

与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂 临床研发技术指导原则（试行）

一、概述

恶性肿瘤是严重威胁人类生命的常见病、多发病，随着临床诊断及治疗的不断发展，慢性病特征更加明显，肿瘤患者往往期待有获益的治疗能够减轻相关症状、恢复体能、控制肿瘤、降低复发转移、延长生存期等。

中医药是恶性肿瘤治疗药物的重要组成部分。越来越多的数据显示中医药参与了肿瘤全过程治疗，中西医结合的治疗模式临床应用广泛，中医药在控制某些肿瘤患者病情发展，改善肿瘤并发症及其关联症状改善方面具有一定作用或独特优势。如针对由恶性肿瘤引起的症状，包括疼痛、发热、疲乏，及合并症如胸腔积液、腹腔积液等；以及因恶性肿瘤放化疗、靶向治疗等治疗所致的血细胞下降、消化道症状、皮疹等，通过中医药治疗，可以改善症状、提高患者生存质量、增强患者对恶性肿瘤治疗的耐受性。

如何以患者为中心，基于临床疗效，找准研发方向、通过中医药理论和人用经验探索确定中医药治疗优势、明确临床定位、采用更为灵活多样的设计开展必要的临床试验、通过可靠的数据验证临床疗效是目前与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂研发中亟待解决的科学问题。

中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系（以下简称“三结合”中药注册审评证据体系）为中药研发提供了新的路径。“三结合”中药注册审评证据体系鼓励研究者在临床实践过程中，有意识地基于探索多数病人的获益（临床价值），挖掘中药用于恶性肿瘤的疗效，充分发挥中医药理论和人用经验在中药新药研发中的作用。鼓励临床医生、科研工作者、制药企业等自主开展符合中医药特点的研究，而不拘泥于经典的新药临床研究模式，在实践中发现、探索和确认中药的疗效，并基于研究数据与药审中心进行沟通交流。

本技术指导原则在“三结合”中药注册审评证据体系下，侧重阐述中药复方制剂用于恶性肿瘤的临床应用现状、中医药理论以及对人用经验研究和临床试验的一般考虑。

2015年发布实施的《中药新药治疗恶性肿瘤临床研究技术指导原则》未涉及“三结合”中药注册审评证据体系研发的中药复方制剂人用经验和临床试验研究的特点，对于按照“三结合”中药注册审评证据体系研发的中药复方制剂，其临床研究的相关要求可参照本技术指导原则。

本技术指导原则仅代表药品监督管理部门当前的观点和认知，不能代替申请人根据具体药物的特点进行有针对性的、体现临床应用实际的临床研究设计。随着对“三结合”中药注册审评证据体系认识的不断完善，以及学科进展，相关

内容将不断调整与更新。

二、基本原则

1.在新药研发的过程中，中医药理论有重要的指导作用，在恶性肿瘤不同的治疗背景、不同的临床分期情况下，支撑临床诊疗的中医药理法方药有所不同。随着靶向、免疫等多种治疗应用于临床，应当在中西医结合治疗恶性肿瘤的中医药理论指导下，在临床实践过程中分析总结特定阶段的中医证候演变规律，明确中药新药的功能主治，形成中药处方，确定中药新药的治疗目的和疗效特点。

2.在固定的中药处方应用到中医临床诊疗实践过程中，可通过预先的研究设计，将产生的信息进行合理利用，挖掘适宜的目标人群、给药方案、合并用药、有效性和安全性特点；在基本明确临床定位后，还可采用前瞻性设计，获取临床数据，分析高质量的人用经验，逐步探索明确已固定中药处方的有效性、安全性以及临床获益。

3.一般情况下，如需开展临床试验，应当基于中医药理论和人用经验确定临床定位，在此基础上进一步验证中药新药的有效性和安全性。临床试验方案设计的关键问题应当有中医药理论和人用经验的支持，如恶性肿瘤分期的选择、受试者的特征、给药方案、疗程、有效性评价指标等。

中医药理论、人用经验和临床试验共同构成支持与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂上市的证据。三者之间应当

能相互印证、相互支撑，说明中药新药的临床价值。

三、与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂的研发方向

恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂的研发应当以临床价值为导向，以患者为中心，基于恶性肿瘤治疗的临床需求、处方组成所依据的中医药理论和对人用经验的充分探索和挖掘，充分考虑现有治疗手段作用特点，明确中医药治疗的优势和特点。

