

中药新药用于功能性消化不良临床研究技术指导原则

二〇一七年十二月

中药新药用于功能性消化不良临床研究 技术指导原则

一、概述

功能性消化不良（functional dyspepsia, FD）是指胃和十二指肠功能紊乱引起的、经检查排除器质性疾病的一组临床综合征，主要症状包括：餐后饱胀、早饱感、中上腹痛、中上腹烧灼感，也可见到其他症状如上腹部胀气、嗝气、恶心、呕吐等。FD 分为上腹痛综合征和餐后不适综合征 2 个亚型。FD 可能的发病机制包括胃十二指肠运动功能紊乱、内脏感觉高敏、胃酸分泌增加、幽门螺杆菌感染、精神心理因素等。

FD 属于中医的“胃脘痛”和“胃痞”的范畴。本病多因感受外邪、饮食不节、情志失调、劳倦过度、禀赋不足，导致中焦气机阻滞，脾胃升降失调，运化功能失健。其病理表现多为本虚标实、虚实夹杂；本虚多为脾虚，标实多为气滞、湿阻等。

FD 治疗的主要目的是改善患者的症状，提高其生存质量。目前西医的治疗手段主要包括调整饮食和生活方式、抑制胃酸、促进胃肠动力、调节内脏敏感等。但近 1/3 的患者疗效不满意，症状反复。目前的临床研究资料显示，中药治疗可改善 FD 消化不良的症状，显示了良好的前景。

本指导原则旨在为针对功能性消化不良而开发的中药新药的临床研究提供建议和指导。需要特别说明的是，本指导原则所提出的要求，是目前专业领域内较为一致的看法和认识，但不能完全代替研究者的临床实践和思考。功能性消化不良患者的分型、临床表现、中医证候类型、治则治法等均各有不同，研究者应根据所研究药物自身的特点和临床定位，在临床前研究结果基础上，遵照药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）相关要求，以科学的精神、严谨的态度，合理设计临床试验方案，以客观评价中药新药治疗功能性消化不良的有效性与安全性。

二、临床研究要点

以功能性消化不良为适应症的中药新药临床试验旨在明确所研究药物的有效性和安全性。临床研究前，应在充分了解药物的处方组成特点、临床应用经验、非临床研究结果及中医证候分型等前提下，结合立项依据，合理确定临床定位，在此基础上，制定科学、规范的临床试验计划与方案。

各期临床试验之间应进行合理衔接。临床研究过程中，还应注意根据不同阶段的临床试验研究结果动态地进行风险/受益评估，尽可能在早期淘汰毒副作用大、风险高或无效的药物，以控制药物研发风险。

临床试验设计中还应注意思考和体现所研究药物在同类药物中的优势和疗效特点。

开始临床试验前，应设立合理的洗脱期。

（一）临床定位

中药新药治疗功能性消化不良的临床定位可着重于缓解患者的临床症状、提高生存质量等。同时，可根据具体情况，设定合理的随访期以评价药物的远期疗效。

如果新药的定位主要针对胃动力障碍、内脏高敏感等病理生理改变，则应选择相关客观指标如胃排空等进行疗效评价。

（二）西医疾病诊断标准

功能性消化不良西医诊断标准现阶段主要参照罗马IV诊断标准：

FD 诊断标准：

1.包括以下 1 项或多项：

a.餐后饱胀不适

b.早饱不适感

c.中上腹痛（指令人不适的中上腹痛）

d.中上腹烧灼不适

2.无可以解释上述症状的结构性疾病的证据（包括胃镜检查）

*诊断前症状出现至少 6 个月，近 3 个月符合以上诊断标准。

功能性消化不良可分为餐后不适综合征（PDS）、上腹痛综合征（EPS）两个亚型。

**确诊餐后不适综合征（PDS）和（或）上腹痛综合征（EPS）必须符合以下标准：

（1）餐后不适综合征（PDS）诊断标准

必须包括以下 1 项或 2 项，且至少每周发作 3 日：

a.餐后饱胀不适（以致影响日常活动）

b.早饱不适感（以致不能完成平常餐量的进食）

常规检查(包括胃镜检查)未发现可解释上述症状的器质性、系统性或代谢性疾病的证据。

*诊断前症状出现至少 6 个月,近 3 个月符合以上诊断标准。

支持诊断的条件:

