



澳門特別行政區政府
Governo da Região Administrativa Especial de Macau
藥物監督管理局
Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica

第 28/ISAF/2022 號批示

藥物監督管理局局長根據第 35/2021 號行政法規《藥物監督管理局的組織及運作》第三條（八）項及第 46/2021 號行政法規《中藥藥事活動及中成藥註冊法施行細則》第五十八條第四款的規定，作出本批示。

一、核准《臨床試驗申請的技術要求》，該技術性指示載於作為本批示組成部分的附件。

— 二、因適用本批示而產生的疑問，由藥物監督管理局局長作出決定解決。

三、本批示自公佈翌日起生效。

二零二二年四月十三日於藥物監督管理局

局長 蔡炳祥

附件
(第一款所指者)
臨床試驗申請的技術要求

1. 於澳門特別行政區開展中成藥的改良型新藥或創新藥的第 I 期、第 II 期及第 III 期臨床試驗，受本技術性指示規範。
2. 臨床試驗許可程序：
 - 2.1 臨床試驗申請人
 - 2.1.1 如屬自然人，須提供身份證明文件及住址證明副本；
 - 2.1.2 如屬法人，須提供由商業及動產登記局發出的商業登記證明。
 - 2.2 申請人在提出中成藥臨床試驗申請前，可向藥物監督管理局提出程序前諮詢申請。
 - 2.3 按第 11/2021 號法律《中藥藥事活動及中成藥註冊法》、第 46/2021 號行政法規《中藥藥事活動及中成藥註冊法施行細則》及本技術性指示的規定，提交符合要求的申報資料，包括填妥的臨床試驗申請的[專用表格](#)、申請人資料、研究背景、臨床試驗方案、研究者手冊、知情同意書式樣、統計分析計劃、倫理委員會的組成等。
 - 2.4 提供臨床試驗用的中成藥在符合中成藥生產質量管理條件下的中藥製藥廠製備的聲明，並須按《中成藥註冊卷宗技術性規範要求》的規定，提交臨床試驗中成藥初步的技術資料，包括一般文件、藥學研究資料及藥理毒理學研究資料。
 - 2.5 提供臨床試驗所涉中成藥的包裝、標籤及倘有的說明書的樣本，其中包裝及標籤須至少載有臨床試驗所涉中成藥的名稱或代號、批號及有效期。
 - 2.6 如臨床試驗僅在澳門特別行政區進行，申請人須提供其有權提出進行臨床試驗的聲明書；如屬多中心臨床試驗於澳門特別行政區進行，申請人須

提供開展國或地區主管當局發出的臨床試驗許可證明。

2.7 中成藥臨床試驗申請須經生命道德科學委員會審議，並獲藥物監督管理局發出臨床試驗許可後，申請人方可開展相關的中成藥臨床試驗。

3. 臨床試驗機構：

3.1 臨床試驗應按照人用藥品註冊技術要求國際協調會（ICH）建議，在符合《藥物臨床研究質量管理規範》（GCP）的機構開展，並須遵守 GCP 規範。

3.2 藥物臨床試驗機構應當自行或聘請第三方對其臨床試驗機構及專業的技術水平、設施條件及特點進行評估，評估符合規定要求後通知藥物監督管理局；倘臨床試驗機構已獲任何國家或地區主管當局認可，可提供相關認可的證明資料。

