

# 《药物临床试验期间方案变更技术指导原则 (试行)》解读

## Key points of technical guideline for protocol amendments during a drug clinical trial(interim)

裴小静, 崔 灿, 王海学

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京  
100022)

PEI Xiao - jing, CUI Can,  
WANG Hai - xue

(Center for Drug Evaluation, National  
Medical Products Administration, Beijing  
100022, China)

收稿日期: 2022 - 09 - 26

定稿日期: 2022 - 11 - 07

作者简介: 裴小静(1971 - ), 女, 博士, 高级审评  
员, 主要从事药物临床研究与技术评  
价、临床试验安全风险评估与管理  
工作

通信作者: 王海学, 主任药师

Tel: (010)85243121

E - mail: wanghx@cde.org.cn

**摘要:**2020年国家药品监督管理局修订发布了《药品注册管理办法》,其中第29条明确要求,药物临床试验期间,发生临床试验方案变更的,申办者应充分评估对受试者安全的影响,可能增加受试者安全风险的,应当提出补充申请。为了指导申办者科学、规范地开展临床期间方案变更相关工作,国家药品监督管理局药品审评中心制定发布了《药物临床试验期间方案变更技术指导原则(试行)》。本文对于《药物临床试验期间方案变更技术指导原则(试行)》起草背景进行介绍,并对方案变更评估要点、安全风险评估、变更分类、变更管理程序等进行分析 and 解读,以帮助对于指导原则的进一步理解和把握,供临床试验申办者、临床试验研究者及相关人员参考。

**关键词:**药物临床试验;方案变更评估要点;方案变更分类;方案变更程序

**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.03.033

**中图分类号:**R95 **文献标志码:**C

**文章编号:**1001-6821(2023)03-0452-05

**Abstract:** The Provisions for Drug Registration had been revised and issued by the National Medical Products Administration (NMPA) in 2020, in which Article 29 clearly requires that, in case of drug clinical trial protocol amendments during the drug clinical trial period, the sponsor should make a comprehensive assessment on the impact on the safety of subjects. If subject safety risks may be increased, a supplementary application should be filed. In order to guide the sponsor to carry out the protocol amendments during the drug clinical trial period scientifically and normatively, Center for Drug Evaluation, NMPA formulated and issued the Technical Guideline for Protocol Amendments during a Drug Clinical Trial (Interim). This article introduces the drafting background of the Technical Guideline for Protocol Amendments during a Drug Clinical Trial (Interim), analyzes and interprets the evaluation points, safety risk assessment, classification, management procedure of protocol amendments, so as to help the further understanding and grasp of the guideline, and provide references for sponsors, investigators and relevant personnel.

**Key words:** drug clinical trial; evaluation points of protocol amendments; classification of protocol amendments; procedure of protocol amendments

于 2022-06-23, 国家药品监督管理局药品审评中心 (National Medical Products Administration Center for Drug Evaluation, NMPA CDE) 正式对外发布了《药物临床试验期间方案变更技术指导原则(试行)》<sup>[1]</sup>。这是我国首次制定并发布药物临床试验期间方案变更相关的技术指导性文件, 希望有助于规范注册相关药物临床试验期间方案变更的管理, 进一步提升药物临床试验质量和效率, 以及更好地防范风险、保护受试者安全。作为主要起草人, 撰写本文对于该指导原则的起草背景、主要内容及相关考虑要点进行分析和交流, 希望对业界同道更好地理解 and 运用指导原则有所裨益。

## 1 起草背景

2020 年 NMPA 重新修订发布了《药品注册管理办法》<sup>[2]</sup>, 其中第 29 条明确规定: “药物临床试验期间, 发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现的, 申办者应当充分评估对受试者安全的影响。申办者评估认为不影响受试者安全的, 可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。可能增加受试者安全风险的, 应当提出补充申请”。该条文明确要求, 药物临床试验申办者应对于临床试验期间方案变更是否影响受试者安全进行评估, 并对评估后影响受试者安全、不影响受试者安全分别提出了不同的监管要求。但是, 如何对临床试验期间方案变更进行评估, 我国尚无相关的技术指导原则或要求。

