

附件 5

# 创新药临床试验

## 申请评估报告

试验项目 : \_\_\_\_\_

申 请 人 : \_\_\_\_\_

试验机构 (组长单位) : \_\_\_\_\_

# (药品名称)创新药临床试验申请评估报告

本文件适用于按照《关于优化创新药临床试验审评审批有关事项的公告》纳入 30 日临床试验审评审批的创新药，用于申请人对临床试验申请的自我评估以及临床试验机构组长单位主要研究者和伦理委员会对该临床试验项目的评价和审核，由申请人留存备查。

本文件框架及项目包括临床试验用药物的研制、研究及注册等品种信息，拟开展临床试验计划与方案，申办方药物警戒管理体系与临床试验相关方对支持临床试验开展的研究评价审核栏目。根据具体品种及研发阶段等不同情形，申请人可根据实际情况撰写文件，内容详略可适当调整，如不适用可合理缺项并注明不适用。

## 一、背景信息

**申请人：**注册申请人、生产企业、注册代理机构（如适用）。

**适应症信息：**本次拟申请的适应症是 XXX。

**用法用量信息：**拟定的用法用量为 XXX/根据临床试验确定。

**研究药物信息：**药物名称（中、英文、实验室代号）、剂型、规格。简要阐述本品作用靶点/机制。处方来源和方解（中药），以及和已上市中药处方对比情况。描述本品已在国/内外开展了 X 项 I 期临床试验（如有）、X 项 II 期临床试验（如有）、X 项 III 期临床试验（如有）或人用经验相关研究（如有），总结已对哪些方面进行了研究或探索。简要总结本品在国内外注册情况，以及相同活性成份药物在国内外上市情况（如有）。

## 二、临床整体研发计划

简述针对拟定适应症的临床整体研发计划。本品已在国/内外开

展的以及计划开展的临床研究。简述研究分期，研究目的，研究进展及简要结果描述等，可以以表格形式展现。

### **三、拟提交的临床试验方案**

列出拟提交 X 项临床试验方案，包括 X 项 I 期（II 期、III 期）临床试验方案。

简述拟提交的临床试验方案（应包括方案标题、方案编号、版本号、日期、方案的主要内容）

### **四、沟通交流情况**

简述申请人与监管机构是否进行了沟通交流，历次沟通交流会议编号(如有)，监管机构给予书面反馈或召开会议列出主要反馈意见、双方达成的重要共识及遗留问题。

### **五、临床试验药物警戒管理**

1、药物警戒体系介绍：例如，药物警戒活动的负责部门/相关部门，人员配置；药物警戒系统；标准操作程序（SOP）目录；药品安全委员会等。

2、药物警戒体系质量管理：简述药物警戒体系的质量控制指标和对药物警戒体系进行监测审计的流程。

### **六、研发期间风险管理计划**

提供研发期间风险管理计划摘要或简述主要内容。

### **七、药学评估**

申报临床试验阶段，重点关注影响临床安全性的因素，以保障试验参与者的安全，评估已完成的药学研究是否符合现行法规要求，是

否符合开展临床试验的要求。药学专业主要提供以下信息，并进行相应评估：

## （一）化学药品（如适用）

### 1、基本信息

化合物名称、结构式、分子式、分子量、剂型及给药途径、规格。

### 2、原料药方面

生产如涉及人源/动物源原材料，需进行安全性风险评估，关注生产用原材料应无引入外源因子的风险。

提供原料药基本理化特性。

### 3、制剂方面

提供制剂的处方组成。制剂生产如涉及人源/动物源原材料，需进行安全性风险评估，关注生产用原材料应无引入外源因子的风险。

制剂中如有潜在致突变杂质，需进行相关风险评估，提供拟定的控制策略。

简述制剂稳定性信息。说明初步拟定的贮藏条件。评估稳定性数据是否能支持制剂在计划的临床研究期间符合要求。对于临床需要进行配伍使用及有特殊使用要求的制剂应提供相关稳定性信息，并评估相关结果是否支持临床试验的使用方法。