3.3 臨床試驗機構應具備與臨床試驗方案相適應的設施設備、中醫藥研究人員、床位數及受試者人數等，並設有臨床試驗管理制度。

3.4 臨床試驗機構應設有獨立的倫理委員會，審查臨床試驗方案是否符合倫理原則，以確保受試者的安全、健康和權益受到保護。

3.5 臨床試驗機構須遵守第 8/2005 號法律關於個人資料保護的相關規定。

4. 倫理委員會的組成及運作

4.1 須列明倫理委員會委員的詳細信息，並保證其委員具備倫理審查的資格。

4.2 倫理委員會應當按照其制度和標準操作規程履行工作職責，審查應有書面紀錄，並註明會議時間及討論內容。

4.3 倫理委員會可以根據需要邀請委員以外的相關專家參與審查，但不能參與投票。

4.4 倫理委員會須自行訂定倫理審查的記錄規範，包括倫理審查的書面紀錄、委員信息、遞交的文件、會議紀錄和相關往來紀錄等。

5. 知情同意書

5.1 須使用經倫理委員會同意的最新版的知情同意書和其他提供給受試者的

資訊。如有必要，臨床試驗過程中的受試者應當再次簽署知情同意書。

5.2 知情同意書等提供給受試者的口頭和書面信息均應採用通俗易懂的語言和表達方式，使受試者或其監護人、見證人易於理解。

5.3 簽署知情同意書前，應當給予受試者或其監護人充分的時間和機會瞭解臨床試驗的詳細情況，並詳盡回答受試者或其監護人提出的與臨床試驗相關的問題。

5.4 受試者或其監護人，以及執行知情同意的研究者應當在知情同意書上分別簽名並註明日期，如非受試者本人簽署，應當註明關係。

5.5 知情同意書和提供給受試者的其他信息應包括但不限於：

5.5.1 臨床試驗概況；

5.5.2 試驗目的；

5.5.3 試驗治療和隨機分配至各組的可能性；

5.5.4 受試者需要遵守的試驗步驟，包括創傷性醫療操作；

5.5.5 受試者的義務；

5.5.6 臨床試驗所涉及試驗性的內容；

5.5.7 試驗可能致受試者的風險或不便，尤其是存在影響胚胎、胎兒或哺乳嬰兒的風險時；

5.5.8 試驗預期的獲益，以及不能獲益的可能性；

5.5.9 其他可選的藥物和治療方法，及其重要的潛在獲益和風險；

5.5.10 受試者發生與試驗相關的損害時，可獲得補償以及治療；

5.5.11 受試者參加臨床試驗可能獲得的補償；

5.5.12 受試者參加試驗是自願的，可以拒絕參加或有權在試驗任何階段隨時退出試驗而不會遭到歧視或報復，其醫療待遇與權益不會受到影響；

5.5.13 受試者相關身份鑒別紀錄的保密事宜，不公開使用。如發佈臨床試驗結果，受試者的身份資訊仍保密；

5.5.14 受試者可能被終止試驗的情況及理由；

5.5.15 受試者參加試驗的預期持續時間；

5.5.16 參加該試驗的預計受試者人數。

6. 研究者手冊

6.1 研究者手冊是關於試驗中成藥的藥學、非臨床和臨床資料的彙編，其內容包括試驗中成藥的藥學、毒理學、藥理學及臨床的資料。

中成藥研究者手冊的內容應當註明組方理論依據、篩選信息、配伍、功能、主治、已有的人用藥經驗、藥材基原和產地等。

6.2 研究者手冊目的是說明研究者和參與試驗的其他人員更好地理解 and 遵守試驗方案，幫助研究者理解試驗方案中諸多關鍵的基本要素，包括臨床試驗的給藥劑量、給藥次數、給藥間隔時間、給藥方式等，主要和次要療效指標和安全性的觀察和監測。

6.3 研究者手冊須包括：

6.3.1 目錄條目：保密性說明、簽字頁、目錄、摘要、前言、試驗中成藥的藥學研究、非臨床研究（非臨床藥理學、動物體內藥代動力學、毒理學）、人體內作用（人體內的藥代動力學、安全性和有效性、上市使用情況）、數據概要和研究者指南、注意事項、參考資料（已發表文獻、報告）。