a.也可存在餐后中上腹痛或烧灼感、中上腹胀气、过度嗝气和恶心

b.呕吐要考虑其他病症

c.烧心不是消化不良的症状,但常与本病并存

d.如症状在排便或排气后减轻,通常不应将其考虑为消化不良的症状

e.其他个别消化症状或症状群(如 GERD 和 IBS 症状)可与 PDS 并存

(2) 上腹痛综合征 (EPS) 诊断标准

必须包括以下 1 项或 2 项,且至少每周发作 1 日:

a.中上腹痛（以致影响日常活动）

b.中上腹烧灼不适感（以致影响日常活动）

常规检查(包括胃镜检查)未发现可解释上述症状的器质性、系统性或代谢性疾病的证据。

*诊断前症状出现至少 6 个月,近 3 个月符合以上诊断标准。

支持诊断的条件:

a.疼痛可因进餐诱发或缓解,或者可发生在空腹时

- b.也可存在餐后中上腹胀气、嗝气和恶心
- c.持续呕吐提示可能为其他病症
- d.烧心不是消化不良的症状，但常与本病并存
- e.疼痛不符合胆囊或 Oddi 括约肌功能障碍的诊断标准
- f.如症状在排便或排气后减轻，通常不应将其考虑为消化不良的症状
- g.其他消化症状（如 GERD 和 IBS 症状）可与 PDS 并存

（三）中医证候诊断

在中医理论指导下的组方，应根据处方功效合理确定中医证候并提供充分依据。鉴于目前证候客观化、标准化研究的基础和现状，临床试验设计中，证候相关辨证标准、疗效标准应采用较成熟的、公认的、规范的标准。

在具体药物的临床研究中，是否限定中医证候，需要结合所研究药物的实际情况而定。如有必要，还可考虑进行证候探索研究。

根据 2017 年最新发布的《功能性消化不良中医诊疗专家共识意见（2017）》，根据中医对 FD 相关病因病机的认识，常见中医证型主要包括脾虚气滞证、肝胃不和证、脾胃湿热证、脾胃虚寒证、寒热错杂证。但是，FD 相关中医证型可能不局限于以上五种。若采用其他中医证型，应符合中医理论及临床实践的认识，提供相应的临床证据，并制定规范的辨证标准。

