



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）》《基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则（试行）》的通告（2022年第24号）

发布日期：20220429

为推动构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）》《基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则（试行）》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

- 附件：1.基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）
2.基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则（试行）

国家药监局药审中心
2022年4月29日

相关附件	
序号	附件名称
1	基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）.pdf
2	基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则（试行）.pdf

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）

2022 年 4 月

一、概述

中药复方制剂一般来源于中医临床实践，具有传统中医药理论的支持和指导，在总结个体用药经验的基础上，在临床实践当中逐步明确适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益，形成固定处方，研发制成适合群体用药的中药新药。

为了促进中药传承精华、守正创新，加快构建“中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系”（以下简称“三结合”审评证据体系），引导中药复方制剂基于中药的研发规律和特点开展新药研发，特制定本指导原则。

中医药理论是中药复方制剂在临床遣方用药的重要依据，主要体现组方对拟定功能主治的中医药理论的合理性解释，即“理法方药”的合理性，拟研发的中药复方制剂应当有中医药理论的支持。

人用经验包含了中药处方/制剂在临床用药过程中积累的对其适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益的认识和总结。获取人用经验的过程即为逐步探索明确中药复方制剂有效性、安全性以及临床获益的过程，也是中药复方制剂研发过程中的重要阶段，其研究可贯穿研发全过程。

临床试验应当结合上述中医药理论依据和人用经验的总结，对尚未明确的有效性、安全性问题开展研究，可根据需要采用不同的研发策略和灵活多样的试验设计。

中医药理论、人用经验和临床试验相结合形成支持中药复方制剂上市注册申请的证据体系。

中药复方制剂新药研发应当以患者为中心、以临床价值为导向、体现中医药的作用特点、发挥中医药的临床优势，以病证结合、专病专药或证候类中药等多种方式开展，明确患者的临床获益。

中药复方制剂来源不仅包括中医临床经验方、医疗机构制剂、古代经典名方化裁，还包括基于现代研究的科研方等，其研发具有多路径的特点。本指导原则侧重阐述人用经验的收集以及如何基于人用经验产生支持监管决策的证据，适用于基于人用经验的中药复方制剂新药临床研究。随着相关法规的更新和实践经验的积累，本指导原则也将随之更新与完善。

二、一般原则

1. 本指导原则所讨论的人用经验的信息是在具有中医药理论支持的固定的中药处方或中药复方制剂在临床实践过程中，处方药味（包括基原、药用部位、炮制等）及其用量、临床定位基本明确后，经较长时间和/或较大人群范围临床使用而积累形成的，包括处方来源（和演变）、关键药学资料、临床使用情况、临床实践数据、以及与其相关的其他临床研究数据等，用于支持中药复方制剂新药的研发决策或注

册申请。

2. 除已获批准的制剂（如医疗机构中药制剂）外，其制备工艺应当为能够反映中医临床实践实际情况的传统工艺。

3. 人用经验研究可贯穿中药复方制剂新药研发的全过程，尤其是基于古代经典名方、名老中医经验方、医疗机构制剂等具有人用经验的中药新药，可通过预先的研究设计，将中医临床诊疗实践过程中产生的信息进行合理利用，进一步说明其临床应用人群、疗效特点等，为研究者制定药物研发策略提供支撑，为制定非临床研究及临床研究方案提供参考。

4. 如人用经验满足数据治理与评估的相关要求，并具备对人用经验数据的合理与充分的分析以及正确的结果解释，可作为支持注册申请的证据。基于人用经验的中药复方制剂的新药研发，可通过人用经验初步确定临床获益、适用人群、用药剂量、疗效特点等，通常不需要开展非临床药效学研究。如需开展临床试验，应当根据处方特点及人用经验的支持情况合理设计后续临床试验，可采用随机对照的临床试验设计，也可采用实用临床试验（PCT）等真实世界研究设计方法。