6.3.2 摘要：重點說明試驗中成藥研發過程中具重要意義的藥學、藥理學、毒理學、藥代動力學及臨床等信息內容。

- 6.3.3 前言：簡要說明試驗中成藥的名稱；試驗中成藥的中藥成分、配伍、功能、主治，以及其在同類中成藥中的預期地位（如優勢）；試驗中成藥實施臨床試驗的立題依據；擬定的試驗中成藥用於疾病的預防、診斷和治療。前言中應當說明評價試驗中成藥的常規方法。
- 6.3.4 在研究者手冊中應當清楚說明試驗用中成藥的中藥成分、配伍，簡要描述其理化和藥學特性。說明試驗中成藥的儲存方法和使用方法。試驗中成藥的製劑信息可能影響臨床試驗時，應當說明輔料成分及配方理由，以便確保臨床試驗採取必要的安全性措施。
- 6.3.5 非臨床研究介紹：簡要描述試驗中成藥非臨床研究的藥理學、毒理學、藥代動力學研究發現的相關結果。
- 6.3.6 研究者手冊應當提供非臨床研究中的信息：試驗動物的種屬、每組動物的數目和性別、給藥劑量單位、給藥劑量間隔、給藥途徑、給藥持續時間、系統分佈資料、暴露後隨訪期限。研究結果應當包括試驗藥物藥理效應、毒性效應的特性和頻度；藥理效應、毒性效應的嚴重性或者強度；起效時間；藥效的可逆性；藥物作用持續時間和劑量反應。應當討論非臨床研究中最重要發現，如量效反應、與人體可能的相關性及可能實施人體研究的多方面問題。若同一種屬動物的有效劑量、非毒性劑量的結果可以進行比較研究，則該結果可用於治療指數的討論，並說明研究結果與擬定的人用劑量的相關性。
- 6.3.7 毒理學介紹：在不同動物種屬中相關研究所發現的毒理學作用摘要，應當包括單劑量給藥、重複給藥、致癌性、特殊毒理研究（如刺激性和致敏性）、生殖毒性、遺傳毒性（致突變性）等方面。
- 6.3.8 人體內作用：應當充分討論試驗中成藥在人體的已知作用，包括藥代動力學、藥效學、劑量反應、安全性、有效性和其他藥理學領域的資訊。應當盡可能提供已完成的所有試驗藥物臨床試驗的摘要。還應當提供臨床試驗以外的試驗藥物的使用情況，如上市期間的經驗。

6.3.9 試驗中成藥在人體的藥代動力學信息摘要，包括藥代動力學（吸收和代謝，血漿蛋白結合，分佈和排泄）；試驗中成藥的一個參考劑型的生物利用度（絕對、相對生物利用度）；人群亞組（如性別、年齡和臟器功能受損）；相互作用（如藥物——藥物相互作用和食物的作用）；其他藥代動力學資料（如在臨床試驗期間完成的群體研究結果）。

6.3.10 試驗中成藥安全性和有效性：應當提供從前期人體試驗中得到的關於試驗中成藥（包括代謝物）的安全性、藥效學、有效性和劑量反應信息的摘要並討論。

6.3.11 上市使用情況：應當說明試驗中成藥已經上市或者已獲批准的主要國家和地區。從上市使用中得到的重要資訊（如處方、劑量、給藥途徑和藥物不良反應）應當予以概述。應當說明試驗用中成藥沒有獲得批准上市或者退出上市的主要國家和地區。

6.3.12 數據概要和研究者指南：應當對非臨床和臨床資料進行全面分析討論，就各種來源的有關試驗中成藥不同方面的資訊進行概述，說明研究者預見到中成藥不良反應或者臨床試驗中的其他問題。