另外, 疫苗国家监管体系 (National Regulatory Authority, NRA) 评估是世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 开展的一项世界范围内公认的、科学全面评估一个国家疫苗监管水平的国际考核。2011 年 3 月, 我国首次通过 WHO 疫苗国家监管体系评估, 之后每 3 年进行 1 次再评估。2021 年, 在 WHO 对我国疫苗 NRA 中期评估会上, WHO 专家也明确询问并要求提供我国疫苗监管技术体系中对于临床试验期间方案变更评估的技术标准。

综合以上两方面因素, 迫切需要制定我国临床试验期间方案变更相关技术指导原则, 以进一步完善我国药物(包括疫苗)临床试验安全风险监管技术体系, 便于申请人科学规范地开展临床期间方案变更相关工作; 同时, 满足 WHO 对于我国疫苗 NRA 评估工作的要求。

## 2 国外监管制度与要求调研分析

为了充分了解国外先进监管机构对于药物临床试验期间方案变更的管理制度与技术要求, 起草小组

首先对于国外临床期间方案变更相关法律法规、政策文件、技术要求进行了全面检索、研究和分析。调研结果主要包括以下几个方面。

### 2.1 美国相关法规与要求

根据美国食品和药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 《联邦法规第 21 卷》(21 Code of Federal Regulations, 21CFR) 312.30 《方案修订》<sup>[3]</sup> 章节规定, 一旦新药临床试验申请 (investigational new drug, IND) 生效, 申请人可根据需要对申请进行修订以确保临床试验按照 IND 申请中的方案进行。需要提交方案修订的情形分为 3 类: 新方案、方案变更和新研究者。

针对其中第 2 类, 方案变更的管理, 主要根据其是否显著影响受试者安全、研究范围或研究的科学质量, 分别通过方案修订和年度报告 2 种形式提交。

FDA 对需要提交方案修订的情形进行了原则性要求并举例, 主要内容如下, “申请人应在试验方案有以下变更时提交方案修订: I 期方案中显著影响受试者安全性的变更(其余变更可在年度报告中提交); II 期方案或 III 期方案中对受试者安全性、研究范围或研究的科学质量有显著性影响的变更。例如: ①任何在现行方案基础上对给药剂量或暴露时间的增加或延长, 或者受试者人数的显著增加; ②任何对方案设计的重大修改(如增加或者删除对照组); ③任何为改善对药物不良反应或不良事件的监测、或降低药物不良反应或不良事件的风险而增加的检测或操作; 或取消某项安全性检测”。

同时规定, “旨在消除对受试者的即刻明显危害的方案变更, 可立刻执行。执行后需告知 FDA 并进行伦理审查”。

### 2.2 欧盟相关法规与要求

欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 根据变更内容及性质将临床试验期间方案变更分为实质性变更和非实质性变更。

在 “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”<sup>[4]</sup> 第一章的 2(13) 条中, 对实质性变更进行了定义, 即可能对受试者的安全和权益或对试验产生数据的可靠性和稳定性产生重大影响的变更被认为是实质性变更。同时, 在总则第 23 条规定, 实质性变更需要向监管机构进行报告。

在 “Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorization of a clinical trial on a

medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial(CT-1)”<sup>[5]</sup>2010/C 82/01 的 3.4.1“Amendments as regards the clinical trials protocol”中,将实质性变更定义为可能显著影响受试者安全或精神与肉体的完整性或影响试验的科学价值的变更。

EMA 还对临床试验方案实质性变更和非实质性变更分别进行了举例说明。

### 2.3 日本相关法规与要求

日本药品和医疗器械局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)在《治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて》<sup>[6]</sup>(薬生薬審発0831第10号)第1条第(7)项中规定,临床试验方案发生变更时,根据试验药物分类及变更内容,分为在变更实施30 d前、2周前或在变更实施后6个月内进行备案三类,说明了分类标准;另外,还列举了可在实施后6个月内进行备案的变更具体情形。

### 2.4 调研结果分析

根据以上调研结果可见,目前国际先进的监管机构美国及欧盟均将临床期间方案变更主要分为2类进行管理。

结合我国现行药物临床试验整体监管制度与技术体系,起草过程中反复讨论分析后认为,实行二分类管理也是目前在我国现有监管制度体系和条件下实现对于临床期间方案变更高效监管的最佳选择。

