

中药改良型新药研究技术指导原则

（试行）

一、概述

随着现代科学技术的进步，新技术、新工艺、新方法的应用，以及临床使用过程中对产品研究和认识的不断深入，围绕其临床应用优势和特点等开展中药改良型新药研究，推动已上市中药的改良与质量提升，对促进中药传承精华、守正创新、高质量发展具有重要意义。

中药改良型新药应当以临床价值为导向，围绕临床应用优势和特点进行。基于有效性的改良，指提高已获批功能主治的有效性或者新增功能主治。基于安全性的改良，指不降低疗效的前提下，针对性地降低临床应用中已出现的安全性风险，最终提高获益风险比。基于依从性的改良，指患者难以使用或者不愿坚持使用的已上市中药，改良后在有效性、安全性不降低的情况下使其依从性得到实质性的提高。基于促进环境保护、提升生产安全水平等的改良，指在有效性、安全性不降低的前提下，对剂型、生产工艺、使用溶媒等进行改良，以减少环境污染、保障安全生产等。

中药改良型新药的研发是在已上市中药基础上的再研究，应当基于对被改良中药的客观、科学、全面的认识，针

对被改良中药存在的问题，或者在临床应用过程中新发现的治疗特点和潜力进行二次开发，应当遵循必要、科学、合理的原则，明确改良目的。多数情况下需要根据主要的改良情形，结合改良目的、工艺变化情况、被改良中药的研究基础等进行评估，开展相应的临床研究。

本技术指导原则基于中药研发现状及实际研发需求，针对中药增加功能主治、改变已上市中药剂型、改变已上市中药给药途径，及已上市中药生产工艺或辅料等改变引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变等不同改良情形下的中药改良型新药研发的药学、药理毒理及临床研究相关技术要求进行阐述，以期为中药改良型新药研发提供技术指导和参考。本技术指导原则仅代表监管部门当前对中药产业特点和中药研发规律的认识，随着相关法规的更新和实践经验的积累，本技术指导原则也将随之更新与完善。

二、关于“中药增加功能主治”

中药增加功能主治是指增加新的主治病证或原主治病证下新的治疗目标等；或原功能主治为中医术语表述，改良后拟新增用于现代医学疾病的适应症。此外，针对原功能主治进一步精准限定疾病人群特征或疗效作用特点等，可参照中药增加功能主治研发。

考虑以上改良情形大多来自于临床实践中的新发现，应当有中医药理论和人用经验的支持依据，以说明立题依据的

合理性。对于拟增加的功能主治，一般应当提供非临床有效性研究资料；若中医药理论和人用经验支持依据充分的，可不提供非临床有效性研究资料。延长用药周期或者增加剂量的，应当提供非临床安全性研究资料。上市前已进行相关的非临床安全性研究且可支持其延长周期或者增加剂量的，可不进行新的非临床安全性研究。临床试验方面，对于人用经验支持依据充分的，可直接开展Ⅲ期临床试验。

申请人不持有已上市中药申请增加功能主治的，除针对新功能主治的研究外，还应当参照同名同方药研究技术指导原则有关要求，开展相应研究。在临床试验申请前，申请人可按照相关程序提出与药审中心的沟通交流。

三、关于“改变已上市中药剂型的制剂”

指在给药途径不变的情况下改变剂型的制剂。

结合临床治疗需求、药物理化性质及生物学性质，明确剂型选择的合理性依据。若涉及新的主治病证，还应当围绕拟增加的功能主治，说明新剂型选择的合理性和必要性。

1. 基于有效性的改良

提高已获批功能主治有效性的，应当同时考虑改良对安全性的影响。

应当通过药效学对比研究获得提示有效性提高的初步证据，并根据改良的具体情况考虑开展非临床安全性研究。

应当按现行技术要求开展临床试验，至少开展Ⅲ期临床试验。原则上应当与被改良中药对照进行优效性设计，以说明针对原功能主治的有效性优于被改良中药。

2. 基于安全性的改良

一般应当基于被改良中药的所有安全性信息和研究资料的分析，通过工艺、辅料或者剂型等的改变，降低安全性风险。

通常应当进行药学对比研究。若改良涉及生产工艺、辅料等改变引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变，应当同时进行相关的非临床安全性对比研究。