6.3.13 研究者手冊應當讓研究者清楚的理解臨床試驗可能的風險和不良反應，以及可能需要的特殊檢查、觀察專案和防範措施。

7. 研究背景資料

7.1 試驗用中成藥名稱與介紹；

7.2 試驗中成藥在非臨床研究和臨床研究中與臨床試驗相關、具有潛在臨床

意義的發現；

7.3 試驗用中成藥的給藥途徑、給藥劑量、給藥方法及治療時程的描述；

7.4 臨床試驗的目標人群；

7.5 臨床試驗相關的研究背景資料、參考文獻和數據來源。

8. 臨床試驗方案

8.1 臨床試驗的基本信息

8.1.1 試驗方案標題、編號、版本號和日期；

8.1.2 申請人的名稱和地址；

8.1.3 申請人的醫學專家姓名、職務、所在單位地址及聯絡電話；

8.1.4 研究者姓名、職稱、職務，臨床試驗機構的地址及聯絡電話；

8.1.5 參與臨床試驗的單位及相關部門名稱、地址及聯絡電話。

8.2 臨床試驗方案的試驗目的；

8.3 臨床試驗設計

8.3.1 明確臨床試驗的主要終點和次要終點；

8.3.2 對照組選擇的理由和試驗設計的描述（如雙盲、安慰劑對照、平行組設計），並對研究設計、流程和不同階段以流程圖形式表示；

8.3.3 減少或者控制偏倚所採取的措施，包括隨機化和盲法的方法和過程。
採用單盲或開放性試驗需要說明理由和控制偏倚的措施；

8.3.4 治療方法、試驗用藥品的劑量、給藥方案；

8.3.5 受試者參與臨床試驗的預期時長和具體安排，包括隨訪等；

8.3.6 受試者、部分臨床試驗及全部臨床試驗的“暫停試驗標準”、“終止試驗標準”；

8.3.7 試驗用藥物管理流程；

8.3.8 盲底保存和揭盲的程序；

8.3.9 明確何種試驗數據可作為原始紀錄直接記錄在病例報告表中。

9. 統計分析計劃

9.1 確定受試者樣本量，並根據前期試驗或文獻數據說明理由；

9.2 顯著性水平，如有調整須說明考慮因素；

9.3 說明主要評價指標的統計假設，包括原假設和備擇假設，簡要描述擬採用的具體統計方法和統計分析軟件。若需要進行期中分析，應當說明理由、分析時點及操作規程；

9.4 缺失數據、未用數據和不合邏輯資料的處理方法；

9.5 明確偏離原定統計分析計劃的修改程序；

9.6 明確定義用於統計分析的受試者數據集，包括所有參加隨機化的受試者、所有服用過試驗用中成藥的受試者、所有符合入選的受試者和可用於臨床試驗結果評價的受試者。

10. 各期臨床試驗的技術要求（適用於擬在澳門申請改良型新藥或創新藥的註冊）：

10.1 申請創新藥註冊前，應開展具有足夠樣本量的隨機對照藥物臨床試驗。經現代藥理學研究篩選而獲得的單方製劑、組分中成藥等創新藥，申請人應提供充分的資料支持中成藥新藥處方的科學性和合理性，應當進行 I、II、III 期臨床試驗。

10.2 申請中成藥臨床試驗前，須完成初步的藥學研究工作，為探索性臨床試驗提供基本穩定的藥用物質，並控制好中成藥相關安全性問題。

10.3 人用經驗能為中成藥新藥 II 期臨床試驗劑量探索、臨床定位、適用人群

篩選、療程探索等提供研究證據，且擬用劑量獲得藥物重複給藥毒性研究結果支持的，可僅進行 III 期臨床試驗。

10.4 倘創新藥來源於中國工程院、中國科學院院士（臨床專業）或國醫大師，且能提供臨床試驗劑量探索、臨床定位、適用人群篩選、療程探索的研究資料，同時擬用劑量獲得藥物重複給藥毒性研究結果支持的，可僅進行 III 期臨床試驗。

10.5 倘符合第 10.3 點及第 10.4 點的情況，申請人在申請臨床試驗時，須提供相關人用經驗資料，包括但不限於下列資料：

10.5.1 提供申報臨床試驗用中成藥既往臨床應用的證明性文件；

10.5.2 提供申報臨床試驗用中成藥既往臨床應用的綜述，包括文獻綜述和既往臨床應用總結兩部分，簡述其有效性及安全性結果。

10.5.3 提供申報臨床試驗用中成藥相關文獻，包括古代及現代文獻綜述，並分析文獻中處方與申報臨床試驗用中成藥之間的關係。

10.5.4 提供申報臨床試驗用中成藥相關的臨床應用的有效性及安全性總結，包括臨床應用經驗的總結報告和開展進行的各類臨床試驗報告等。

10.5.5 評價現有申報臨床試驗用中成藥相關文獻和申報臨床試驗用中成藥既往臨床應用總結對於立題依據的支持情況。

10.5.6 提供有關的參考文獻全文。與申報臨床試驗用中成藥密切相關的文獻應有特殊標註。

10.6 除第 10.3 點及第 10.4 點規定的情況外，處方含有被列入《澳門特別行政區所用中藥材表》的毒性中藥材、沒有任何國家或地區標準的中藥飲片或提取物，又或非臨床安全性試驗結果出現明顯毒性反應的中成藥註

