

附件 4

中药新药用于胃食管反流病的临床疗效评价指导原则 起草说明

一、起草目的

胃食管反流病（Gastroesophageal Reflux Disease, GERD）是一种常见的消化系统慢性疾病，患者易出现反流及烧心等症状，长期反复发作可能导致食管部位出现黏膜损伤、溃疡、狭窄等，严重影响生存质量。长期的临床实践显示，中药复方可有效改善症状、提高患者生存质量，尤其对非糜烂性反流病（Non-erosive Reflux Disease, NERD）和难治性胃食管反流病（Refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD）等，具有其治疗优势和特点。现阶段尚无专门针对 GERD 的中药新药临床疗效评价指导原则。

基于中药的研发规律、“三结合”注册审评证据体系下中药研发和审评的新要求、以及 GERD 疾病进展情况，药审中心组织 GERD 疾病领域知名中、西医专家起草了开展了《中药新药用于胃食管反流病的临床疗效评价指导原则》的制定，以期引导 GERD 的中药新药研发思路、方案设计和实施等方面做原则性指导。

二、起草过程

（一）制修订情况

2017 年 11 月药审中心启动了《中药新药用于胃食管反

流病的临床疗效评价指导原则》的制修订工作，该指导原则起草组由 GERD 疾病治疗领域中、西医专家组成（起草组成员名单见附件），并于 2018 年 7 月形成了指导原则初稿，分别于 2018 年 8 月 15 日和 2019 年 8 月 16 日召开了专家讨论会，针对不同临床定位的试验设计进行了讨论。

为贯彻落实《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》中关于构建“三结合”注册审评证据体系的要求，2021 年 8 月药审中心组织起草组专家针对符合 GERD 中医药优势、特点和临床治疗需求进行了讨论，并按照“三结合”注册审评证据体系的要求，提出了指导原则起草的新思路，对名称和体例框架进行了调整。

2021 年 12 月起草组专家根据新要求完善了稿件，并分别于 2022 年 1 月 17 日和 1 月 21 日召开了指导原则扩大专家讨论会和企业代表征求意见专题会，会后起草组根据收集到的意见对稿件进行了修改完善。

2022 年 4 月 8 日，经中心工作小组讨论完善，形成了药审中心内部征求意见稿，并于 2022 年 4 月 8 日至 4 月 15 日完成内部征求意见，后经中药民族药临床部技术委员会讨论和完善，形成了指导原则征求意见稿。

（二）征求意见采纳情况

本指导原则在初稿形成后，通过扩大专家研讨会、企业征求意见专题会、内部征求意见等形式，共收到 7 条修改意

见，其中采纳 7 条、未采纳 0 条。根据反馈意见，对指导原则使用范围、受试者选择、洗脱期设置、有效性观测指标的选择等内容进行了完善。

三、起草思路

本指导原则根据“三结合”注册审评证据体系下中药临床研发和审评的新要求，制定新的体例框架，打破既往中药适应症临床研究指导原则仅关注试验设计的撰写模式，突出中医药理论和人用经验在中药新药研发中的指导作用，引导申请人在 GERD 中药新药临床研发时，关注中医药理论、人用经验和临床试验的有机整合，共同构成有效性评价的证据。

内容方面，从现阶段中医药治疗 GERD 的临床实际需求出发，以突出中医药治疗 GERD 的特点和优势为目标，提出了中药新药可能的疗效特点和临床定位，并针对用于不同临床定位中药新药的人用经验和临床试验研究需关注的问题提出了具体要求。

四、主要内容

（一）主要内容

本指导原则旨在为针对 GERD 的中药新药临床研究评价提供一般性的方法学指导，其内容主要包括中药新药用于 GERD 的临床研究目的、中医药理论阐述、人用经验研究的关注问题、临床试验的关注问题等关键内容。

（二）主要特点

一是按“三结合”思路开展指导原则制修订工作。体例格式与既往指导原则相比，增加了“中医药理论和人用经验”相关章节，内容方面关注“中医药理论、人用经验、临床试验”在中药研发中的作用。

二是临床定位立足于中药治疗 GERD 的临床需求和实际，以突出中医药特点和优势为目的。对于内镜下无食管黏膜损伤的征象但出现烧心或反流症状的改善，以及 RGERD 的症状改善，是中药治疗 GERD 的最主要的优势和特色。单独使用或在标准治疗基础上加用中医药对于提高 RE 的黏膜愈合率也具有积极作用。

此外，指导原则中也提出，在具体研发过程中，若能体现中医特色且具有上市价值的中药，可不限于上述临床定位。研究者可根据中药新药的特点，提出新的临床定位并提供合理性依据，说明其临床价值和治疗需求。

三是阐述了不同临床定位的中医学认识。中医药理论是中医治疗的基础，同一疾病不同临床定位其病因、病机可能会存在一定的差异，本指导原则分别阐述了不同临床定位的中医学认识。

四是阐述了 GERD 新药研发过程中人用经验的作用和需要关注的问题，与《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研究指导原则（试行）》等“三结合”注册审评证据体系相关指导原则进行了衔接。

五、需要说明的问题

一是本指导原则中的临床定位和相关技术要求，仅代表现阶段中药治疗 GERD 较为普遍的认识。在具体研发过程中，研究者可根据中药新药的自身特点和优势，合理确定临床定位并设计临床试验方案。

二是临床诊疗中，NERD 往往重叠了功能性烧心和/或反流高敏感，三者临床均表现为反酸、烧心，同时内镜下无食管黏膜糜烂和（或）破损，需要进行 24 小时 pH-阻抗监测加以鉴别，患者依从性比较差。鉴于三者临床表现相同，现阶段把三种疾病的症状表现统称为“内镜阴性的胃食管反流样症状”，其治疗目的均为症状改善。按照中医药“异病同治”的方法，从临床诊疗的实际出发，对定位于内镜阴性的胃食管反流样症状改善的中药新药，可不要求排除功能性烧心和/或反流高敏感患者。

附件

起草组专家名单

王凤云、魏玮、邹多武、时昭红、
唐艳萍、朱生樑、马祥雪、谢璟仪