指标、浸出物、水分等检查）、理化指标、生物指标、微生物指标等进行考察。生产企业应当根据中药饮片品种的特点和质量控制要求设置有针对性的考察项目，选择能灵敏反映中药饮片稳定性的关键指标。

（5）稳定性试验检测方法

检测方法可采用《中国药典》等相关标准中规定的方法，也可采用国内公认的检验方法，鼓励企业建立内控的检验方法，但应当经过方法学验证。

（6）保质期确定依据

基于试验法确定中药饮片保质期以长期试验的结果为主要依据，通常取长期试验中与0月数据相比其质量无明显改变的最长时间点作为保质期。

2. 文献研究

在现有研究成果和文献的基础上，结合中药饮片在生产、流通过程中可能遇到的质量风险因素以及中药饮片的特性，对生产过程、包装、运输、贮藏等过程中已经存在或可能遇到的状况和

条件进行综合分析，确定保质期。文献研究的结果分析应当根据所收集到的相同或类似中药饮片资料进行，并根据文献中提供的试验方案确定结果分析方式和数据采信程度。目前，已有文献报道一些类别的中药饮片确定了保质期。

文献研究确定中药饮片保质期时，应当注意考虑数据的如下特性：（1）相似性：应当在充分论证待确定保质期中药饮片与其参照物相似度的基础上，经参照多个同类别中药饮片，采用统计方法计算获得相应结果；（2）真实性：市场上中药饮片保质期数据应当真实可靠；（3）充足性：同类中药饮片保质期的数据应当足够多，以便于进行统计分析。

（四）中药饮片保质期的验证

通过模拟实际或现实的贮藏、运输、销售等条件下的长期稳定性试验，对已经确定的中药饮片保质期进行验证，必要时，可对中药饮片保质期进行调整。开展验证时，应当在既定的保质期结束后继续进行一段时间，可将试验延续至中药饮片质量变质的时间点。通过跟踪市场上的中药饮片验证保质期时，应当尽可能排除极端贮藏、运输条件下即将到期的中药饮片。

（五）中药饮片保质期的变更

中药饮片的保质期确定后，可能由于生产条件、包装、贮藏条件、临床疗效数据收集等各种原因而需要变更时，原则上应当进行相应的稳定性研究，以考察变更后中药饮片的稳定性趋势。必要时应当与变更前的稳定性研究资料进行对比，以评价变更的合理性。



新领先（北京）医药科技
LEADINGPHARM MEDICAL TECHNOLOGY



北京新领先医药科技



新领先药讯