

化药复方药物临床试验技术指导原则

2023 年 3 月

目 录

| | |
|------------------------------|----|
| 一、背景和目的 | 1 |
| 二、适用范围 | 1 |
| 三、组方合理性的整体考虑 | 2 |
| 四、临床证据的整体考虑 | 3 |
| 五、临床试验设计的考虑 | 4 |
| (一) 加载治疗 | 4 |
| 1. 药代动力学研究 | 4 |
| 2. 药效学/探索性试验 | 5 |
| 3. 确证性临床试验 | 5 |
| (二) 初始治疗 | 6 |
| 1. 药代动力学研究、药效学/探索性试验 | 6 |
| 2. 确证性临床试验 | 7 |
| (1) 提高有效性 | 7 |
| 1) 复方中各活性成份都具有疗效 | 7 |
| 2) 复方含一种药代动力学 (PK) 增强剂 | 7 |
| 3) 复方含没有或只有很低疗效的活性成份 | 8 |
| (2) 改善安全性 | 8 |
| (3) 单药治疗不合适或不符合伦理的情形 | 9 |
| 主要参考文献 | 10 |

化药复方药物临床试验技术指导原则

一、背景和目的

复方药物是指含有两种或两种以上活性成份的药物。复方药物应具有明显的临床优势。复方药物的明显临床优势具体包括：①与组成复方的一种（或多种）活性成份治疗相比，使用复方药物可提高疗效，或在提高疗效的同时能够更快速的起效。②由于复方药物中一种活性成份可抵消或减轻另一种活性成份的不良反应，或复方中活性成份的剂量低于其单药治疗的标准剂量，因此可提高复方药物的安全性。③与组成复方的一种（或多种）活性成份治疗相比，复方药物可通过改善依从性，进而带来临床结局的获益。

本指导原则旨在为开发复方药物的临床试验提供技术建议。在应用本指导原则时，还应同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他相关技术指导原则。

本指导原则仅代表当前建议，将基于科学研究进展进一步更新。如有本指导原则未涵盖的情形，应与监管机构沟通交流。

二、适用范围

本指导原则主要针对复方药物中的单药成份为已知活性成份（有充分安全有效性证据的已上市药品的活性成份）

的复方药物开发。主要适用于化学药品，其一般原则也适用于治疗用生物制品。对于在体内解离为两种或两种以上已知活性成份的药物研发也可参考本指导原则。本指导原则不适用于中药复方药物、以及由维生素、微量元素和矿物质组成的复方药物。

对于含有一种或多种未知新活性成份的复方药物研发，应参照创新药临床试验相关的指导原则。

三、组方合理性的整体考虑

组成复方药物的单药应为已知活性成份，有充分的临床试验数据证实各单药的有效性和安全性，且各单药应是相同作用机制药物中基于临床试验和/或临床实践中广泛认可的药物。通常，组成复方药物的各活性成份均对疗效和/或安全性具有一定的贡献。某些情况下，复方药物的某一种活性成份本身对目标适应症没有或只有很低的疗效，但其可通过改善其他活性成份的药代动力学特征或抑制降低药物疗效的其他因素等，来提高其他活性成份的疗效。例如，含左旋多巴和卡比多巴的复方药物（卡比多巴为药代动力学增强剂）、抗菌药物与酶抑制剂组成的复方药物。

应首先评估复方药物的组方合理性，从疾病致病因素及发病机理、各单药的作用机制（例如作用机制具有互补性）、药物相互作用、给药方案（例如给药频率）、以及联合用药的普遍性（例如，联合用药的支持性研究文献数据和/或参考

临床诊疗指南中对联合用药的推荐) 等方面进行论证。应充分了解复方药物中各单药成份的药代动力学/药效学特征和安全有效性, 在此基础上, 充分评估开发复方药物的合理性和必要性。如果将用于不同适应症的各单药成份组成复方药物开发新的目标适应症, 需提供充分的合理性和必要性依据。

不鼓励将治疗不相关疾病的活性成份组合成复方药物。

应预先评估复方药物治疗相对于组成复方的一种(或多种)活性成份治疗的临床优势。其优势应能通过增强疗效或提高安全性来体现, 仅基于减少服药片数尚不足证明复方药物的明显临床优势。