## 3 方案变更评估要点

临床期间进行方案变更可能对试验结果及受试者安全带来不利影响,因此,方案变更前,作为方案变更责任主体的申请人应全面、深入评估方案变更的必要性和科学合理性。应结合非临床安全性和有效性研究、药学工艺、质量标准、稳定性研究等,以及临床试验的不同阶段和性质,如人体药理学试验、探索性试验、确证性试验等的不同,对方案变更后临床试验的整体设计、实施、预期有效性结果、统计分析、风险控制、风险-获益权衡等重新进行评估,判断是否可能产生显著性影响。

评估重点在于方案变更对受试者安全风险、试验科学性以及数据可靠性的影响程度,尤其是可能产生的不利影响,如增加受试者安全风险、降低临床试验科学性、降低临床试验数据可靠性。

同时,根据方案变更对受试者安全风险、试验科学性以及数据可靠性的影响程度大小或是否显著,区分临床试验期间方案变更为实质性变更或非实质性

变更。

### 3.1 实质性变更

由于在不同的临床试验阶段,试验的目的、性质、设计等存在很大的不同。因此,对于实质性变更的界定,在早期临床研究(包括I期、II期试验)以及确证性临床试验阶段,对于实质性变更的界定标准存在不同。

对于I期、II期试验,剂量、给药方案等处于探索研究过程中,因此,对于此阶段临床试验,方案变更性质的评估重点更侧重于是否显著影响受试者的安全风险。

对于确证性试验,方案变更性质的评估重点不仅是安全性,还应强调科学性、数据可靠性。申办者应根据具体的试验方案设计,结合非临床及药学等相关研究结果,针对变更的具体项目、变更程度和范围进行深入分析,评估在此试验中,该变更是否确实对试验安全性、科学性或数据可靠性带来显著的不利影响。

指导原则中,针对确证性临床试验,对于需要特别关注和重点评估的、可能的实质性变更也进行了举例说明。如变更主要目的、主要终点和重要的次要终点以及它们的测定方法和评价标准,变更入选标准或排除标准(如明显改变受试人群特征或范围等),变更给药剂量、给药方法(如给药时间、给药间隔时间、给药周期等),变更、增加或删除对照组/对照药物(包括安慰剂),变更诊断、医疗监测方法或程序,变更基础治疗,减少安全性指标或访视次数或随访时间,变更试验结束的定义、暂停试验标准、终止试验标准(包括受试者个体试验终止和整个临床试验终止),变更偏倚控制方法(如随机化方法、盲法设置等);变更主要终点或重要次要终点的统计分析方法、分析计划,撤销数据安全监查委员会等。由于临床试验方案中涉及内容过多,无法一一穷尽,因此,未尽事宜,以其他一语概之。

上述相关内容的变更,常常对试验的安全性、科学性以及数据可靠性产生重要影响,对于试验结果的评价以及受试者安全影响巨大。申请人在方案变更时,应针对变更的具体项目、变更程度和范围进行深入分析,结合非临床及药学、前期临床研究结果等相关数据,评估在此试验中,该变更是否确实对试验安全性、科学性或数据可靠性带来显著的不利影响,如答案是,则应判断为实质性变更。例如,增加给药剂量,已超出非临床安全性研究或已有临床研究结果提示的安全窗的,属于实质性变更。

### 3.2 非实质性变更

在需要特别关注和重点评估的、可能的实质性变更举例中,如根据具体的临床试验方案,经综合评估后认为,变更对临床试验受试者的安全性、试验的科学性、试验数据的可靠性不会产生显著性影响,则属于非实质性变更。比如在上述增加给药剂量的举例中,如果变更后剂量较变更前剂量增加,但未超出非临床安全性研究和已有临床研究结果提示的安全窗,则可判定为非实质性变更。

一些不会对试验安全性、科学性、数据可靠性造成显著影响的小的变更,也属于非实质性变更,指导原则中进行了列举,但是,实际情况远远多于列举,确实无法做到一一穷尽,因此,申办者在具体变更时需要再进行具体的、针对性地分析和评估。

### 4 突出强调了安全风险评估

结合《药品注册管理办法》第二十九条相关内容和规定,指导原则中特别强调了方案变更中对受试者安全风险影响的评估和管理。

建议重点围绕受试人群特征及范围、试验药物给药方案、药物暴露程度、安全剂量范围、非临床安全性研究及已知的临床安全性研究结果对目前安全性研究设计的支持程度等进行深入分析,评估方案变更后临床试验受试者安全风险是否显著增加或出现新的风险。