FD 常见中医证型：

1.脾虚气滞证

主症：①胃脘痞闷或胀痛；②纳呆。

次症：①噎气；②疲乏；③便溏。

舌脉：舌淡，苔薄白，脉细弦。

证候诊断：主症必备，加次症2项，参考舌脉，即可诊断。

2.肝胃不和证

主症：①胃脘胀满或疼痛；②两胁胀满。

次症：①每因情志不畅而发作或加重；②心烦；③噎气频作；
④善叹息。

舌脉：舌淡红，苔薄白，脉弦。

证候诊断：主症必备，加次症2项，参考舌脉，即可诊断。

3.脾胃湿热证

主症：①脘腹痞满或疼痛；②口干或口苦。

次症：①口干不欲饮；②纳呆；③恶心或呕吐；④小便黄。

舌脉：舌红，苔黄厚腻，脉滑。

证候诊断：主症必备，加次症2项，参考舌脉，即可诊断。

4.脾胃虚寒（弱）证

主症：①胃脘隐痛或痞满；②喜温喜按。

次症：①泛吐清水；②食少或纳呆；③疲乏；④手足不温；
⑤便溏。

舌脉：舌淡，苔白，脉细弱。

证候诊断：主症必备，加次症2项，参考舌脉，即可诊断。

5.寒热错杂证

主症：①胃脘痞满或疼痛，遇冷加重；②口干或口苦。

次症：①纳呆；②嘈杂；③恶心或呕吐；④肠鸣；⑤便溏。

舌脉：①舌淡，苔黄；②脉弦细滑。

证候诊断：主症必备，加次症 2 项，参考舌脉，即可诊断。

（四）受试者选择（纳入标准、排除标准）

1. 纳入标准

根据临床定位、处方特点及前期研究结果制定适宜的病例纳入标准，明确功能性消化不良的分型、中医证候、适宜年龄范围及性别等。

是否区分、选择上腹痛综合征或餐后不适综合征单独纳入研究，或是否进行上腹痛综合征、餐后不适综合征的分层设计研究，可根据所研究药物的自身特点斟酌确定。

建议纳入病例的初始症状评分要求 1 项及以上主要症状评分 ≥ 2 分（评分标准见下文有效性研究与评价部分）。

入组的受试者年龄一般限定在 18—65 岁之间，性别不限；若有必要，也可根据处方的适应人群扩大年龄范围，确定特定的性别要求，同时应说明理由和考虑。

根据药物的剂型、给药途径、作用机制和中医证候特点等，合理确定纳入病例的病程要求。

入组患者必须有胃镜检查诊断，胃镜下诊断应为未见异常或慢性胃炎，镜下不能见到明显糜烂，且病理检查无明显萎缩、肠上皮化生、异型增生。应以 6 个月内三级甲等医院的胃镜检查结果为准。

入组患者建议完善 Hp 检测。受试者应在知晓试验的目的、药物的主要作用、可能的风险及获益的基础上签署知情同意书，

志愿受试，知情同意过程符合 GCP 的相关规定。

2.排除标准

需根据处方特点、目标适应症情况、临床定位、前期研究结果，并考虑可能的有效性、安全性及伦理学要求等因素，合理制定病例排除标准。

例如：

消化系统器质性疾病引起的消化不良，如消化性溃疡、反流性食管炎、糜烂性胃炎（2级以上）、萎缩性胃炎、消化道肿瘤、消化道出血、肝胆胰腺疾病、肠梗阻、炎症性肠病等。

影响消化道动力的全身疾病，如糖尿病、慢性肾功能不全、结缔组织病、神经系统病变等。

具有严重的原发性心、脑、肝、肺、肾、血液或影响其生存的严重疾病者。

有腹部手术史（阑尾切除术、剖宫产术除外）。

妊娠期、哺乳期妇女，近期有生育计划的患者。

法律规定的残疾患者（盲、聋、哑、智力障碍、精神障碍、肢体残疾）。

怀疑或确有酒精、药物滥用病史者。

近期或正在参加其他药物临床试验者，或服用的药物可能对试验药物的有效性评估产生影响（如抑酸/制酸药、非甾体类抗炎药、抗胆碱能药物、糖皮质激素、抗抑郁药等）。

过敏体质，如对两种或以上药物或食物过敏史者，或已知对本药成份过敏者。

根据研究者的判断、具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变，如工作环境经常变动等易造成失访的情况。

其他需要排除的患者。

（五）中止/退出标准

根据功能性消化不良的临床特点，在中药新药临床试验中，考虑受试者的依从性、临床反应等具体情况制定严格的中止/退出标准。

例如：

治疗期间出现症状加重，且不能缓解，或出现与试验药物无关的新发疾病，影响药物疗效评价，根据研究者判断应该停止临床研究。

治疗期间发生不良事件或严重不良事件，根据研究者判断应该停止临床研究。

临床研究方案实施中发生了重要偏差，如依从性太差等，难以评价药物疗效者。

受试者在临床研究过程中不愿意继续进行临床研究，提出退出临床研究。

受试者在临床研究过程中受孕。

（六）对照组设置

1.安慰剂对照

FD 属于功能性疾病，在符合医学伦理学原则的前提下，应设置安慰剂对照。设置安慰剂对照可以克服受试者、研究者以及参与疗效和安全性评价的工作人员等由于心理因素所造成的试

验结果的偏倚。

2. 阳性药对照

为了研究中药新药疗效和特点，体现上市价值，可在安慰剂对照的基础上设立阳性药对照进行三臂试验。阳性对照药选择应安全可靠、公认有效、可比。

安全：具有较高的安全性是药物上市的基础，也应是选择其作为临床试验阳性对照药物的前提。可靠的安全性不是指药物没有不良反应的绝对安全，而是对于药物的不良反应有较清楚的认识和研究，对潜在可能发生的不良反应可以预期。