## （二）治疗用生物制品（如适用）

### 1、物料控制方面

明确细胞建库及生产过程中是否使用人源/动物源原材料，如有，明确使用的具体情况，包括使用阶段、使用量等，并需进行安全性风

险评估生产用原材料应无引入外源因子的风险。

细胞库应进行全面检定，按照现行版《中华人民共和国药典》或者国际通用的有关技术指导原则，检定的检项（包括检测方法）和结果应符合 ICH Q5A 或现行版《中国药典》的要求。

临床试验用样品未处理收获液（UPB）应开展外源因子检定且检定合格。

对于细胞与基因治疗产品，请对生产用原材料的级别和来源进行梳理汇总，尽量采用药用或重组级别材料，关注原材料是否纳入无菌、内毒素等质量控制项目。对于人源/动物源性材料，应结合生产过程和人用历史，进行安全性评估和残留量检测，必要时开展全面的人源、动物源病毒检测。

## 2、生产工艺方面

应基于风险评估并结合产品特点综合考虑，按照相关指导原则开展与研究阶段相适应的病毒安全性控制研究。

说明临床批次与毒理批次原液生产工艺的异同，针对临床批次与毒理批次，应基于科学和风险评估原则开展与研究阶段相适应的可比性研究，临床使用样品质量不得劣于非临床研究样品质量。

初步说明工艺的稳健性和产品的一致性（如适用）。

## 3、质量研究与控制方面

明确已完成与研究阶段相适应的药学质量研究与控制方面的研究工作。对非临床批次和临床批次，已开展基于科学和风险评估原则，与研究阶段相适应的可比性研究，确保临床使用样品质量不得劣于非

临床研究样品质量。

开展临床试验前应完成安全性相关检项的分析方法的方法学确认研究。

#### **4、稳定性研究方面**

简述稳定性研究信息以支持临床试验的开展。临床试验用样品的保存和使用条件应在经过研究确认的条件范围内。

#### **(三) 预防用生物制品（如适用）**

1、已完成的药学研究是否支持疫苗临床试验用样品的安全性和有效性；结合产品整体研发策略、工艺设计、临床试验方案以及风险控制策略等，评估研究及数据是否符合临床开展要求，能否保证临床试验参与者安全；

2、已完成的药学研究是否符合疫苗相关指导原则的要求；

3、疫苗临床试验用样品质量及已有的国家检定机构出具的检验报告是否支持临床试验样品质量可控，且与非临床研究批次质量可比；

4、稳定性研究数据是否支持临床试验的给药方式及临床试验期间的使用。

#### **(四) 中药（如适用）**

##### **1、处方**

明确处方药物（包括饮片、提取物等）组成，关注有无毒性药味，辅料用量及安全性（尤其是儿童药）。如有人用经验，需比较说明其变化情况。

##### **2、工艺**

简述工艺流程。基于人用经验的，应说明与申报工艺的异同。

### **3、质量研究与控制方面**

简述处方所用药材/饮片的基原、原料外购或自制以及质量标准等相关情况。

简述质量标准的主要内容，重点说明影响安全性的质控项目的研究情况。评价建立的质量标准能否反映制剂的质量特征。

### **4. 稳定性研究**

简述制剂稳定性信息，初步拟定的有效期及贮藏条件。说明能否支持临床试验药物在计划的临床试验期间内的稳定性。

## **八、非临床评估**

### **(一) 药理毒理研究总结**

本章节内容仅为示例供参考，实际撰写时应根据药物类别和申报阶段，参考ICH M3、S6和S9等相关指导原则的要求，总结已完成的支持临床试验申请的相关研究项目。疫苗可参考《创新型疫苗临床试验申请申报资料要求（模块2-5）》中的非临床研究项目进行总结。

