

国家药监局关于发布证候类中药新药临床研究技术指导原则的通告（2018年第109号）



发布时间：2018-11-06

为继承和发扬中医药诊疗特色和优势，完善符合中药特点的技术评价体系，落实《药品注册管理办法》《中药注册管理补充规定》的相关规定，国家药品监督管理局组织制定了《证候类中药新药临床研究技术指导原则》，现予发布。

特此通告。

附件：1.证候类中药新药临床研究技术指导原则

2.《证候类中药新药临床研究技术指导原则》起草说明

国家药监局

2018年11月1日

- 国家药品监督管理局2018年第109号通告附件1.doc
- 国家药品监督管理局2018年第109号通告附件2.doc

【相关链接】

《证候类中药新药临床研究技术指导原则》解读 2018-11-14

证候类中药新药临床研究技术指导原则

证候（简称证）是对疾病（泛指非健康）发展到一定阶段的病因、病性、病位及病势等的高度概括，具体表现为一组有内在联系的症状和体征，是中医临床诊断和治疗的依据。为了更好地传承和发扬中医药特色和优势，国家药品监督管理局根据药品注册相关法规，特制定《证候类中药新药临床研究技术指导原则》（以下简称《指导原则》）。

证候类中药新药是指主治为证候的中药复方制剂新药。《指导原则》旨在为证候类中药新药临床试验的开展和有效性、安全性评价提供基础性指导，其正文内容中的每一个原则性要求都可以随着后续研究的不断深入，进一步丰富和发展为更详实具体的技术标准。

一、证候类中药新药的处方来源及基本要求

证候类中药新药的处方应来源于临床实践，符合中医药理论，体现理、法、方、药相一致的原则。证候类中药新药申请临床试验应有充分的人用历史证明性文献材料，包括处方来源、组方合理性、临床应用情况（包括提供临床实践完善处方的演变过程）、功能主治、用法用量等相关内容。如拟开发的证候类中药新药是来源于中医临床经验的积累，针对临床常见基本证候的，应提供相关证明；如是源于医案中对比分析研究所发现的相对成

熟有效的处方，应提供典型医案和系列医案；如具有一定临床研究基础且有相应数据证明的成熟有效的处方，应提供相关临床研究总结报告，该总结报告应明确具体中医证候、疗效特点和安全性信息；如是源于国家科技立项的临床研究成果，应提供临床研究部分的总结资料及相关的成果鉴定材料。

证候类中药新药立项开发时，应注意评估与已上市同类药品的临床价值差异，以明确其是否具备临床开发价值。

二、证候类中药新药的临床定位

证候类中药新药临床应定位于消除、改善或控制具有内在关联性的一组疾病的主要临床症状、体征等，也可定位于通过证候改善达到疾病治疗等目的。

三、证候类中药新药的证候诊断

拟开发新药的中医证候确定应有与之相关的临床实践基础，并应遵循中医药理论。

中医证候诊断标准可以参照有关国家标准、行业标准或团体标准等进行制定，如无适用的诊断标准，可自行制定并经专家论证达成共识。证候诊断构成要素可采用定性或半定量方式，或主次症的方法，鼓励制定具有中医特色的证候诊断量表，并可根据具体研究内容辅以客观诊断指标。

四、证候类中药新药的基本研究思路及试验设计

（一）基本研究思路

证候类中药新药临床研究可有多种模式，如单纯中医证候研究模式、中医病证结合研究模式或中医证统西医病的研究模式，

无论何种研究模式,证候类中药新药研究均应对所研究证候的动态变化规律及相关西医疾病所处特定阶段要有明确的界定。

1.单纯中医证候研究

选择符合某个中医证候诊断标准的适应人群进行研究,观察药物对该中医证候所涉及的症状、体征以及相关指标的改善情况。

2.中医病证研究

在符合某一中医疾病诊断标准的基础上,选取该病的某一证候进行研究,观察药物对该证候所涉及的症状、体征以及相关指标的改善情况。

3.证病结合研究

在中医“异病同治”“以证统病”诊治思维模式的指导下,基于不同疾病发生发展过程中的某个阶段出现有相同病机特点、相似证候要素的,可以在同一证候下选择至少3个不同西医疾病来进行研究,突出以证候为中心的设计理念,观察药物对中医证候疗效以及西医疾病的疗效。