四、临床证据的整体考虑

复方药物研发应确证复方药物治疗相对于组成复方的一种(或多种)活性成份治疗的明显临床优势。应证明复方药物中各活性成份对疗效和/或安全性的贡献、以及复方药物通过增强疗效和/或提高安全性改善获益-风险比。

申报上市时可提供的临床证据包括: 复方药物的临床试验或联合用药的临床试验、或临床试验结合文献数据。应提供充分的药代动力学(Pharmacokinetics, PK)、药效学(Pharmacodynamics, PD)和疗效/安全性研究数据, 以支持对复方药物的各种剂量规格进行评价。如果提交的证据是联合用药的临床试验, 还需通过复方与单药联合用药的生物等

效性研究证明联合用药与复方药物具有相似的药代动力学特征，以提供联合用药与复方药物的桥接证据。除生物等效性研究外，还需要按照相关要求开展临床试验证明其明显的临床优势。对于局部给药局部起效药物组成的复方药物，则还应遵循局部给药局部起效药物临床试验相关指导原则。

五、临床试验设计的考虑

复方药物的目标治疗人群定位通常包括二种：①加载治疗：使用组成复方的任何一种（或多种）活性成份治疗效果不佳的患者。②初始治疗：既往未曾使用复方中任何一种单药治疗的患者。

（一）加载治疗

1. 药代动力学研究

通常应进行活性成份之间的人体药物相互作用研究，除非通过其他证据（来自体外试验数据、对相互作用机制的认识或其他已发表的临床试验数据）确定复方药物中各活性成份之间不存在药代动力学相互作用。如果确定联合用药对临床安全性没有重要影响，则可豁免各活性成份之间的药物相互作用研究。

在某些情况下，复方药物可能对其他合并用药的药代动力学产生潜在影响，应对是否开展复方药物与其他合并用药的人体药物相互作用研究进行论证，特别是如果复方药物中含有药代动力学增强剂（例如代谢酶或转运体的抑制剂/诱导

剂)时。

特殊人群(肝、肾功能损害患者,老年人等)联合用药时的潜在药物相互作用也应予以关注。可在疗效/安全性研究中使用群体药代动力学数据进行分析。如果体外研究和/或临床数据证实无药代动力学相互作用,则可豁免在特殊人群中开展专门的药物相互作用研究或群体药代动力学分析。

2. 药效学/探索性试验

药效学数据有助于了解复方药物中活性成份之间的药效学相互影响,并可为复方药物的剂量选择、配比组成提供依据。

采用析因设计试验可证明复方药物不同活性成份之间是否存在相加效应或协同效应。当单一活性成份存在多个有效剂量水平时,析因设计可同时比较不同剂量单药和不同配比的组方与各单药、安慰剂的疗效和安全性。以药效学指标为终点的析因设计研究(包括单药的所有有效剂量组),可提供剂量探索数据。通常,应基于析因设计,对多个剂量水平进行充分探索后,根据试验结果,选择合理配比和剂量的组方进行确证性临床试验。

如果复方药物采用单药已经批准的治疗剂量组合,应提供充分证据说明复方药物的配比和剂量选择的合理性。

3. 确证性临床试验

需在组成复方的一种(或多种)活性成份治疗效果不佳

的患者中，开展优效性设计的随机对照临床试验，以证明复方与各单药（或多种活性成份）治疗相比具有更佳的疗效。例如，A单药治疗效果不佳的患者，可随机接受AB复方药物（或A+B联合用药）、A单药治疗+安慰剂。一般而言，单药治疗效果不佳指的是接受最佳剂量治疗并持续足够长的时间后疗效仍不佳的患者。如果有临床合理性依据的情况下，也可将AB复方药物仅与A或仅与B进行比较，但AB复方药物的适用人群仅限于A或仅限于B治疗效果不佳的患者。对于三个活性成份组成的复方药物，建议证明复方与其中两个活性成份组成的复方或联合用药比较，具有更佳的疗效。