冊申請，必須先進行 I、II 期臨床試驗。

10.7 合理設立中成藥臨床試驗的對照

10.7.1 根據具體的臨床試驗目的，同一個臨床試驗可以採用一個或多個類型的對照；

10.7.2 使用安慰劑對照應符合倫理學要求。安慰劑不應對人體健康產生危害及明顯不良反應。在特定情況下，安慰劑可採用已上市藥品。臨床試驗使用的安慰劑製備須提供以下資料：

10.7.2.1 安慰劑的批生產紀錄副本；

10.7.2.2 安慰劑的配方，包括配方組成成分的來源及執行標準；

10.7.2.3 安慰劑與試驗樣品的性味對比研究資料，說明安慰劑與試驗樣品在外觀、大小、色澤、重量、味道及氣味等方面的一致性情況。

10.7.3 陽性對照應選用有充分臨床研究證據，且當前臨床普遍使用的、與創新藥擬定臨床定位一致的療效較好的已上市藥品，可選擇已上市的中成藥或化學藥作為對照。

10.8 創新藥含有未被任何國家或地區主管當局制定的標準收載的可替代具標準的製劑處方中毒性中藥材或處於瀕危狀態中藥材的新中藥材代用品，倘新中藥材代用品與被替代中藥材的物質基礎基本一致的，可免藥效學研究資料，但須提供非臨床安全性評價研究資料，而臨床試驗可僅進行 I 期耐受性試驗和 III 期臨床試驗。倘新中藥材代用品與被替代中藥材的物質基礎不一致的，應進行藥理毒理學研究和 I、II、III 期臨床試驗。

10.8.1 新中藥材代用品臨床試驗要求

10.8.1.1 新的中藥材代用品臨床試驗時應評估其與被替代藥材之間的療效差異，首選被替代藥材的已上市單方製劑開展臨床對比研究；

10.8.1.2 沒有已上市單方製劑，可選擇以被替代藥材為君藥的已上市複方製劑為對照，用替代後的複方製劑與原複方製劑進行臨床對比研究；

10.8.1.3 如不符合第 10.8.1.1 點及第 10.8.1.2 點的情況，可選擇至少 2 個含有被替代藥材的已上市複方製劑為對照，用替代後的複方製劑與原複方製劑進行臨床對比研究；

10.8.1.4 倘未有含有被替代藥材的已上市複方製劑，可使用陽性對照或安慰劑對照開展臨床對比研究。

10.9 改良型新藥應提供充分依據說明改變給藥途徑的合理性和必要性，以及臨床應用方面的明顯優勢；臨床試驗應在充分評估給藥途徑改變對藥物成分吸收利用及對有效性、安全性影響的基礎上進行：

10.9.1 新給藥途徑的功能主治如與原給藥途徑者一致，至少應進行 III 期臨床試驗，一般應選擇原給藥途徑作為對照：

10.9.1.1 若中藥材基原、生產工藝（包括飲片炮製、提取、分離、純化等）及工藝參數、製劑處方等有較大改變，藥用物質基礎變化較大，或劑型改變對藥物的吸收利用影響較大的，或藥物安全性及療效可能降低的，應提供相關的 II、III 期臨床試驗資料。必要時進行 I 期臨床試驗。

10.9.2 新給藥途徑的功能主治與原給藥途徑者不一致的，臨床試驗按照創新藥要求。

11. 藥物監督管理局尚可因應實際需要，要求申請人在指定期限提交有助於審批申請的其他資料。

12. 臨床試驗申請卷宗資料可使用數碼化格式遞交。倘以數碼化格式遞交任何國

家或地區主管當局發出的證明文件，申請人須於取得預先許可前提供相關證明文件正本或其經認證的副本供藥物監督管理局核實。