5. 根据中药复方制剂不同的申报类别和人用经验情况，可选择不同的中药新药研发路径。在实际应用过程中，申请人可根据具体品种情况，与药审中心进行沟通交流。

三、适用范围

本指导原则适用于基于人用经验的中药复方制剂的新药临床研究，如 1.1 类中药复方制剂、3.2 类其他来源于古代经典名方的中药复方制剂等。

四、人用经验信息

（一）处方来源与演变

中药复方制剂的处方来源与演变包括处方的来源、所依据的中医药理论基础，处方药味药量、剂型、功能主治范围、适用人群、用法用量、疗程、是否含有毒性药味或含有中药配伍禁忌等信息。如果处方是基于古代经典名方加减化裁的，还应当提供相应的变化及其依据。更具体的内容和要求参见《中药新药复方制剂中医药理论申报资料撰写指导原则（试行）》。

（二）关键药学资料

包括但不限于：处方药味（包括基原、药用部位、炮制等）、剂型和制备工艺及其变更演变（如果有）情况，具体要求参见相关指导原则。

（三）临床使用情况

中药复方制剂从原始方剂到申报制剂的整个临床使用及其演变（如果有）情况，包括临床使用的医疗机构（名称、等级、地域）、起始年月、科室、主要人群、人数剂次、不良

反应情况等。如果存在临床使用中断情况，应当说明其原因。

（四）临床实践数据

临床实践的原始数据主要来源于医院信息系统及病案库等原始记录数据，包括结构化和非结构化数据，数字化或非数字化的病历记录。临床实践的数据还可以来源于既往开展的临床研究。

1.病历记录数据

病历记录数据是最主要的临床实践数据来源。目前的病历记录绝大多数使用的是电子病历，但也有可能是纸质病历记录形式。无论何种形式，都需要经过数据治理才能达到后续分析的要求，并符合注册申报的递交标准。

一般而言，门诊和急诊病历记录的信息量较少，院外数据缺失较多，特别是临床结局变量，直接影响到个体病例纵向数据的完整性，此类数据用于临床研究应当非常慎重。因此，应当通过信息化手段加强门诊和急诊病历记录的完整性，提升数据质量，从而支持中药的临床研发。

2.临床研究数据

对于既往针对中药复方制剂开展的临床研究，无论是前瞻性或回顾性观察性研究，还是随机对照临床试验，其数据质量通常优于医疗实践中的病历记录。针对同一中药复方制剂开展的临床研究可能有多项，而且研究类型也可能有多种，

例如有回顾性研究也有前瞻性研究，有观察性研究也有干预性研究等。如果这些研究没有执行统一的数据标准，或所采用的标准不符合注册研究的要求，需要先对来源于这些研究的数据进行统一和规范的治理，才可能适用于后续的以注册上市为目的的数据分析。此外，这些研究数据应当可溯源到原始的病历记录，或可溯源到所开展项目独立收集并录入的源数据库。

对来源于同一固定的中药处方或中药复方制剂开展的多项临床研究的数据，如需合并分析（如 meta 分析），鼓励该分析基于各项临床研究的个体层面数据，而非从研究报告摘录的汇总统计量。