(二) 设计考虑

1.纳入标准

纳入标准的制定,应考虑到临床试验目的以及实施过程,包括应符合相关诊断标准的规定,受试者在病情、病程等基线一致性方面的规定。建议纳入基础治疗和证候表现基本稳定的患者,对基础治疗处于动态调整阶段的患者不宜纳入。纳入西医疾病时应注意把握证候与西医治疗之间的关系。试验设计者可根据试验的需要制定合理的纳入标准。受试者应在充分知情同意的情况下

自愿参加临床试验。

2.排除标准

应排除兼夹影响目标证候诊断或证候疗效判断的其他证候的人群。应基于受试者安全性的角度考虑排除标准，应排除通过改善症状可能导致掩盖病情进展的情形，排除服药后会发生严重后果或加速疾病进程的特定人群。

3.试验设计

探索性研究可以根据试验目的采用多种试验设计。确证性研究应遵循随机、双盲、对照、重复的原则，并基于探索性研究的初步结果去估算样本量。

如采用加载设计，须事先规定好基础治疗，如基础治疗的用药指征、用药种类、用药剂量、用药方法、用药时间等。

4.对照药

对照药宜首选安慰剂。如果已有用于该证候的中成药上市，可选择业内所公认的中成药进行阳性对照，但该药的有效性须经过安慰剂对照确证。

安慰剂应在剂型、外观、气味、口感、质感等特征上与试验药物尽量接近，确保临床研究者和受试者在盲态下开展研究。如采用阳性药对照且剂型不一致时，需通过双盲双模拟技术保证盲态实施。

临床研究如果涉及多个西医疾病，应结合所纳入的疾病情况，采用分层随机，以保证组间基线具有可比，以免影响药物的疗效评价。

五、疗程及随访

应根据药物特点和前期研究信息合理设置观测时点及疗程，并根据研究目的的不同，科学设计随访的方式、时点、内容等。

六、有效性评价

证候类中药新药应采用科学公认的中医证候疗效评价标准，根据研究目的确定好主要疗效指标和次要疗效指标，应重视证候疗效的临床价值评估。疗效指标选择如下：

1.以改善目标症状或体征为目的者，应以目标症状或体征消失率/复常率，或临床控制率为疗效评价指标，但同时应注意观察目标症状或体征痊愈时间和/或起效时间的评价。

2.建议引入患者报告结局指标，将患者“自评”与医生“他评”相结合。

3.鼓励采用能够反映证候疗效的客观应答指标进行评价。证候疗效的客观指标，包括现代医学中的理化指标、生物标志物等。临床试验期间需观察评估中医证候疗效的起效时间、缓解时间或消失时间。

4.基于生存质量或生活能力、适应能力改善等方面的考虑，推荐采用公认具有普适性或特异性的生存质量或生活能力、适应能力等量表进行疗效评价。也可采用基于科学原则所开发的中医证候疗效评价工具进行疗效评价。

5.鼓励采用反映疾病的结局指标或替代指标进行疗效评价。

七、安全性评价

安全性评价可以结合受试者疾病相关检查去评估，如某些能

够反映疾病病情进展的理化检查指标；安全性评价必须通过与安慰剂或阳性药的平行对照去反映试验药物的安全性。临床试验期间，研究者需关注中医证候的变化情况以及疾病进展情况，及时评估可能存在的用药风险。

八、试验质量控制与数据管理

（一）信息采集

中医四诊信息采集是现代中医证候研究的必需手段，中医数据的信息化采集有利于临床试验质量的控制。建议中医四诊信息采集应参照最新的“中医四诊操作规范（中华中医药学会中医诊断分会）”制定，研究者应据此制定“四诊信息采集标准操作规程（SOP）”并严格执行。临床试验前，应对各临床研究中心进行四诊信息采集规范化培训，并对各临床研究中心研究者的四诊信息采集进行一致性评价。

四诊信息采集应遵循客观化原则。其信息采集工具可以是纸质版采集表，或基于计算机软件的图文采集系统，乃至未来中医人工智能和云计算的应用。四诊信息采集表/系统，可以是普适性也可以是特异性，并以量化评定的形式呈现。鼓励引入经国家批准上市、较为成熟的四诊信息采集仪如舌诊仪、脉诊仪等配合使用，该仪器应具有实时显示、存储和复读功能，有利于临床试验数据可溯源。