在某些治疗领域，可能需要将复方药物与现有标准治疗进行比较，或这样做更可取。例如，该标准治疗药品通常与复方中的单药成分属于相同的治疗类别并具有相似的效应，且应根据相关临床试验证据、临床指南等进行论证。

如果目标适应症人群为慢性疾病需长期给药，应提供联合用药或复方药物的长期安全性数据，用于支持申报上市，申报资料应提供真实可靠且可用于评价的数据。

对于试验设计的其他考虑，如疗效终点和研究周期等，应参考相关指导原则。

（二）初始治疗

1. 药代动力学研究、药效学/探索性试验

参见“（一）加载治疗”项下的相应内容。

2. 确证性临床试验

初始治疗指立即给予患者复方药物进行治疗，而不是根据治疗效果逐步个性化添加另一种活性成份。应预先评估并确定合适的初始治疗目标人群。

具体试验设计取决于复方的立题和治疗目标，需证明复方相对于组成复方的一种（或多种）活性成份治疗，能获得更好的疗效或安全性。

如果目标适应症人群为慢性疾病需长期给药，应提供联合用药或复方药物的长期安全性数据，用于支持申报上市，申报资料应提供真实可靠且可用于评价的数据。

以下是关于不同原理组方复方药物的考虑：

（1）提高有效性

1) 复方中各活性成份都具有疗效

通常需要进行随机对照临床试验，证明复方药物在预先设定时间点上的临床结局具有优效性，且安全性特征可接受。通常可采用平行组设计，例如，**AB**复方药物（或**A+B**联合用药）对比**A**、**B**单药的三臂随机、平行对照试验设计。可采用充分的析因设计，以提供更多的数据支持。

在某些情况下（例如高血压），复方用于初始治疗还可在提高疗效的同时更快实现预期治疗效果，需通过临床试验证明。

2) 复方含一种药代动力学（PK）增强剂

如果复方中拟加入一种已知活性成份的PK增强剂，则试验设计可参照上述“1)”项的要求。在这种情况下，如果基于体外、临床前研究和/或药代动力学、药效学数据有合理的依据，在随机对照临床试验中可采用复方中的已知活性成份药品作为阳性对照开展优效性试验，而无需设置药代动力学增强剂组。

3) 复方含没有或只有很低疗效的活性成份

如果复方药物中的一种（或多种）活性成份本身对目标适应症没有或只有很低的疗效，但充分的机制研究数据（例如使用生物标志物）提示其与组成复方的其他活性成份之间存在协同效应。机制研究数据（例如体外数据）、临床前研究和人体药效学数据可能提示复方可增强疗效。在这种情况下，通常需要证明与复方中具有确切疗效的单药成份比较，复方药物可增强疗效。

（2）改善安全性

如果复方药物的治疗目标是改善安全性，应进行随机对照临床试验，证明复方药物与单药治疗相比，在不降低疗效的前提下具有更好的安全性/耐受性。如果组成复方药物的某个活性成份剂量低于其单药治疗的标准剂量，应将复方药物与单药治疗的标准剂量进行疗效和安全性的比较。如果复方中的一种活性成份可抵消或改善其他活性成份引起的某种不良反应，则随机对照临床试验的主要终点应是预先明确

定义的不良反应，同时还需要证明复方药物与单药治疗相比疗效不降低。

如果体外实验数据、临床前数据和/或人体药效学数据表明，可提高安全性的活性成份本身对目标适应症没有或只有很低的疗效，在随机对照临床试验中不需设置该活性成份组。

（3）单药治疗不合适或不符合伦理的情形

在艾滋病或某些抗感染等治疗领域，单药治疗效果不佳或可能导致耐药性的快速发生，故将单药治疗设为对照组是不合适或不符合伦理的。在这种情况下，确证性临床试验应将新的复方药物与现有的复方药物或标准联合疗法进行比较，证明新的复方药物与现有的复方药物或标准联合疗法相比，具有更优的疗效/安全性或相似的疗效/安全性（非劣效）。新的复方药物可能含有与对照药相似或不同数量的活性成分。

主要参考文献

1. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. 1 October 2017.
2. European Medicines Agency , Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. 1 January 2017.
3. FDA, Hypertension: Developing Fixed-Combination Drug Products for Treatment Guidance for Industry (2018) .