基于现阶段中医药用于恶性肿瘤的临床实践经验，与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂可从以下几个方向考虑研发方向，在具体研发过程中，不限于下述方向，研究者可根据中药新药的特点，提出新的研究目的，说明其治疗需求和中药新药的临床价值。

1.改善生存质量。考虑到恶性肿瘤临床治疗的复杂性，改善存在肿瘤病灶者的生存质量具有临床价值。如可以考虑对于手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗后肿瘤病灶未消失者的疾病无不利影响的情况下，改善生存质量。

2.治疗肿瘤相关并发症及其关联症状。如癌因性疼痛、癌因性疲乏和癌因性发热，肺癌导致的咳嗽、胸腔积液、胸痛或胸闷等。

3.预防和/或减轻肿瘤治疗相关并发症、症状，提高患者对现代医学推荐方案的耐受性。考虑到恶性肿瘤临床治疗的复杂性，症状可以是单一症状，也可以是多个症状。如放疗

导致的放射性肺炎、口腔溃疡等；化疗导致的血细胞下降、消化道症状、手足麻木、心脏毒性等；靶向治疗导致的皮疹等。原则上对于目标症状改善应当能够提高患者对所接受肿瘤治疗的耐受性，预防或减少因目标症状所导致延迟治疗、降低剂量等事件的发生。

4.延长生存期或缩小瘤体。在符合伦理的情况下，可以选用不适合或拒绝使用现代医学推荐治疗方案、或已有数据显示中医药治疗有一定获益的人群，采用单独使用中药治疗；也可以考虑与化疗、放疗等现代医学推荐治疗方案联合应用提高临床疗效，但此种情况一般需要证明加用中药治疗的优势，原则上应当有非临床药效学研究结果的支持。

需要注意的是，中药新药复方制剂的研发来源于临床，服务于临床，无论是上述研发方向，还是其他研发方向，均应当重视在临床实践挖掘中药临床优势和特点，顺应肿瘤临床中西医并重、多种手段综合治疗的现状。鼓励将肿瘤疾病不同证候类型的人群研究，作为临床价值评估的内容之一。虽然肿瘤疾病分期、现代医学推荐治疗方案可能不同，但中医药治疗的治则、治法和用药可能相同，此时，可基于中医药理论指导下的预期疗效和中医临床实践发现的可能疗效，采用适宜的研究设计和分析方法进行研究。

四、人用经验研究和临床试验需关注的问题

（一）研究人群

在具有临床价值的前提下，根据临床治疗需求和获益人群特点选择符合中药自身特点和规律的受试人群，明确相应的目标病证，包括疾病、病种、中医证候、临床症状以及生物学背景，制定临床获益人群的主症、次症、纳入和排除标准。

其中，临床表现可以是单一症状，也可以是多个症状；可以由单一放疗、化疗等治疗方法导致的，也可以是一类治疗方法，或多种方法导致的较为典型的不良反应。如体力状况差的晚期不适用现代医学推荐治疗方案的非小细胞肺癌气阴两虚证患者出现的疲乏、咳喘、多汗等。

（二）研究设计

可参见《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）》，明确临床研发策略和路径。人用经验相关研究可以根据不同研究目的和注册申请阶段，采用更为灵活和符合临床实际的设计方法。

（三）基线资料

基线数据的完整性和准确性至关重要，方案中应当明确规定临床研究所需要的基线资料，以反映研究人群的临床特征，如肿瘤类型或生物学背景、肿瘤分期、肿瘤标志物等的确诊数据，体重，体力状况，症状及其严重程度，疗效相关的生物标记物，安全性数据等。应当重点记录与中药复方相适宜的中医证候特征，避免医生个体的应用经验无法在更广

泛的研究群体中得到证实。

（四）给药方案

结合中医临床实践，充分评估中药干预有效的最佳处方，采用适宜的给药方案，如与现代医学推荐治疗方案序贯应用、分阶段应用或联合应用等，明确给药途径、给药时点、疗程和停药指征。

应当充分考量与现代医学推荐治疗方案等联合应用的临床可操作性。如探索序贯或同时用药的可行性等。

（五）偏倚控制

需关注对影响评价的混杂因素进行探索、控制和评估。例如，癌因性疲乏的研究需关注轻度的疲乏症状可随疾病的治疗而减轻或缓解的情况，需对可能影响疲乏的混杂因素进行合理的设计、控制、观测、记录和评估，如不同的疾病状态、癌种、病理类型、病程、临床分期、治疗方案、疗程、疗效、不良反应分级、体力状态、营养状况和情志等。