五、基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发策略

遵循“三结合”审评证据体系，在有充分的中医药理论的前提下，人用经验可用于支持中药复方制剂新药的研发决策或注册申请。基于人用经验的临床研发策略如图 1 所示。

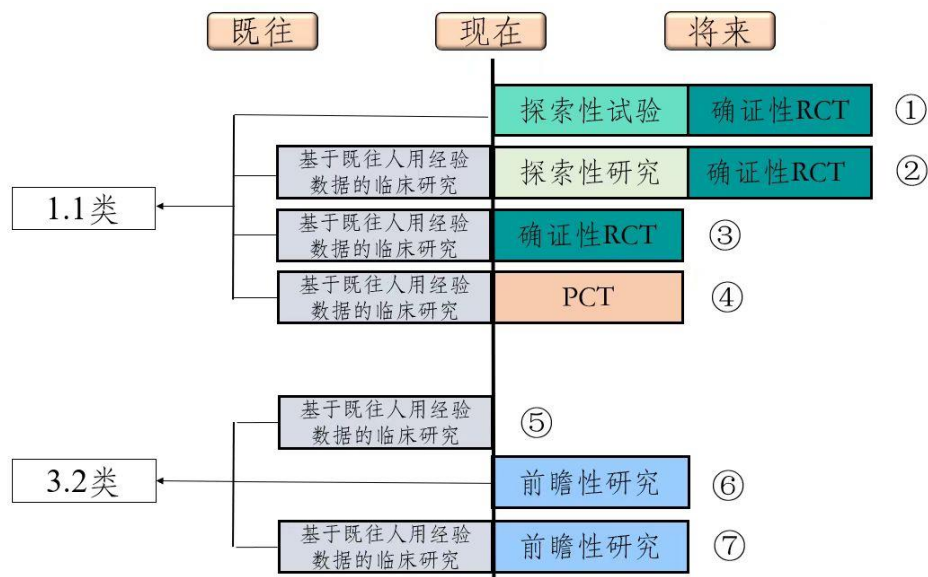


图 1 基于人用经验的中药复方制剂临床研发策略示意图*

* “现在”的分界点：路径①和③为获得临床试验许可的时间；路径②和④为获得临床研究许可的时间，或与监管机构沟通交流达成共识后的时间；路径⑤为提出上市申请的时间；路径⑥和⑦为与监管机构沟通交流达成共识后的时间。

根据研究数据获取的时间，本指导原则将研究分为基于既往人用经验数据的临床研究和前瞻性研究两类。既往的人用经验数据，可以是来自病历记录的原始数据，也可以是来自以前开展的临床研究数据，这些研究可能是回顾性或前瞻性观察性研究，或回顾前瞻性观察性研究，还可能是随机对照临床试验(RCT)或实用临床试验(PCT)。对于既往数据，无论是病历记录的原始数据，还是开展不同临床研究所获得的数据，都应当经过统一的数据治理使其满足分析的要求。前瞻收集的数据均来自前瞻性研究，包括随机对照临床试验、实用临床试验和前瞻性观察性临床研究。

既往获得的数据和前瞻收集的数据以“现在”为分界点

区分，根据申报的类别不同，“现在”可能是提出上市申请的时间，或临床研究（包括临床试验和真实世界研究）许可的时间，或与监管机构沟通交流达成共识后的时间（见图 1 注释）。

基于人用经验获得的证据支持新药上市大致分为直接支持上市和为后续临床研究奠定基础两种情况。

1. 基于人用经验获得的证据支持注册

对于既往获得的人用经验数据，通过良好的研究设计、规范的数据治理和充分合理的统计分析，如果在拟定的功能主治范围及用法用量内，分析结果能够提供充分的有效性和安全性证据，可与药品监管机构沟通后，直接作为支持产品上市注册的关键性证据，如图 1 中 3.2 类其他来源于古代经典名方的中药复方制剂的研发路径⑤。

2. 基于人用经验进一步开展临床研究

如果上述基于人用经验的研究结果对药物的有效性和安全性支持证据尚不充分，不能完整准确地回答支持上市的科学问题，则需要进一步开展临床研究，以获取更充分的临床证据支持新药上市。

如果将人用经验用于支持后续的临床研究设计，可以通过对人用经验数据的分析，为研究设计确定一些关键要素提供依据，如适用人群和功能主治范围、药物的用法用量、主

要终点、观察期和随访节点、样本量估计所需的具体参数或效应量参数等。不仅如此，如果人用经验数据质量较好，并有一定的数量，其分析结果可与后续的临床研究结果同时作为监管决策的证据。

后续开展的临床研究采用的研究类型，应当根据项目的具体情况而定。如具有高质量人用经验数据，且研究结果积极或显示较明确的积极趋势，则后续可以直接开展确证性随机对照临床试验，或实用临床试验；否则，后续仍需先开展探索性临床研究，这种探索性研究可以是干预性的，也可以是观察性的，再在此基础上评估是否进一步开展确证性临床试验。

需要指出，如果没有前期基于人用经验的研究基础，中药复方制剂的临床研发仍然要遵循常规路径。

以下根据申报类别分别阐述不同的研发路径。需要强调，图 1 所示的研发路径并不代表所有可能的研发路径，申请人可以根据品种情况选择适宜的路径，也可以就研发策略与监管机构充分沟通交流。