非临床研究受试物：受试物名称、批次、配制方法等，药理毒理研究受试物对临床试验样品的代表性。

### **1、非临床有效性研究**

体外药效学研究：作用机制研究。XXX对靶点在分子水平、细胞水平的激动/抑制活性（如EC<sub>50</sub>、IC<sub>50</sub>数据）。XXX对靶点的选择性和种属特异性。在体外/离体试验模型中，XXX浓度/剂量显示出XXX作用。

**体内药效学研究:** 采用的模型与适应症的相关性。在XXX模型中，XXX剂量表现出XXX作用，量效关系、时效关系，起效剂量XXX。并总结临床前动物模型中的PK-PD关系（如有）。

**次要药效学:** XXX。

## 2、非临床药代动力学研究

**吸收:** XXX在XXX模型中呈XXX渗透性。在XXX（动物种属）中经XXX（给药方案），生物利用度XXX，系统暴露量随剂量的线性关系XXX，性别差异XXX， $T_{1/2}$ 介于XXX~XXXh、XXX~XXXh， $T_{max}$ 介于XXX~XXXh、XXX~XXXh，连续给药后暴露量变化特点XXX（例如是否存在蓄积或降低），食物影响信息（如有）。必要时描述毒代动力学信息。

**分布:** XXX与小鼠、大鼠、比格犬、食蟹猴、人血浆蛋白结合情况XXX，是否存在浓度依赖性。体内试验显示（如有），在XXX（动物种属）中经XXX（给药方案）后的分布特征，包括主要分布组织、达峰时间、消除特征，组织暴露量与系统暴露量的对比，性别差异等。

**代谢:** 体外试验显示，XXX在大鼠、犬肝微粒体/肝细胞中代谢程度XXX，在小鼠、食蟹猴、人微粒体/肝细胞中代谢程度XXX；人肝微粒/肝细胞中的代谢产物情况，是否存在种属特异代谢产物；代谢酶表型为XXX。体内试验显示（如有），在XXX（动物种属）中经XXX（给药方案）后的血浆、尿液、粪便的主要代谢产物为XXX，推测体内主要代谢途径为XXX。此外，建议阐明代谢特征有无性别差异。

**排泄（如有）:** 在XXX（动物种属）中经XXX（给药方案）后，

药后XXX h内总回收率为XXX，其中经尿液、粪便、胆汁的累积排泄量分别为XXX、XXX和XXX。原形药物和/或其代谢产物主要经过XXX途径排泄。此外，建议阐明排泄途径及速率有无性别差异。

**药物相互作用：**转运体底物潜力、抑制作用研究结果，CYP酶底物潜力、抑制及诱导作用研究结果等。阐明转运体及CYP酶介导的潜在临床药物药物相互作用风险。

### 3、非临床安全性研究

**动物种属选择依据：**详细阐述

**GLP遵循情况：**说明哪些试验是非GLP试验。若有应遵循GLP而未遵循的情况，应说明理由，并阐述其数据可靠性及对申报事项的支持性。

**安全药理学试验：**XXX对hERG钾离子通道电流是否存在抑制作用（ $IC_{50}$ 为XXX）。在XXX（动物种属）中经XXX（给药方案）后，剂量达XXXmg/kg是否影响中枢神经系统、呼吸系统、心血管系统功能，具体影响的指标及时间点，程度、可逆性、剂量相关性。

**单次给药毒性试验：**在XXX（动物种属）中经单次XXX（给药方案）后，毒性反应XX，MTD为XXX。

**重复给药毒性试验：**在XXX（动物种属）中经XXX（给药方案及恢复期）后，毒性反应XXX（程度、可逆性、剂量（暴露量）和/或效应关系等），毒性靶器官包括XXX，NOAEL/STD10/HNSTD为XXX，对应的血浆暴露量（ $AUC_{0-t}$ ）为XXX，并简要描述毒代动力学信息，如系统暴露量（ $AUC_{0-t}/C_{max}$ ）的增加是否与剂量成比例增加、是否有

