

替代或者减去已上市中药处方中濒危药味 研究技术指导原则（试行）

一、概述

替代或者减去已上市中药处方中处于濒危状态的药味，应当充分评估替代或者减去的必要性、可行性，基于处方中药味组成及其功效，与原药品进行对比研究，并结合替代药味和已上市中药的特点，开展有针对性的质量控制研究。

本技术指导原则适用于申请人自行要求替代或者减去已上市中药处方中濒危药味的情形。

国家另有规定的，从其规定。

二、基本要求

（一）以临床价值为导向开展研究，确保临床疗效。应当结合已上市中药的临床使用情况、功能主治的科学合理性、安全性等，充分评估替代或者减去的必要性、科学性和合理性。

（二）在中医药理论指导下进行替代或者减去濒危药味的研究。应当结合已上市中药的处方药味、功能主治，基于中医药理论、人用经验等，考虑减去濒危药味或者合理选择替代药味。

（三）一般应当开展与原药品进行药学、非临床有效性和/或者非临床安全性的对比研究，原则上至少开展Ⅲ期临床

试验的比较研究。

三、替代药味的研究

替代药味为国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收录的，应当说明其临床应用特点及资源情况。结合功能主治、临床应用、药理药效等，研究说明替代药味的处方剂量及相关信息（如基原、药用部位、产地、炮制、采购来源等）。应当研究替代药味在制剂中的工艺，明确工艺参数，并说明工艺选择的依据。替代药味执行标准不能满足质量控制要求的，应当研究完善质量标准。

替代药味未被国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收录的，还应当根据新药材要求进行相关研究。其中属于濒危动物类中药材人工制成品的，应当按照《濒危动物类中药材人工制成品研究技术指导原则（试行）》开展研究。

四、替代或者减去濒危药味后的制剂研究

（一）药学研究

应当明确替代或者减去濒危药味后的处方药味及剂量、工艺、辅料等情况。除替代药味外，其余药味的日服生药量不应当改变，其余药味工艺一般不变。生产验证批次应当不少于3批。

若作为制剂质量标准的已上市中药质量标准不能满足质量控制的需要，应当研究完善制剂质量标准。应当针对替代药味建立相关质量控制项目。

应当进行稳定性研究，结合研究结果综合评估样品稳定性，确定合理的贮藏条件、有效期及包装材料/容器。

（二）药理毒理研究

若替代药味为国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收录的，一般应当进行非临床有效性和非临床安全性比较研究，若替代药味功效相似、替代剂量明确且有既往临床替代使用经验的，可减免非临床有效性比较研究。减去处方中濒危药味的，应当进行非临床有效性比较研究。

若替代药味未被国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收录，应当按照中药 1.3 类要求开展相应的药理毒理研究。

（三）临床试验

若替代药味为国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收录的，至少应当开展Ⅲ期临床试验的比较研究。功效相似、替代剂量明确、没有明显安全性风险担忧且有既往临床替代使用经验的，可仅开展Ⅲ期临床试验的比较研究，验证替代后的处方安全性风险未增加，有效性不降低。

若替代药味未被国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收录，可参照中药 1.3 类、《濒危动物类中药材人工制成品研究技术指导原则（试行）》开展相应的临床研究工作，再按照上市后变更开展必要的临床比较研究进行验证；或者替代后药物直接与原制剂开展对比研究，一般应当开展 I 期、

II期、III期临床试验，替代药味质量标准附于制剂药品标准后。

若减去处方中濒危药味的，原则上应当开展III期临床试验的比较研究。

临床试验应当按照现行技术要求开展，原则上应当与原制剂开展随机对照的临床试验，验证替代或者减去濒危药味后处方的有效性和安全性不低于原处方。样本量应当满足安全性、有效性的评价及统计学要求。

对于已上市中药临床价值依据不充分的，应当采用三臂试验设计。若濒危中药材已无法获取导致无法制备原制剂，可采用安慰剂对照。若原处方有多个主治病证，一般应当全面验证。对有相同病因病机及相同的主要/核心临床症状的，可选择其中某个具有代表性的主治病证开展临床试验。也可根据替代研究目的，在原处方主治范围内合理选择主治病证进行临床试验，说明书【功能主治】的表述应当根据临床试验结果确定。