（一）1.1 类中药复方制剂

路径①~④主要针对 1.1 类中药复方制剂。

路径①：无任何人用经验基础，遵循常规临床试验路径，即按照探索性试验和确证性随机对照试验的顺序开展临床

研究。

路径②：基于既往人用经验数据的临床研究所获得的证据较弱，但可以为后续临床研究设计提供依据，后续临床研究需先行探索性研究（可以是干预性的，也可以是观察性的），再行确证性 RCT。

路径③：具有高质量人用经验数据，且研究结果积极或显示较明确的积极趋势，后续可以直接开展确证性 RCT。

路径④：具有高质量人用经验数据，且研究结果积极或显示较明确的积极趋势，后续可以直接开展确证性 PCT。

（二）3.2 类其他来源于古代经典名方的中药复方制剂

路径⑤~⑦主要针对 3.2 类其他来源于古代经典名方的中药复方制剂。

路径⑤：基于既往人用经验数据的临床研究所获得的证据支持注册。

路径⑥：根据前瞻性研究所获得的证据支持注册。前瞻性研究可以是干预性的，也可以是观察性的。

路径⑦：基于既往人用经验数据的临床研究所获得的证据尚不充分，需要通过前瞻性研究增加证据强度支持注册。

六、人用经验临床实践数据的治理与评估

基于人用经验的中药临床研发，其临床数据通常是既往获得的，无论其源于病历记录，还是源于之前开展的相关临

床研究。由于这类数据往往存在不完整、数据的标准/模型和描述方法不统一等问题，难以直接成为满足研究目的的分析数据，必须经过规范的治理过程，使其满足产生临床证据所需的要求，并符合数据的递交标准。

（一）数据治理

既往临床数据的治理主要包括但不限于：数据安全性（脱敏）处理、数据提取（含多个数据源）、数据清洗（逻辑核查及异常数据和缺失数据的处理等）、数据转化（数据标准、通用数据模型、归一化、自然语言处理、医学编码、衍生变量计算等）、数据传输和存储、数据质量控制等环节。

（二）数据质量评估

既往临床数据的质量评估一般分为两个步骤。首先初步评价源数据是否满足基本分析要求，主要评估数据的使用是否符合伦理审查法规要求和数据安全与隐私保护要求、数据是否可及、关键变量（如结局变量、暴露/干预变量、人口学变量和重要的协变量等）的完整性，以及能否保证经治理后有足够的样本量。其次评估经治理数据的适用性，主要从相关性和可靠性两方面进行评价。相关性重点关注关键变量的覆盖度、暴露/干预和临床结局定义的准确性、目标人群的代表性和多源异构数据的融合性；可靠性主要包括数据的完整性、准确性、透明性、质量控制和质量保证等几个方面。

数据治理和质量评估的详细要求可参阅《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》等，有关数据递交标准可参阅《药物临床试验数据递交指导原则（试行）》等。

七、基于人用经验的临床研究设计

如第五部分“基于人用经验的中药复方制剂新药临床研究策略”所述，分为基于既往人用经验数据的临床研究设计和基于前瞻收集临床数据的前瞻性研究设计。

（一）基于既往人用经验数据的临床研究设计

1.研究目的

应当明确研究目的，围绕目标人群、治疗或暴露以及效应指标，阐述临床研究所要回答的科学问题。除了主要目的外，也可以设定次要目的和探索性目的。

2.目标人群和临床定位

临床研究的目标人群和临床定位应当符合中医药理论和中医药诊疗实际，并与研究目的相一致。入排标准的设定视研究目的而定，如果希望药物有更广的适应人群，可适当放宽入排标准；如果更关注的是研究结论的确证性，入排标准可相对严格。研究人群所依据的诊断标准（如果有）应当给予详细描述，或明确出处。应当充分考虑中药的疗效特点和优势进行临床定位，明确其功能主治范围。

3.对照的选择

基于人用经验的临床研究通常选择阳性对照或标准治疗对照，应当关注研究中药与对照药物功能主治的可比性，如果选择阳性对照，应当是目前临床实践中公认的、疗效明确的治疗方法或治疗策略。如果既往开展了严格规范的以安慰剂为对照的随机临床试验，也可用于支持监管决策的证据。