性别差异、重复给药后是否有蓄积。若已获得人体暴露量信息，应阐明NOAEL/STD10/HNSTD剂量下对应的稳态系统暴露量与临床拟用剂量下暴露量的倍数（安全范围）关系。多项试验的，可按照动物种属分类总结毒性特征。

**遗传毒性试验（如适用）：**XXX的Ames试验（XXX~XXX $\mu$ g/皿）结果。XXX的中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验（XXX~XXX $\mu$ g/ml）结果。XXX在XXX（动物种属）中经XXX（给药方案）后，体内微核试验结果。

**致癌性试验或致癌性评估：**（如适用）

**生殖毒性试验：**（如适用）

**幼龄动物试验：**（如适用）

**制剂安全性试验/局部耐受性：**（如适用）

**光毒性评估：**（如适用）

**辐射安全性评估**（针对放射性药物）：XXX

**其他试验：**（如适用）

## （二）对现有非临床研究资料是否支持申报的临床试验方案进行评估

阐述已完成的非临床研究是否符合现行法规要求，已完成的非临床研究项目、动物种属、给药周期、安全范围等信息是否支持拟定的临床试验方案（包括临床试验起始剂量），非临床研究中暴露的与受试物相关的安全性风险是否在临床试验方案中设置了相应的风险管理措施。

评价者	评价内容	评估要点	审核意见	备注
-----	------	------	------	----

主要研究者	<p>1、已完成的非临床研究是否符合现行法规要求；</p> <p>2、已完成的非临床研究项目、动物种属、给药周期、安全范围等信息是否支持拟定的临床试验方案（包括临床试验起始剂量）；</p> <p>3、非临床研究中暴露的与受试物相关的安全性风险是否在临床试验方案中设置了相应的风险管理措施？</p>	<p>1.非临床研究受试物对临床试验样品的代表性。</p> <p>2.动物种属选择依据是否科学合理。</p> <p>3.非临床有效性研究信息对申报适应症/功能主治的支持性。</p> <p>4.非临床药代研究信息对申报适应症、立项、临床试验阶段的支持性。</p> <p>5.非临床安全性研究的GLP遵从性，研究项目、动物种属、给药周期、安全范围等信息是否支持拟定的临床试验方案（包括临床试验起始剂量），非临床研究中暴露的与受试物相关的安全性风险是否在临床试验方案中设置了相应的风险管理措施。</p>	<p>明确评价意见，是否支持拟开展的药物临床试验。如“否”说明理由、存在的问题及建议。</p>	
伦理委员会			<p>明确评价意见，是否支持拟开展的药物临床试验。</p> <p>如“否”说明理由、存在的问题及建议。</p>	

## 九、临床评估

### （一）临床需求评估要点

#### 化药和生物制品（如适用）：

**目标适应症特点：**简述目标适应症的流行病学、病理生理学、发病机制、临床表现、疾病发展及预后等特点；国家/地区间以及种族间是否存在差异。

**临床治疗和/或预防现状及需求：**简述目标适应症现有治疗和/或预防手段及其优缺点，是否存在全球或地区的标准治疗方案和/或预防手段，是否存在区域间临床医疗实践的差异。说明当前存在的临床治疗学和/或公共卫生需求（流行病学情况及疾病负担等）。

**本品理论上的潜在临床优势：**简述本品理论上的潜在临床优势及

拟解决的临床需求。

**中药（如适用）：**

处方组成符合中医药理论，具有人用经验的中药创新药应重点评估拟定处方用于目标适应症或主治病证是否有中医药理论支持，是否符合中医临床实际，并结合疾病现有治疗手段及未被满足的临床需求，明确拟解决的临床问题，并评估潜在的治疗优势或临床价值。