公认有效：若选择中成药作为阳性药，需考虑：①是否通过安慰剂对照试验，如果药物上市前通过严格的安慰剂对照临床试验证明其有效性，无疑是可靠的对照药。②是否经过优效性检验，如果药物经过严格规范的优效性检验，不论对照组是安慰剂、西药，还是中药，如果优效性检验证明试验组疗效优于对照组，且有统计学意义，那么试验组药物的有效性是肯定的。③是否开展了上市后循证研究，如药物上市前未进行严格规范的临床试验，但近年开展了严格的上市后循证研究，证明其有效性的药物，也可以作为对照药。

可比：可比性是阳性对照药选择的另一个标准。对照药物应具有与试验药物相同或相似的功效主治。

（七）疗程与观察时点设计

应根据临床定位、药物处方特点和给药途径、主要疗效指标的变化特点等，设定合理的疗程和观察时点。建议充分考虑中药

的作用规律和特点，从安全性和有效性综合考虑，予以较充分地暴露时间。推荐临床研究疗程为 4—12 周。具体药物的临床试验设计中，可根据试验药物不同的特点和临床定位，进行短、中、长疗程的探索性研究。

临床症状采用日志卡记录，每 1 至 2 周访视 1 次；评价客观疗效的检查项目及量表在治疗前后各记录 1 次。

推荐随访时间不少于 4 周。

（八）有效性研究与评价

有效性评价方法、观察指标和疗效判定标准应根据临床定位合理确定。不同的临床定位，其疗效评价方法、疗效指标、疗效判定标准也不相同。在对中药的疗效观察中必须充分考虑中药的作用特点和规律。

临床试验方案中必须明确主要疗效指标、次要疗效指标及疗效判定标准。应依据功能性消化不良临床研究领域公认的方法 and 标准，对主要疗效指标和次要疗效指标进行科学、规范的评估，使其能准确可信地反映受试药物的临床疗效。

中医证候疗效评价指标应使用能够反映证候特征的动态变化指标（如症状、体征和舌象等）为主要评价依据。鼓励具有中医特色的疗效指标。

功能性消化不良是功能性疾病，一般将症状疗效作为主要疗效评价指标：

1. 疾病疗效评价

1.1 主要症状疾病疗效评价（推荐作为主要疗效指标）

可采用主要症状总积分法，包括餐后饱胀不适、早饱感、

中上腹痛、中上腹烧灼感的评分之和。如果药物临床定位只针对餐后不适综合征，可选取餐后饱胀不适、早饱感两项症状评分；如果药物临床定位只针对上腹痛综合征，可选取中上腹痛、中上腹烧灼感两项症状评分。

（入选患者的初始症状评分要求 1 项及以上主症评分 ≥ 2 分）。

患者每日通过日记卡进行评分，每周的平均积分与基线时比较下降 50%认为是每周应答，应答周数大于整个观察期周数的 50%认为有效。同时组间可进行积分变化比较。

消化不良症状评价标准

无症状 (0 分)	轻度 (1 分)	中度 (2 分)	重度 (3 分)
无	症状轻微，只有关注时才能感觉到，不影响日常生活和工作	症状尚能忍受，部分影响日常生活和工作	症状明显，难以忍受，明显影响日常生活和工作

1.2 总体疾病疗效评价

可采用 7 点 Likert 量表进行疾病总体疗效评价。

每周临床研究者询问受试者以下问题：“在过去的一周内，您的消化不良症状与治疗前相比缓解程度如何？”患者在①症状明显改善，②症状改善，③症状轻微改善，④没有变化，⑤症状轻微加重，⑥症状加重，⑦症状明显加重。在治疗周期的最后访视时点，选择①—②的患者定义为治疗有应答，选择③—⑦的患者定义为无应答。

2.主要症状单项疗效评价

2.1 单项积分评价

患者每日通过日记卡进行评分（评价标准参照上文“消化不良症状评价标准”），每周的单项症状平均评分与基线时比较下降30%认为是每周应答，应答周数大于整个观察期周数的50%，认为有效。同时组间可进行单项症状评分变化的比较。

2.2 单项症状消失率评价

治疗结束时单项消化不良症状消除的患者比率。

3.中医证候疗效评价

中医证候疗效评价需考虑到不同证型的主症、次症、胃肠道症状和非胃肠症状特点及变化情况，制定合理的证候评价标准。

4.生存质量和精神心理疗效评价

功能性消化不良是功能性疾病，常会影响患者的生存质量及精神心理状态。中药新药可选用公认的评价工具进行相关疗效研究。

生存质量评分工具建议选用FD疾病专用相关量表，如尼平消化不良指数（Nepean Dyspepsia Index, NDI）、功能性消化不良生存质量量表（FDQOL）等。