4. 结局变量及其他研究变量的确定

结局变量（指标）通常分主要终点和次要终点，主要终点的确定是研究设计的核心问题，应当与其临床定位相对应，采用公认的结局指标或其替代指标，包括对疾病痊愈或进展延缓、病情或症状改善等。同时，应当重视患者关注的临床结局评估（Clinical Outcome Assessment, COA）指标的使用，如患者报告结局（Patient-Reported Outcome, PRO）等，具体内容可参考《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则》等。

应当尽可能地收集与研究直接或间接相关的变量（指标），除研究变量（指标）外，至少还应当包括：治疗/暴露组别、人口学资料、病史、治疗方案（剂型、用法用量、疗程等）、合并治疗、各类检查、各个变量采集的时间点等，并在上述变量基础上定义对临床结局可能产生影响的重要基线变量。

5. 数据来源与治理计划

应当初步拟定数据来源，详细制定数据治理计划，如果数据治理计划内容较多，也可以方案的附件形式呈现。

6.统计分析计划

应当详细制定统计分析计划，如果统计分析计划内容较多，也可以方案的附件形式呈现，但必须与方案同步确定。分析计划应当重点阐述主要分析的统计假设和分析模型。

样本量估计由于涉及因果推断，需要考虑主要分析模型中协变量的个数及其与治疗/暴露因素的关联性，同时还要考虑经数据治理后的可用数据的比例。原则上，鼓励在满足研究所需的最低样本量的基础上，按照入排标准，尽可能地纳入所有满足条件的病例。如果不是纳入全部病例，则应当明确纳入病例的规则，并说明理由，如对全部病例进行随机抽样，或选取最近一段时期的病例，以避免选择性偏倚。

7.偏倚控制

应当充分考虑各种偏倚对研究结果可能造成的影响，并提出应对措施。对此，需要重点考虑数据选择偏倚、混杂偏倚和结果驱动偏倚等，其应对措施可体现于数据治理计划和统计分析计划，以及实施过程中相应的方案重大调整计划。

如果基于人用经验的研究只是为后续的临床研究设计提供依据，其研究设计只要能够达到探索的目的即可。

（二）前瞻性临床研究设计

如果基于既往人用经验的研究结果不足以支持中药新药上市，则需要进一步开展前瞻性临床研究，以形成充分的临床证据支持申请上市。对此，前期的研究结果可以为后续的研究设计提供依据（见前述第五部分“基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发策略”）。

后续开展的临床研究原则上应当为干预性前瞻性研究，如随机对照临床试验、实用临床试验，或特殊情形的单臂试验。

关于随机对照临床试验，可参照国际和国内相关指导原则。

关于实用临床试验，其与随机对照临床试验主要不同之处在于接近真实医疗实践的程度。在设计上，实用临床试验应当尽可能地接近真实医疗实践，采用较宽泛的入排标准以使研究人群更具代表性；其干预可以是标准的，也可以是根据诊疗常规实施的；一般应当选择阳性对照或标准治疗对照，不鼓励采用安慰剂对照；尽可能采用随机设计，若实施困难也可以采用非随机设计；尽可能采用盲法，但也接受基于实操因素考虑采用的开放设计。另外，实用临床试验的效应评价通常不局限于临床有效性(efficacy)，而更注重能够体现中药治疗特色的整体效果(effectiveness)，例如生存质量的改善等；其主分析应当尽可能地控制潜在混杂因素的影响，特别

是非随机设计；还需充分考虑各种偏倚的影响和控制等。

关于单臂试验，多用于罕见病和危重疾病，应当重点考虑试验组与外部对照的可比性，以及偏倚（如选择偏倚、幸存者偏倚等）的控制。外部对照可以是历史对照，也可以是平行对照，鼓励采用平行外部对照。如果采用目标值对照，目标值的确定应当有充分依据。

八、基于人用经验的临床研究评价

（一）有效性评价

中药的有效性评价应当能反映其临床应用的特点，体现中药疗效的特色。鼓励针对中药治疗的优势病种和临床定位，研发和制定可以反映中药临床疗效的、具有临床价值的疗效评价指标、评价工具和评价方法。若采用新工具、新方法评价疗效，应当提供其合理性、科学性依据，并说明其所反映的临床意义和临床获益。