对于影响预后的、同时合并使用的抗肿瘤治疗等应当进行记录，并分析对有效性结果的影响。

（六）有效性评价

1.对生存质量的评价

对于生存质量的评价，在适用的情况下，应当选择公认的量表，如欧洲生命质量核心量表（EORTC QLQ-C30）及其各个模块，癌症治疗功能评价系统（FACT）及其子量表。亦

可采用癌症患者生活质量测定量表系列（QLICP）及其各个模块，基于中医理论的恶性肿瘤生活质量评价体系之共性量表（QLASTCM-GM）等。

可结合研究目的研究恰当的评估工具，同时需要关注西医学治疗关注侧重点的差异，测定对象文化背景、生活观念不同所致的差异对生存质量量表的影响。

2.对症状的评价

对相关症状、症状群疗效评价可根据研究目的，选择国际通用或具有国内专家共识的患者报告结局（PRO）量表。也可根据临床需求，基于中医肿瘤临床专家共识确定疗效评价的工具和方法。鼓励对现有评价方法进行改良，使其符合中医药特点。如选择多个量表，应当避免量表间条目的重复，并关注量表填写的时长。鼓励开发新的评价指标和方法，如复合症状评价的工具、PRO工具等。PRO工具的有关内容可参考《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（试行）》。

对于单一症状的改善，可采用视觉模拟量表(VAS)、数字评定量表（NRS）或李克特（Likert）量表等。亦可根据研究目的，采用专门且公认的评价方法。

3.对生存期和肿瘤的评价

根据研究目的，选择通行的、适宜的肿瘤评价方法，如总生存期（OS）、无进展生存期（PFS）、客观缓解率（ORR）、

无复发生存期（RFS）、无病生存期（DFS）、复发/转移的发生率等。可参考已发布的《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》和《晚期肝细胞癌临床试验终点技术指导原则》等。

对生存质量、肿瘤相关并发症及其关联症状改善进行观察时，一般应在次要指标中观察对受试者 OS 等的影响。对于某些生存期较长的肿瘤来说，难以在临床试验中观察到受试者的 OS，也可根据现有标准治疗方法的有效性特点选择适宜的肿瘤评价方法，如 PFS、RFS、DFS 等。

鼓励开展符合中药特点、公认的评价方法研究，从多个维度评价中医药治疗的临床结局，以有利于客观评价中医药治疗肿瘤的疗效。

（七）质量控制

数据准确、充足和可溯源至关重要，应当遵照药物临床试验质量管理规范（GCP）的相关要求。需要特别注意的是，对于患者的症状评价，应当注意文化背景，问卷调查时长，提高依存性和准确性，患者的症状可以记录在医生笔记等非结构化数据中，也可以采用电子的 PRO 进行用药后的随访动态追踪，记录预后转归，但是无论何种形式的记录均应当符合临床数据核查的要求。

对肿瘤相关检查，如 CT、MRI 等影像学检查结果的评估，需预先建立和遵循严格、客观的质量控制体系。PFS、ORR 指标的影像学评估需按公认的质量控制要求，可参考

《抗肿瘤药临床试验影像评估程序标准技术指导原则》。

（八）症状研究

由于部分症状可能会随着抗肿瘤治疗或疾病的自然进展而减轻或消失，因此开展疾病、治疗与其伴随发生的临床表现等发生和演变过程的调研至关重要。这些背景数据能为判定中药新药复方制剂与有效性结果之间的因果关系等提供有力证据。鼓励学术界和产业界加强研究不同肿瘤疾病的症状、症状群特征，明确症状出现时间、持续时间、症状严重程度等。同时，随着肿瘤治疗手段的更新换代，需关注中医药在新的肿瘤治疗中出现的急危重症中的研发潜力，丰富和完善中医药在恶性肿瘤治疗中的优势和特点。

五、与监管机构的沟通

中医临床实践也是中药研发的过程，为促进与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂的研发，需要前瞻的眼光和传承创新的思维。对本技术指导原则尚未涵盖的内容，需要产业界、学术界和监管机构之间的及时、充分沟通，共同探索和推进，以形成完整的中药复方制剂用于恶性肿瘤研发的证据链。