（二）数据管理

申办方和研究者应加强数据管理工作，建议证候类中药新药临床研究项目须成立独立的数据监察委员会，鼓励研究者应通过

电子数据采集系统采集数据以确保研究数据的真实性和可靠性。另外，临床研究项目应制定临床试验风险控制计划及措施、临床试验数据管理计划与报告、数据核查计划与报告、统计分析计划与报告等，以促进证候类中药新药临床试验整体质量控制水平的提升。

（三）研究人员

主要研究者必须是具备中医专业或中西医结合专业的正高级技术职称及其以上的人员。研究者必须是具备中医专业或中西医结合专业的副高级技术职称的人员。

九、说明书撰写原则

证候类中药新药的说明书【功能主治】项的内容应符合中医学术语表述，【临床试验】项的内容会就支持该药上市的临床试验情况进行简要概述。说明书其余内容可参照《药品说明书和标签管理规定》和中药相关指导原则执行。

参考文献

[1]寇冠军, 唐健元.中医证候研究现状及证候中药研究关键[J].中药药理与临床, 2017, 33 (04) : 213-214.

[2]郭洁, 董宇, 唐健元.中药复方新药立题依据的临床问题探讨[J].中国中药杂志, 2017, 42 (05) : 844-847.

[3]高颖, 吴圣贤, 王少卿, 王忠, 王永炎.证候类中药新药临床试验的证候诊断路径思考[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12 (08) : 1010-1012.

[4]李兵, 王忠, 张莹莹, 等.中医证候分类研究常用方法与应用概述[J].中国中医基础医学杂志, 2014, 20 (01) : 30-33+36.

[5]李兵, 王忠, 张莹莹, 等.基于文献的中医临床常见证型统计分析[J].中国中西医结合杂志, 2014, 34 (08) : 1013-1016.

[6]吴文斌, 安娜, 裴小静, 等.基于“治未病”探讨证候类中药新药的临床研究[J].中药药理与临床, 2017, 33 (03) : 209-211.

[7]王少卿, 高颖.从证病结合模式探讨证候类中药新药的临床研究方法[J].环球中医药, 2014, 7 (09) : 724-726.

[8]林芳冰, 刘强, 朱文浩, 等.浅谈基于方证的证候类中药新药研发策略[J].环球中医药, 2015, 8 (05) : 557-560.

[9]商洪才, 王保和, 张伯礼.中药新药证候及疗效评价[J].中药新药与临床药理, 2004 (05) : 365-368.

[10]安宇, 王阶, 李赵陵.中药新药临床疗效评价的现状与发

展[J].中华中医药杂志, 2015, 30 (01) : 9-11.

[11]王少卿, 高颖, 吴圣贤.证候类中药新药临床评价方法的思考[J].世界中医药, 2014, 9 (08) : 1093-1095.

[12]申春悌, 张磊, 王忠, 等.试论证候类中药新药临床试验四诊信息采集规范[J].中医杂志, 2013, 54 (15) : 1265-1267.

[13]王天芳, 李灿东, 朱文锋.中医四诊操作规范专家共识[J].中华中医药杂志, 2018, 33 (01) : 185-192.

《证候类中药新药临床研究技术指导原则》 起草说明

为继承和发扬中医药诊疗特色和优势，落实《药品注册管理办法》《中药注册管理补充规定》的相关规定，国家药品监督管理局组织制定了《证候类中药新药临床研究技术指导原则》（以下简称《指导原则》）。现将有关情况说明如下：

一、起草背景

2007 年版《药品注册管理办法》就中药复方制剂注册分类首次提出了“证候类中药新药”这一类别，即“主治为证候的中药复方制剂”。2008 年，原国家食品药品监督管理局发布了《中药注册管理补充规定》，该规定对 2007 年版《药品注册管理办法》用于治疗中医证候的中药复方制剂的注册要求进行了进一步丰富。

国家食品药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）自 2008 年起即组织相关领域专家召开多次专题研讨会，就证候类中药新药的研发和技术要求进行了专题研究和讨论。2011 年底，药审中心正式申报“证候类中药新药疗效评价方法研究”项目，国家中医药管理局随即组织专家评审并以国家中医药行业科研专项基金予以立项资助。该项目在近八年的研究时间里，参与课题调研、座谈和会议讨论的全国相关领域专家不下 500 人，

曾得到王永炎院士、张伯礼院士、孙光荣国医大师、晁恩祥国医大师等中医药专家的指导。根据全国范围内的专家共识意见和目前相关科学技术的发展情况，课题组起草了《指导原则》。