1.人用经验信息的充分性与临床数据的适用性

人用经验信息应当至少包含处方的来源和演变（如果有）、所依据的中医药理论、临床定位、剂型和制备工艺及其变更（如果有）、以及临床数据。如果有与其相关的其他临床和/或非临床数据，也尽可能提供，如外部对照数据，基础研究数据等。

临床数据的适用性评估应当满足相关性和可靠性要求，

确保数据可追溯（参见《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》）。

2. 临床研究方案合理性、完整性与执行的一致性

临床研究方案应当科学合理，内容完整，具有可操作性，且需要在研究开始前拟定。临床研究方案除了要考虑一般设计原则，还应当详尽阐述偏倚的控制方法和措施、数据治理计划及统计分析计划。如果数据治理计划和统计分析计划不便在方案中详细展开，可作为方案的附件呈现，但必须与方案同步。为保证研究的透明性，研究方案应当事先在临床研究注册平台进行登记，如方案出现重大调整，也应当在注册系统上及时更新。

在研究的实施过程中，应当与方案保持一致。如果执行过程需要调整数据治理计划而使目标分析人群的性质或数量有较大变动，或需要调整主要分析计划，均属于方案重大调整，需要重新经过伦理审查，并与监管部门沟通达成一致。这些也是保证研究透明性的必要措施。

3. 研究报告的整体性、正确性与充分性

研究报告应当具有整体性、正确性与充分性。除主报告之外，鼓励提供其他相关的独立研究报告。研究报告应当体现评价研究设计、研究的质量控制是否严格、研究过程（包括数据获取和数据治理过程、数据治理计划和统计分析计划

的变更)是否透明、不同假设下的分析结果是否稳健,数据分析方法以及分析结果的解释是否恰当等。

(二) 安全性评价

安全性评价所涉及的人用经验信息的充分性和数据适用性,以及研究方案的合理性与执行的一致性,与有效性评价类似。应当详尽报告中药复方制剂临床使用中出现的不良反应和严重不良事件,并进行相关分析。

对风险信号的识别,应当关注处方中是否含毒性或已知毒性成份的药味,或根据中医药理论提示可能存在协同增加毒性的配伍。若非临床研究中出现了相关的毒性反应,应当根据毒性反应的特点(包括靶器官、出现时间、剂量相关性、是否可逆、是否存在种属差异等),以及人体是否存在敏感的监测指标等,结合人用经验中的安全性情况,对适用人群承受该风险的能力进行评估,为制订相关风险控制措施提供依据,以充分保障受试者/患者的安全。

(三) 获益-风险评估

综合评估临床研究的结果是否能够回答该产品作为药品上市的科学问题,包括但不限于:①明确的功能主治范围及符合功能主治特点的适用人群特征,如年龄、疾病严重程度、证候特点、存在使用风险的亚组人群等;②明确的、符合临床实际的用药方法,包括剂量、疗程等;③明确的临床

应用优势；④能够为患者带来明确的临床获益，且获益大于风险。

九、与监管机构的沟通

为保证研究结论的可靠性，周密严谨的研究设计、项目实施过程中良好的质量控制（特别是数据质量控制）、正确的统计分析和合理的结果解释是非常必要的。鼓励申请人在研发的关键时点与监管机构沟通交流，详细内容可参照《基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则》。

参考文献

1. 中共中央国务院. 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见. 2019.10.20
2. 国家药品监督管理局. 国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见. 2020.12.21
3. 国务院办公厅. 关于加快中医药特色发展的若干政策措施. 2021.02.09
4. 国务院办公厅. 国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见. 2021.04.27
5. 国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）. 2020.01.03
6. 国家药品监督管理局. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）. 2021.04.13
7. 国家药品监督管理局. 中药注册分类及申报资料要求. 2020.09.27
8. 国家药品监督管理局. 中药新药复方制剂中医药理论申报资料撰写指导原则（试行）. 2021.10.15
9. 国家药品监督管理局. 药物临床试验数据递交指导原则（试行）. 2020.07.20
10. 国家药品监督管理局. 患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则（征求意见稿）. 2021.09
11. ICH. ICH E1: 人群暴露程度：评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性. 1994.10