在此基础上,结合非临床有效性研究及已知的临床有效性研究结果,进一步评估受试者预期的风险-获益。受试者安全风险显著增加或出现新的风险,或者风险-获益权衡结果改变、风险比重增加,均属于显著增加临床试验受试者安全风险的实质性变更,是方案变更管理中需要最重点关注的情况,要求必须先向 CDE 提出补充申请,批准后方可实施变更。

需要特别说明的是,本指导原则中无法列举试验方案变更中安全风险评估的所有情形。申办者应结合具体情况,开展全面深入的分析和研究,科学合理地评估临床试验期间方案变更对于受试者安全风险的影响。

### 5 方案变更管理程序

指导原则中还明确了方案变更相关工作程序,除要向伦理委员会提交伦理审核外,CDE 相关联工作按照 3 种不同情况分别采取 3 种不同的工作程序。① 申请人评估后判断为可能显著增加受试者安全风险的实质性变更的,需要向 CDE 递交补充申请,经批准后方可实施。② 申请人评估后判断为实质性变更,可能显著影响试验科学性以及数据可靠性,但不会显著增加受试者安全风险的,根据试验阶段不同,分 2 种情况:对于确证性试验,应向 CD4 提出沟通交流申请,

CDE 会提出同意或不同意的意见;对于 I 期或 II 期探索性试验,不强制要求申请沟通交流,申请人在认为需要或必要时,可以向 CDE 提出沟通交流申请,如果申请人认为不需要,可以在伦理审核同意后直接实施。③ 申请人评估后判断为非实质性变更,可以在伦理审核或备案后直接实施。

同时,方案变更后,申办者还需要按照《药物临床试验登记与信息公示管理规范(试行)》<sup>[7]</sup>相关要求在药物临床试验登记与信息公示平台更新相关信息。

另外,方案变更后,申办者还应按照《研发期间安全性更新报告管理规范(试行)》<sup>[8]</sup>相关要求在研发期间安全性更新报告(development safety update report, DSUR)中汇总报告。

### 6 讨论

目前,对于药物临床试验期间方案变更相关工作,需要重点强调或说明以下几点:① 对于临床试验期间方案变更的评估,重点应关注对于临床试验安全性、科学性、数据可靠性的影响,尤其是否增加临床试验受试者的安全风险,是方案变更评估与管理的重中之重;② 临床试验期间方案变更应严格遵守伦理审查的相关规定和要求,充分发挥伦理委员会的作用和职责,强化临床试验期间方案变更的安全风险控制,指导原则中仅进行原则性表述,未做过多的阐述,但是不等于弱化其要求,相关内容可参照《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)等要求;③ 申请人在方案变更评估过程中,对于疑难或复杂问题,无法简单做出结论的,鼓励申请人按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》<sup>[9]</sup>相关规定,与药审中心相关团队进行深入的沟通交流,以进一步提高工作质量和效率。

《药物临床试验期间方案变更指导原则(试行)》在我国为首次制定发布实施,后续还有待于结合实践情况,不断修订、完善。

### 参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验期间方案变更技术指导原则(试行)》的公告(2022 年第 34 号)[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局药品审评中心, 2022-06-23 [2022-08-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c9d649a44ba90b52ceb8072c28da768f>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品注册管理办法[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局药品审评中心, 2020-03-30 [2022-08-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/202003301805011220.html>.
- [3] FDA. 21CFR Part 312 Investigational New Drug Application[EB/OL]. Silver Spring (USA): FDA, 2017-04-01 [2022-08-05].