常用的精神心理状态评价量表有汉密尔顿焦虑量表（Hamilton Anxiety Scale, HAMA）和汉密尔顿抑郁量表（Hamilton Depression Scale, HAMD）等。

（九）安全性研究与评价

研究者应本着对受试者负责的态度，结合所研究药物的特性和前期研究结果，有目的地进行安全性研究。在试验中应该密切观察受试者的反应情况，进行安全性的评价。

首先应关注一般状况、生命体征（体温、呼吸、心率、血压），血、尿、便常规，肝、肾功能，血糖和心电图等安全性指标，具体参照《中药新药临床研究一般原则》。其次，还应充分考虑到处方组成及已经暴露的一切可疑的安全性问题，根据试验目的和试验药物可能存在潜在的安全性问题及临床前研究毒理结果，设计相应的安全性指标，并设立合理的检测时点。试验过程中若出现不良反应、实验室指标的异常，应及时观察受试者病情变化，并及时复查、追踪，进行综合分析，重视不良事件的报告。再者，对于安全性评价，除受试者的自行报告之外，在访视时进行实验室检查，并由临床试验负责人员通过问卷调查表确定不良事件。

在临床试验中，一旦获得受试者签署的、注明日期的知情同意后，受试者（可能的话，也包括其看护人、代理人或法定监护人）报告的不良事件将被记录，直至试验结束。研究者将根据申办者的要求，对患者报告的不良事件进行一段时间的随访。

临床试验期间着重观察可预期的不良反应，并应注意随时观察和记录非预期的不良反应。试验过程中若出现不良事件和实验室指标的异常，应及时观察受试者伴随症状，并及时复查、跟踪，

分析原因。如有必要及时增加其他相关的安全性检测指标以判断受试者的转归、与药物的相关性。

（十）合并用药

在整个临床试验期间，禁用对胃肠道动力、胃酸分泌、胃黏膜以及对内脏感觉有影响的药物，包括：抗胆碱药、质子泵抑制剂（PPI）、H₂受体阻滞剂、解痉药、止吐药、助消化药以及黏膜保护剂、促动力药、镇痛药、局麻药、镇静药、抗焦虑抑郁药、大环内酯类抗菌药、唑类抗真菌药等，以及对本病有影响的相关中药。

如果在临床试验中伴随使用了某些药物，则应在病例报告表中记录每天的给药量、给药时间、给药原因等。如果需要对不良反应进行治疗，则应由试验负责人员决定如何给药，如果药物是影响临床试验评估的禁止药物，则受试者必须退出试验。

合并高血压病、冠心病等基础疾病的受试者，应注意评价合并用药对药物疗效和安全性的影响。应预先明确规定对有效性和安全性评价有影响的、不应使用的相关药物。

（十一）临床试验的质量控制

功能性消化不良相关药物疗效评价多为主观症状类指标，临床疗效研究中质量控制尤为重要。在进行试验前，应对各中心研究者进行统一培训，并进行一致性检测。研究者和参与研究的其他工作人员应履行职责，并严格遵循临床试验方案，采用标准操

作规程，以保证试验的质量控制和质量保证系统的实施。临床试验中所有观察结果和发现都应加以核实，在数据处理的每一阶段必须进行质量控制，以保证数据完整、准确、真实、可靠。

功能性消化不良相关症状与患者的饮食、情绪密切相关，若临床试验时受试者饮食习惯、情绪有较大的变化，则可影响对受试者病情的客观判断。因此，在临床试验前，应注意对受试者进行健康宣教，尽量保持饮食习惯相对一致，避免刺激性食物，尽量保持情绪平稳，以避免因饮食和情绪的变化而影响疗效评价。

（十二）统计方法

应符合统计学相关指导原则要求，样本量应根据统计学和法规要求制定。

根据患者是否感染 **Hp** 和功能性消化不良临床亚型不同可进行亚组分析。

（十三）随访

根据临床定位的不同，合理设计随访的内容、方式、时点等。一般情况下，建议随访时间不少于 4 周。