

# 【附錄】

成效性資料

技術指引

## 引言

有關各項成效性試驗，即包括主要藥效學研究、一般藥理學研究及臨床試驗等的技術指引，請參看附錄一至三的說明。

附錄中所載的技術指引是該試驗項目的一般要求。除已載的方法以外，試驗亦可根據其他獲中藥組認可的方法進行。

# 主要藥效學研究

## 技術指引

### 1. 試驗方法的選擇

- (i) 試驗設計應根據產品的主治，選擇相應適當的動物病症模型和試驗方法，進行主要藥效試驗。由於中藥常具有多方面的藥效或通過多種方式發揮作用，應選擇相應的方法以提供支持其藥效學的依據。
- (ii) 由於正常生理狀態與病理狀態有很大區別，對藥物的反應常不相同，在主要藥效學研究時須選用合適的動物病症模型，即在受試動物身上模擬出所研究的病症的機能狀態，觀察藥物對病理狀態下的動物的影響，從而更準確地評價其成效。
- (iii) 藥效試驗應以體內試驗為主，有需要時配合體外試驗，從不同層次進行藥效學研究。
- (iv) 中藥注射劑需與其口服給藥途徑作出比較。

### 2. 實驗動物之選擇：

根據各種試驗的具體要求，合理選擇動物，對其種屬、性別、年齡、體重、健康狀態、飼養條件及動物來源，應有詳細記錄。

### 3. 對照組：

主要藥效學研究試驗應設對照組，包括：

- (i) 正常動物空白對照組(正常動物，給安慰劑)
- (ii) 模型動物對照組(有此病症的動物模型，給安慰劑)
- (iii) 陽性動物對照組(有此病症的動物模型，給已知有效藥物)。

### 4. 給藥劑量及途徑：

- (i) 各種試驗至少應設3個劑量組，劑量選擇應合理，以能反映劑量及藥效關係。
- (ii) 給藥途徑應與臨床相同。

### 5. 觀察及測量指標：

所選用的觀察及測量指標應能正確反映受試藥物對病症的療效。

### 6. 試驗結果應經統計學處理。

## 一般藥理學研究

### 技術指引

1. 試驗方法：  
一般藥理學研究應包括藥物在動物的神經系統、心血管系統及呼吸系統等各方面的藥理作用的研究。
2. 實驗動物之選擇：  
常用小鼠、大鼠、貓、狗等，性別不限，但在觀察心血管和呼吸系統時一般不宜用小鼠和兔。
3. 觀察及測量指標：
  - (i) 神經系統  
觀察給藥後動物的活動情況、行為變化及對中樞神經系統的影響，例如觀察給藥前後動物一般行為表現、姿勢、步態，有無流涎、瞳孔變化及體溫等。對動物用藥後的反應，應作出科學化評價。
  - (ii) 心血管系統  
測定並記錄給藥前後的血壓及心率(cardiac rate)等，並觀察心電圖及心律(cardiac rhythm)的變化。
  - (iii) 呼吸系統  
觀察給藥前後呼吸頻率及深度的變化。
4. 給藥劑量及途徑：
  - (i) 應設 2 至 3 個劑量組，所選用劑量以能產生主要藥效為準，可一次或多次給藥。
  - (ii) 給藥途徑應與臨床相同。
5. 對照組：  
應設相應的陰性對照組。有需要時，可加入安慰劑。
6. 試驗結果應經統計學處理。

## 臨床試驗 技術指引

### (一) I 期臨床試驗

1. 目的：初步的臨床藥理學及人體安全性評價試驗。觀察人體對於新藥的耐受程度，在有技術可行時需進行藥物代謝動力學研究，為制定給藥方案提供依據。
2. I 期臨床試驗的內容：
  - (i) 試驗設計：須由臨床研究專家及相關學科的專業人員根據中醫藥理論，並結合臨床實際進行設計。
  - (ii) 受試對象：選擇健康自願者。年齡一般以 18-50 歲為宜，男女比例最好相等。受試對象應經過健康檢查，並排除有藥物或食物過敏歷史者，及可能影響試驗結果和試驗對象健康的隱性傳染病等。
  - (iii) 給藥方案：劑量的選擇應以保證受試者安全為原則。試驗應從低劑量至高劑量逐個依次進行。一個受試者只能接受一個劑量的試驗。首先進行單次給藥安全性考察，是否需要多次給藥應依據該藥特性和療程等因素確定。
  - (iv) 觀察和記錄：制訂病例報告表，對各個觀察項目進行詳細記錄。
  - (v) 不良反應的判斷：確定不良事件與藥物是否存在因果關係。
  - (vi) 試驗總結：對試驗結果進行統計學處理，確定臨床給藥的安全範圍，並提出 II 期臨床給藥方案的建議。