- <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=312&showFR=1>.
- [4] EMA. 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 [EB/OL]. Amsterdam (Netherlands): EMA, 2014-04-16 [2022-08-05]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1659689510269&from=EN>.
- [5] EMA. Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1) [EB/OL]. Amsterdam (Netherlands): EMA, 2010-03-30 [2022-08-05]. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52010XC0330\(01\)&qid=1659689137026&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52010XC0330(01)&qid=1659689137026&from=EN).
- [6] PMDA. 《治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて》(薬生薬審発0831第10号) [EB/OL]. Tokyo (Japan): PMDA, 2020-08-31 [2022-08-05]. [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tc5287&dataType=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc5287&dataType=1).
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验登记与信息公示管理规范(试行)》的通告(2020年第9号) [EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局药品审评中心, 2020-07-01 [2022-08-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5511bd2febdf157b7d6e5ca70a10c51>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《研发期间安全性更新报告管理规范(试行)》的通告(2020年第7号) [EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局药品审评中心, 2020-07-01 [2022-08-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/afced30f3c45431f04b47a7f3faec971>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的通告(2020年第48号) [EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局药品审评中心, 2020-12-10 [2022-08-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b823ed10d547b1427a6906c6739fd89>.
- (本文编辑 孟海峰)

## · 科学文摘 ·

### 卡马替尼与伊曲康唑和利福平的药代动力学相互作用研究

引自: Cui X, *et al.* Evaluation of the pharmacokinetic drug interaction of capmatinib with itraconazole and rifampicin and potential impact on renal transporters in healthy subjects [J/OL]. *J Clin Pharmacol*, 2022. 2022-09-30 [2022-11-30]. <https://accpl.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.2153>.

卡马替尼(Capmatinib)是一种高特异性、强效间质表皮转化因子抑制药,主要由细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP)3A4 和醛氧化酶消除,本研究旨在探讨 CYP3A4 抑制药伊曲康唑与 CYP3A4 诱导药利福平分别对卡马替尼药代动力学(pharmacokinetics, PK)的影响。本研究是一项开放、对照、固定序列、药物相互作用、单中心 I 期临床试验。

试验分为抑制组( $n=27$ )与诱导组( $n=26$ )。抑制组 d1 空腹口服卡马替尼 200 mg, d5 至 d14 每天口服伊曲康唑 200 mg, 其中 d10 服用伊曲康唑后 1 h 加用卡马替尼 200 mg; 抑制组 d1 空腹口服卡马替尼 400 mg, d5 至 d13 每天口服利福平 400 mg, 其中 d10 同时服用利福平 400 mg 及卡马替尼 400 mg。2 组均于 d1 与 d10 卡马替尼给药后 0、2、3、8、48 和 72 h 采血(抑制组采血到 96 h), 以液相色谱串联质谱法测定卡马替尼血药浓度, 计算 PK 参数。

抑制组结果显示, 单用卡马替尼和卡马替尼 + 伊曲康唑的主要 PK 参数为:  $AUC_{0-\infty}$  分别为 5 280 和 7 450  $ng \cdot mL^{-1} \cdot h$ ,  $AUC_{0-1}$  分别为 5 220 和 7 430  $ng \cdot mL^{-1} \cdot h$ ,  $T_{max}$  分别为 1 和 2 h,  $CL/F$  分别为 37.9 和 26.8  $L \cdot h^{-1}$ ,  $t_{1/2}$  分别为 8.29 和 6.05 h,  $C_{max}$  基本一致。诱导组结果显示, 单用卡马替尼和卡马替尼 + 利福平的主要 PK 参数为:  $AUC_{0-\infty}$  分别为  $1.13 \times 10^4$  和 3 890  $ng \cdot mL^{-1} \cdot h$ ,  $AUC_{0-1}$  分别为  $1.16 \times 10^4$  和 3 72  $ng \cdot mL^{-1} \cdot h$ ,  $C_{max}$  分别为 3 070 和 1 350  $ng \cdot mL^{-1}$ ,  $CL/F$  分别为 35.4 和 103  $L \cdot h^{-1}$ ,  $T_{max}$ 、 $t_{1/2}$  基本一致。

伊曲康唑导致卡马替尼的  $AUC_{0-\infty}$  增加了 42%, 而  $C_{max}$  无显著变化, 说明与 CYP3A 抑制药联用可能会增加患者体内的卡马替尼暴露量, 从而导致药物不良反应的发生率和严重程度增加。因此, 建议同时使用 CYP3A 抑制药和卡马替尼治疗患者时需谨慎, 并保持密切监测。利福平导致卡马替尼的  $AUC_{0-\infty}$  降低 65%,  $C_{max}$  降低 55%, 而卡马替尼暴露的减少可能导致卡马替尼抗肿瘤活性降低。因此, 建议避免联合使用强、中度 CYP3A 诱导药和卡马替尼治疗患者。

(孟海峰 摘录)