若被改良中药上市前及上市后均未进行相关的非临床安全性研究，且在应用过程中存在明显安全性担忧的，如处方含毒性药味或者现代研究发现有明显毒性的药味、临床上出现严重不良反应，应当考虑进行相关的非临床安全性研究。

至少应当开展Ⅲ期临床试验，证实在有效性未降低的情况下，改良后较被改良中药显著地降低了重要的安全性风险，同时未增加新的不可接受的不良反应。

3. 基于依从性的改良

一般不包括剂型的简单互改（如胶囊剂与片剂互改等），通常应当有相关依据说明改良后依从性可能得到实质性提高。可针对用法特殊而使用不便的制剂（如服用前需浸泡及

煎煮处理等)进行改良;或针对特定人群(如吞咽困难者等)开发新的剂型等。

鼓励开发符合儿童生长发育特征及用药习惯的儿童用新剂型。

药理毒理方面参照“2.基于安全性的改良”相应要求开展研究。

仅以提高依从性为改良目的者,若通过对比研究显示改剂型后药用物质基础和药物吸收、利用无明显改变,且被改良产品为临床价值依据充分的,如按药品注册管理要求开展临床试验后批准上市的品种、现行版《中华人民共和国药典》收录的品种以及获得过中药保护品种证书的品种(结束保护期的中药保护品种以及符合中药品种保护制度有关规定的其他中药保护品种),无需开展临床试验。

不符合上述情况或被改良中药有明显安全性风险担忧的,如处方含毒性药味或现代研究发现有明显毒性的药味,且未进行临床试验,也未收集到临床使用的安全性数据,同时说明书安全信息项缺乏相关提示内容等情形,应当与药审中心沟通,制定适宜的研发策略。

4.基于促进环境保护、提升生产安全水平等的改良

一般应根据改良目的,开展相应研究,提供研究资料,说明改良后能够促进环境保护、提升生产安全水平等。

药理毒理、临床方面可参照“3. 基于依从性的改良”相应要求开展研究。

四、关于“改变已上市中药给药途径的制剂”

改变已上市中药给药途径的制剂，即不同给药途径或者不同吸收部位之间相互改变的制剂。其改良目的及立题依据可参考“改变已上市中药剂型的制剂”的相关要求。

因改变给药途径可能伴随着工艺变化导致物质基础或者吸收部位的变化，通常应当按照中药新药的相关要求开展研究。

五、关于“已上市中药生产工艺或辅料等改变引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变的”

已上市中药生产工艺或辅料等的改变引起药用物质基础或者药物的吸收、利用明显改变的，应当以提高有效性或者改善安全性等为研究目的，开展相应研究工作，如药学、药理毒理试验及Ⅱ期临床试验、Ⅲ期临床试验。

六、改良型新药药学研究基本要求

改变剂型、改变给药途径、改变生产工艺或辅料的中药改良型新药应当围绕临床应用优势和产品特点分别说明新剂型、新给药途径、新生产工艺或新辅料选择的合理性，并根据研究情况，参照中药新药相关要求开展药学研究工作。生产工艺、辅料等发生改变的，应当说明相关变化情况，参照已上市中药药学变更研究技术指导原则相关要求进行研

究、评估，提供研究资料。中药改良型新药的质量控制水平应当符合中药新药质量控制的要求，促进药品质量不断提升。

七、说明书的撰写

【功能主治】项撰写原则：对于无需开展临床试验的，原则上应与所选被改良中药保持一致。必要时可在原说明书范围内，按现行相关技术要求进行删减或规范表述。对于开展了临床试验的，应当根据临床试验结果确定说明书**【功能主治】**的表述。

【用法用量】项撰写原则：一般应当与所选被改良中药保持一致。若被改良中药**【用法用量】**表述不规范，应当在原说明书范围内，结合临床试验或人用经验情况规范表述。对于开展了临床试验的，应当根据临床试验结果确定**【用法用量】**的表述。

“警示语”、**【不良反应】****【禁忌】****【注意事项】**等安全信息项撰写原则：一般根据被改良中药最新的说明书撰写相关内容。对于被改良中药安全性相关内容存在不足或者缺失，影响安全合理用药的，应当按照《已上市中药说明书安全信息项内容修订技术指导原则（试行）》进行完善。对于开展了临床试验的，还应当根据临床试验结果，撰写相应的安全性内容。

【临床试验】项撰写原则：对于开展了临床试验的，可视情况增加相应内容。