**（二）临床整体研发计划评估要点**

**化药/生物制品（如适用）：**

1、整体研发计划是/否围绕研究本品的目标适应症人群的安全性和有效性评价为目标进行，并说明理由；

2、研发计划是/否有前期数据的支持，并说明理由；

3、人体药代动力学（PK）和药效动力学（PD）试验等计划是/否充分（包括：研究结果是否可用于支持后续临床试验的开展、相关数据能否用以确认本品的剂量-暴露-效应关系、是否对特殊人群的安全性评估进行了考虑、是否进行了必要的药物-药物相互作用研究设计等），并说明理由。

**中药（如适用）：**

处方组成符合中医药理论，具有人用经验的中药创新药，应评估中医药理论和已有人用经验能否支持临床试验方案中拟定的临床定位、适用人群、疗程、剂量、有效性评价等设计。应根据《中药注册管理专门规定》以及相关技术指导原则的相关要求评估所需开展的临床试验。

### （三）临床试验方案及相关文件的评估要点

#### 1、I期临床试验方案评估（如适用）

方案标题（方案编号，版本号，日期）

以下为方案评估关注点，逐条评估是否可行，并说明理由。

(1) 随机、盲法设计；(2) 对照组选择；(3) 试验参与者选择；  
(4) 给药方案设置（包括起始剂量、剂量递增方案、最大耐受剂量、给药间隔、最长给药持续时间等的选择）；预防用生物制品，为免疫程序和剂量的设置。(5) 各剂量组试验参与者人数；(6) 剂量递增原则、剂量递增停止标准、剂量递增耐受性观察时间设置；(7) 试验暂停/终止标准；(8) 安全性监测方案；(9) PK、PD 指标及采集时间点设置（如适用）；(10) 免疫原性指标及采集时间点设置（如适用）；

#### 2、II期或III期临床试验方案评估（如适用）

方案标题（方案编号，版本号，日期）

首先总体评估进入 II 期或 III 期临床试验是否有早期临床研究数据支持，并说明理由。以下为方案评估关注点，逐条评估是否可行，并说明理由。

(1) 试验总体设计（包括随机、盲法、研究周期、人口统计学基线信息和重要基线信息采集等）；(2) 对照组选择；(3) 统计假设（等效性、优效性或非劣效设计）、界值设定；(4) 试验参与者选择、入选标准设计；(5) 给药方案设置（包括：给药剂量、给药间隔和给药周期等设计是否有前期临床试验数据的支持；是否提供了内容详实的给药说明；是否充分说明了拟使用的合并治疗；对于可能存在的疗效不

佳导致疾病转归不良的情形，是否制定了必要的补救治疗方案等）；预防用生物制品，为免疫程序和剂量。（6）样本量设置；（7）有效性终点设置；（8）安全性监测方案；（9）试验暂停/终止标准；（10）统计分析方法；（11）PK、PD 指标及采集时间点设置（如适用）；（12）免疫原性指标及采集时间点设置（如适用）。

### 3、其它相关文件评估：

包括研发期间风险管理计划；知情同意书；研究者手册。药物已知和潜在的风险是否在相应文件中进行描述，是否明确了相应的风险控制措施，以及能否保障试验参与者的安全和权益。

药物已知和潜在的风险是否在相应文件中进行描述，是否明确了相应的风险控制措施，以及能否保障试验参与者的安全和权益。

#### （四）评估意见

基于临床需求和前期研究证据，对临床试验方案的科学性、完整性、风险可控性及可操作性进行评估。

评价者	评估意见	备注
主要研究者	现有数据是否支持临床试验整体研发计划和方案的设计。 如“不支持”，说明理由、存在的问题及调整建议。 简要总结建议申请人关注的问题（如有）。	

伦理委员会	<p>临床试验方案是否具有可行性、以及能否保障试验参与者的安全和权益。 如“否”，说明理由、存在的问题及调整建议。 简要总结建议申请人关注的问题（如有）。</p>	
-------	---	--