

附件 2

安徽省医疗机构中药制剂临床研究技术指导原则（试行）

根据《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》（局令第 20 号）、《安徽省医疗机构制剂注册管理实施细则》（药监办许可函〔2022〕483 号）、《安徽省医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则》（药监办许可函〔2022〕330 号）等有关要求，参照国家药品监督管理局颁布的中药、天然药物研究技术指导原则及《药物临床试验质量管理规范》相关规定，结合中药制剂的特点，制定本技术指导原则。其目的是指导医疗机构制定临床研究计划和方案，规范临床研究行为，真实客观地获得中药制剂安全性、有效性的数据及结论，为中药制剂临床评价提供明确统一的研究技术要求。

一、一般要求

临床研究用的中药制剂，应当按照《医疗机构制剂配制质量管理规范》或《药品生产质量管理规范》的要求配制，并经检验合格。

中药制剂的临床研究，应获得《医疗机构制剂临床研究批件》或满足临床试验默示许可条件，并在取得受试者知情同意书以及伦理委员会的同意后，参照《药物临床试验质量管理规范》的要求实施。

中药制剂的临床研究一般应在提出申请的本医疗机构进行。

临床试验应当在批准后3年内实施，逾期未实施的，原批准文件自行废止；仍需进行临床试验的，应当重新申请。

二、豁免临床研究情形

根据中医药理论组方，利用传统工艺配制（即制剂配制过程没有使原组方中治疗疾病的物质基础发生变化的），且该处方在医疗机构具有5年以上（含5年）使用历史，可豁免临床研究，但需提供使用历史的证明性材料。

三、临床研究方案的制定

参照《药物临床试验质量管理规范》的有关规定，结合中药制剂拟定的功能主治，制定合理、可行的临床研究方案，并经伦理委员会审核批准。

四、临床研究方案设计规范

（一）试验目的

1. 确立试验目的原则

（1）中药临床试验目的应明确、具体，具有可行性，要突出中医药特点。

（2）一个临床试验设计一般确定一个主要试验目的，根据试验需要有时可设计次要试验目的。需要根据试验目的明确主要疗效指标、次要疗效指标及安全性指标等。

2. 确定试验目的的依据

（1）参照中药制剂处方组成、功能特点，以及既往临床应用

工作基础。

(2) 参照临床前的药效学、毒理学试验结果。临床前的药效学试验已证实的药理作用，是确定试验目的的重要依据之一。一般临床试验目的应与药效学试验结果相适应，而临床前的毒理学试验的支持是确定试验目的的必要前提。

(3) 药品监督管理部门的相关要求。

(二) 试验设计

1. 临床试验设计的原则

临床试验设计时必须遵循对照、随机和重复的原则，这些原则是减少临床试验偏倚的基本保障。

(1) 对照

为了评价一个药物的疗效和安全性，必须设立可供比较的对照。常用的对照有安慰剂对照、阳性药对照、剂量对照等。

(2) 随机

随机化原则有利于避免选择性偏倚，使得受试者进入试验组或对照组是随机的，从而保证各种影响疗效评价和安全性评价的因素（已知或未知）在不同组别中分布均衡，保证了不同组别间的受试者的可比性。

(3) 重复

足够多的重复可以增加试验的可靠性，从而正确地反映药物的疗效和安全性。样本量的计算方法可参照本原则中“样本量”的有关要求和相关生物统计学指导原则。

2. 临床试验设计的基本方法

（1）随机化

随机化方法通常分为三类：完全随机化、限制性随机化和适应性随机化。通常用计算机编程来产生随机分组方案。随机分组方案需有重现性。无论应用何种随机化方法，均应重视随机隐藏，没有随机隐藏的随机实施过程不是真正的随机化。

（2）盲法

临床试验根据设盲的程度分为双盲、单盲，不设盲的试验称为开放试验或非盲法试验，盲法的实施应符合有关法规的要求。

（3）对照方法包括阳性药物对照、空白对照、安慰剂对照。由于制剂临床试验的主要目的是确定对目标适应症的有效性和安全性，且样本量较小，因此，应在符合医学伦理学原则的前提下鼓励采取安慰剂对照。阳性对照药一般采用已上市的、功能相同或类似且疗效公认的中成药。

（4）样本量

受试例数（试验组）不得少于 60 例，多个适应症或者主治病症的，每一适应症或主治病证的病例数不少于 60 例，且试验样本量要符合统计学要求。

3. 受试病例选择

（1）诊断标准

疾病诊断标准：疾病西医诊断标准应采用国际、国内普遍接受的诊断标准，或权威性机构颁布、权威性教科书诊断标准。对

疾病有不同分型的要列出分型（或分期、分度、分级）标准。诊断标准原则上要公认、先进、可行，并注明西医诊断标准的名称、来源等。必要时对标准采用的具体情况加以说明。

证候诊断标准：中医证候诊断标准应参照现行的全国统一标准制定。中医证候诊断标准原则上应公认、权威、可行，注意说明诊断标准的名称、来源等。

中医证候诊断标准的内容一般应包括主症和次症，主症和次症宜分别列出。要注意到中医舌、脉特征，并特别注意证候的特异性指标或特征性指标。

症状体征量化标准：为使观察指标客观化，症状体征需分级量化。症状体征的分级量化应根据病症情况决定，分级量化要合理。

（2）病例纳入标准

入选标准必须与临床试验的目的相符合，包括：西医疾病诊断标准，有关病情与病程的分期、分型、分级的标准或规定；中医疾病与证候诊断标准；相关实验室指标和治疗情况的具体要求；对年龄、性别、婚姻状况的规定；对职业、居住地、个人嗜好状况的规定；受试者知情同意并签署知情同意书的规定等。临床试验设计时可根据临床试验目的的需要选择合理的入选标准。

（3）病例排除标准

应结合试验目的，综合考虑年龄、合并症、妇女特殊生理期、病因病型、病期、病情程度、病程、既往病史、过敏史、生活史、

用药史、家族史、鉴别诊断等方面的因素要求制定排除标准。

4.研究用药物

包括试验药物的名称、规格、配制单位、批号及标签格式、包装规格等；对照药物的名称、规格、生产单位、批号及药品批准文号等，并阐明对照药物选择的理由及依据。试验用制剂的登记与使用记录、递送、分发方式及储藏条件。

5.治疗方案

包括基础治疗、分组治疗、疗程、合并用药等。

6.观测指标

（1）人口学资料：包括年龄、性别、种族、身高、体重、健康史、用药史、患病史等。

（2）一般体格检查：如呼吸、心率、血压、一般体格检查等。

（3）安全性指标：试验过程中出现的不良事件。与安全性判别的实验室数据和理化检查，如三大常规、肝肾功能、心电图等。注意加强对毒性靶器官不良反应的观察。与预期不良反应相关的检测指标。

（4）疗效指标：分为主要疗效指标和次要疗效指标。

7.疗效评定标准

应根据试验目的选择最新、公认的疗效评定标准，包括疾病疗效评定标准、证候疗效评定标准及标准来源等。

8.不良事件的观察与记录

包括预期不良事件、不良事件观察与记录方法、不良事件与

试验药物因果关系判断方式、严重不良事件的报告途径等。

9.统计分析

包括统计分析方法及统计指标。

10.预期进度

包括临床试验需要的总时间、病例收集时间、统计及总结时间等。

11.临床试验的质量控制与质量保证

包括试验相关的伦理学，试验监查措施，试验结束后的随访和医疗措施，各方承担的职责及其他有关规定等。