复方药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）

起草说明

一、起草目的

复方药物是指含有两种或两种以上已知活性成份的药物，是改良型新药的一种重要类型，其临床研发具有特殊性。为了科学引导企业合理开发复方药物，药品审评中心组织起草了《复方药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》，旨在进一步明确技术标准，包括对复方药物的适应症定位、组方合理性评估的要点、以及临床试验设计的具体考虑以及申报上市的临床证据要求等，为复方药物的临床研发和评价提供指导。

二、起草过程

本指导原则由药审中心化药二部牵头立项并起草。起草工作于2022年1 月启动，经起草小组充分调研和讨论，在参考国内外相关指导原则基础上，明确了复方药物临床试验技术指导原则的主要框架，在借鉴欧盟相关指导原则的基础上，结合审评实践，形成前期初稿。于2022年7月30日至8月5日完成了中心内部征求意见。之后，针对关键问题在指导原则工作组内讨论后形成初稿。于2022年8月8日经部门技术委员会审核，形成征求意见稿。

三、起草思路

复方药物是改良型新药的一种重要类型。现行《化学药品注册分类及申报资料要求》明确要求改良型新药应具备明显的临床优势。

复方药物临床试验的设计取决于复方的立题和治疗目标。复方药物的研发涉及诸多不同适应症领域、不同疾病和活性成分的特性，但其临床研发具有共性的技术考虑。EMA于2015发布了《固定复方制剂临床开发指导原则》，并于2017年进行了更新。美国FDA于2018年发布了《治疗高血压的固定剂量复方药物研发指导原则》。我国对于复方药物的研发和评价也积累了一定的经验。

为了规范复方药物的临床研发和评价，提供明确的技术标准，我中心在借鉴欧盟相关指导原则的基础上，结合我国现行法规的要求和复方药物科学审评实践，制定本指导原则。

四、主要内容

本指导原则主要分为五个章节和参考文献，五章节分别为背景和目的、适用范围、组方合理性的整体考虑、临床证据的整体考虑、临床试验设计的考虑。主要内容包括：

第一节背景和目的：主要阐述了复方药物的定义、其明显临床优势的解析，以及制定本指导原则的目的。

第二节适用范围：主要阐述了本指导原则的适用范围。本指导原则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。在体内分解为两种或以上活性成份的药物也可参考本指导原则。

第三节组方合理性的整体考虑：主要阐述评估复方药物组方合理性的考虑要点。通常，组成复方药物的单药为已知活性成份，应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/或临床实践应用中广泛确认的主流药物。各活性成份对疗效和/或安全性均具有一定的贡献。论证组方合理性应从各单药的作用机制、药物相互作用、给药方案等方面综合考虑。并说明了不鼓励开发的具体情形。

第四节临床证据的整体考虑：

主要阐述复方药物申报上市时需提供的整体临床证据，包括：复方药物的临床试验和/或联合用药的临床试验、或临床试验结合文献数据等。提供的数据需证明复方药物中各活性成份对疗效和/或安全性的贡献、以及确证复方药物治疗相对于单药治疗的明显临床优势。

第五节临床试验设计的考虑：复方药物临床试验的设计取决于复方的立题和治疗目标。针对用于加载治疗、初始治疗的不同类型复方，分别阐述了临床试验设计的具体考虑和重点关注内容。针对用于初始治疗适应症的复方药物中各活性成份都具有疗效的情形，确证性临床试验通常需要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。