### (二) II 期臨床試驗

1. 目的：對新藥成效性及安全性作出初步評價，推薦臨床給藥劑量。
2. II 期臨床試驗的內容
  - (i) 試驗設計：
    - ① 須由臨床研究專家顧問及相關學科的專業人員根據中醫藥理論，結合臨床實際進行設計。應進行多中心臨床試驗，並符合隨機雙盲對照原則。試驗組與對照組例數應均等。
    - ② 對受試者要嚴格控制可變因素，保證不附加治療方案範圍以外的任何治療因素。應對受試者進行依從性(compliance)監督。
  - (ii) 病例選擇：臨床研究以中醫病證、證候為研究對象時，最好說明相應的西醫疾病診斷；以西醫病名為研究對象時，應說明相應的中醫病症診斷。
    - ① 納入標準：根據新藥的功能制定嚴格的病名診斷、證候診斷標準。
    - ② 排除標準：根據試驗目的制定排除病例的標準，如年齡、過往

病歷、過敏史、生活習慣等。

- ③ 病例的剔除標準：應制定剔除病例的標準，例如受試者依從性差、發生嚴重不良事件、發生併發症或特殊生理變化不宜繼續接受試驗、盲法試驗中被破盲的個別病例及非療效原因而自行退出者等。

(iii) 給藥方案：根據藥效試驗及臨床實際情況，並結合 I 期臨床試驗的結果，在保證安全的前提下設計。

(iv) 試驗方法：

① 對照原則：根據試驗的目的，選用合適的對照方法。用已知有效藥物為對照藥，必要時可採用安慰劑對照。

② 隨機原則：試驗組與對照組的分配，應採用隨機化分組的方法。

③ 盲法原則：在盲法試驗時應規定設盲的方法、破盲的條件、時間和方法等。II 期臨床試驗原則上實行雙盲，若無法實行應陳述理由。

(v) 觀察和記錄：制訂病例報告表，對各個觀察項目進行詳細記錄。

(vi) 療效判斷：綜合療效評定一般分為：臨床痊癒、顯效、進步、無效四級。若無臨床痊癒可能，則分為臨床控制、顯效、進步、無效四級。

(vii) 不良反應觀察：應設計不良反應觀察方案；對試驗中的不良反應須詳細記錄處理經過、結果及其發生率。

(viii) 試驗總結：試驗結果應進行統計學處理，對新藥的成效性及安全性作出初步評價。

### (三) III 期臨床試驗

1. 目的：擴大範圍並至多中心臨床試驗，進一步評價新藥的成效性和安全性。

2. III 期臨床試驗的內容

(i) 試驗設計：

① 須由臨床研究專家顧問及相關學科的專業人員根據中醫藥理論，結合臨床實際進行設計。應進行多中心臨床試驗，並符合隨機對照原則。

② 對受試者要嚴格控制可變因素，保證不附加治療方案範圍以外的任何治療因素。應對受試者進行依從性(compliance)監督。

(ii) 病例選擇：參照 II 期臨床證驗設計，在原本診斷標準的基礎上根據本期的證驗目的，可適當擴大受試對象範圍。

(iii) 給藥方案：根據藥效試驗及臨床實際情況，並結合 II 期臨床試驗的結果，在保證安全的前提下設計。

(iv) 試驗方法：依據 II 期試驗結果，設計 III 期臨床試驗方案。III

期臨床試驗應符合對照及隨機的原則，視乎需要可採用雙盲、單盲或開放方法。

- (v) 觀察和記錄：療效判斷及不良反應觀察等均與 II 期臨床試驗的方法基本相若。
- (vi) 試驗總結：試驗結果應進行統計學處理，對新藥的成效性及安全性作出進一步評價。

#### (四) IV 期臨床試驗

1. 目的：新藥上市後的監察。在廣泛使用條件下考察療效和不良反應。
2. IV 期臨床試驗的內容
  - (i) 本期的病例選擇、療效判斷、臨床總結等與 III 期臨床試驗的要求基本相若。IV 期的臨床試驗必須於多中心內進行，一般可不設對照組。
  - (ii) 對於療效的觀察，應包括考察藥物遠期的療效。
  - (iii) 應對不良反應、禁忌、用藥注意等項目進行考察，並應詳細記錄不良反應的表現並統計其發生率。