二、起草过程

2012 年，“证候类中药新药疗效评价方法研究”作为中医药行业科研专项立项后，课题组在开展课题研究的同时即开始着手起草《指导原则》，并作出如下安排：南京中医药大学申春梯教授和中国中医科学院中医临床基础医学研究所王忠教授负责成立起草组，执笔起草《指导原则》讨论稿；中国中医科学院广安门医院王阶教授、北京中医药大学东直门医院高颖教授、成都中医药大学附属医院段俊国教授分别负责对气滞血瘀证和气虚血瘀证进行临床研究的实践探索，以进一步丰富证候类中药新药的相关技术要求。

2017 年，课题组通过与中医诊断学专业委员会、世界中医药联合会临床数据监查工作委员会、世界中医药联合会临床疗效评价专业委员会、中国药理学会、中国药学会临床中药学专业委员会、中华中医药学会中成药分会等多个学会携手，广泛邀请学术界和工业界的专家全面参与讨论，形成了对证候类中药新药临床研究最基本的原则性要求。在此基础上，课题组于 2018 年起草完成了《指导原则》征求意见稿。

2018 年 6 月 28 日—7 月 13 日，通过药审中心门户网站向社会公开征求了对《指导原则》征求意见稿的意见，从所有反馈的信息来看，主要是完善性的意见，无原则性的反对意见。

三、主要内容

《指导原则》旨在为证候类中药新药临床试验的开展和有效性、安全性评价提供基础性指导,在证候类中药新药的处方来源、临床定位、证候诊断、临床试验基础研究思路、疗程及随访、有效性评价和安全性评价、试验质量控制与数据管理、说明书撰写等方面着重就有关中医药特殊性的考虑提出了原则性的要求。有关临床试验的其他通则性要求,在《中药新药临床研究一般原则》等相关技术指导原则中已有明确表述,在《指导原则》中不再赘述。

四、重点问题说明

(一) 关于证候类中药新药临床试验前的基本要求

《指导原则》强调了证候类中药新药进入临床研究阶段所必须的前提条件,例如处方应具有充分的人用基础,并在前期临床实践中通过较为规范的临床观察提示该证候类中药新药的初步疗效和安全性。鉴于目前中医证候动物模型的开发和药效学研究仍有一定局限性,故证候类中药新药的前期人用数据在证据等级上要优先于单纯的动物实验。

(二) 关于证候类中药新药临床试验设计的基本研究思路

《指导原则》建议证候类中药新药临床试验设计目前可以采取单纯中医证候研究模式、中医病证结合研究模式和以证统病研究模式,鼓励研制者可以根据品种特点自行选择适合的临床研究路径。但是,不论何种研究模式,从评价角度建议对照药应首选安慰剂,并建议证候疗效评价应逐渐从患者主观感受向客观化指

标方向过渡发展。通过一些必要的深入研究，阐释清楚中医证候疗效的科学本质，用客观数据去证实中医证候诊治的科学性。

（三）关于证候疗效评价

《指导原则》丰富了证候疗效评价的指标，将其分为五大类：一是以目标症状或体征消失率/复常率，或临床控制率为疗效评价指标；二是患者报告结局指标，将患者“自评”与医生“他评”相结合；三是采用能够反映证候疗效的客观应答指标进行疗效评价；四是采用公认具有普适性或特异性的生存质量或生活能力、适应能力等量表，或采用基于科学原则所开发的中医证候疗效评价工具进行疗效评价；五是采用反映疾病的结局指标或替代指标进行疗效评价。无论采用哪一类疗效评价指标，均应当考虑所选评价指标是否与研究目的相一致，评价标准是否公认、科学合理，并应重视证候疗效的临床价值评估。

（四）关于证候类中药新药临床试验的质量控制

现阶段的中医诊断和证候疗效评价仍以医生个人经验判断为主，而近年来，中医在四诊客观化和生物标记物等方面的研究已取得一定进展，因此，《指导原则》建议有必要通过一些现代科学技术方法把传统中医的一些主观定性判断通过客观定量的数据去呈现出来。这可使中医临床的实践过程规范化、标准化，确保临床试验数据采集的准确性和客观性，从而提高证候类中药新药临床试验的质量控制水平。

（五）关于本《指导原则》的定位

本《指导原则》为现阶段学术界、工业界及监管部门对证候

类中药新药临床研究的基本考虑,后续将根据证候类中药新药研究实践经验的积累及学科进展情况,继续出台相关技术要求细则。