词汇表

观察性研究 (Observational Study): 根据特定研究问题, 不施加主动干预的、以自然人群或临床人群为对象的、探索暴露/治疗与结局因果关系的研究。

回顾性观察性研究 (Retrospective Observational Study): 在研究开始时确定目标人群, 并根据历史数据 (研究开始前生成的数据) 开展的观察性研究。

回顾前瞻性观察性研究 (Retrospective and Prospective Observational Study): 在研究开始时确定目标人群, 在研究开始前确定将要收集的暴露/治疗和结果数据, 并据此根据历史数据 (研究开始前生成的数据) 和前瞻性收集的数据开展的观察性研究。

临床试验 (Clinical Trial): 属于干预性临床研究, 是将一种或多种干预 (可能包括安慰剂或其他对照) 前瞻性地分配给人类受试者, 以评估这些干预对健康相关的生物学或行为结局的影响。

前瞻性观察性研究 (Prospective Observational Study): 在研究开始时确定目标人群, 并在研究开始前确定将要收集的暴露/治疗和结果数据的观察性研究。

实用临床试验 (Pragmatic Clinical Trial, PCT): 又称实操/实效临床试验, 指尽可能接近临床真实世界环境的临床试验, 是介于 RCT 和观察性研究之间的一种研究类型。

数据治理 (Data Curation): 指针对特定临床研究问题,

为适用于统计分析而对原始数据所进行的治理，其内容至少包括数据采集（可包含多个数据源）、数据安全性处理、数据清洗（逻辑判断及异常数据处理、数据完整性处理等）、数据导入和结构化（通用数据模型、归一化、自然语言处理、医学编码、衍生点位等）、数据传输等若干环节。

真实世界数据（Real-World Data, RWD）：来源于日常所收集的各种与患者健康状况和/或诊疗及保健有关的数据。并非所有的真实世界数据经分析后都能成为真实世界证据，只有满足适用性的真实世界数据才有可能产生真实世界证据。

基于“三结合”注册审评证据体系下的 沟通交流指导原则（试行）

2022 年 4 月

一、概述

中药复方制剂一般来源于中医临床实践，具有传统中医药理论的支持和指导，在总结个体用药经验的基础上，在临床实践当中逐步明确适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益，形成固定处方，研发制成适合群体用药的中药新药。

2019年10月印发的《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》提出了“构建中医药理论、人用经验、临床试验相结合的中药注册审评证据体系”（以下简称“三结合”审评证据体系）的要求。基于中药研发规律，2020年9月发布的《中药注册分类及申报资料要求》已对中药注册分类进行调整，重点优化了体现中药特点的中药复方制剂的注册申报路径，丰富了古代经典名方中药复方制剂范围，以切实促进传承精华、守正创新。

本指导原则在《药品注册管理办法》《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》（以下简称《沟通交流管理办法》）基础上，明确了在“三结合”审评证据体系下研发的中药新药，不同注册分类临床方面沟通交流的关键节点、会议资料要求以及关注点，不涉及具体的审评技术要求。本指导原则适用于在“三结合”审评证据体系研发的中药复方制剂提出临床专业沟通交流申请。如同时涉及药学及药理毒理方面内容，可按照《中药新药研究过程中沟通交流会的药学资料要求（试

行)》及其他指导原则要求一并提出沟通交流申请。

本指导原则中所涉及的沟通交流情形，除《沟通交流管理办法》明确规定的新药临床试验申请前会议（Pre-IND）、药物Ⅱ期临床试验结束/Ⅲ期临床试验启动前会议（End of Phase II）、新药上市许可申请前会议（Pre-NDA）按照《沟通交流管理办法》中的Ⅱ类会议提出沟通交流申请外，其他情形可按照《沟通交流管理办法》中的Ⅲ类会议提出。对于涉及药品加快上市注册程序、重大公共卫生事件以及审评过程中沟通交流（专业审评问询函、发补通知、异议解决）等情形的品种，以及按照其他审评证据体系研发的中药新药，应按照相应的程序提出沟通交流。

目前，“三结合”审评证据体系仍在构建和探索中，通过沟通交流，监管机构将与申请人共同推进按照“三结合”审评证据体系研发的中药复方制剂的上市进程。随着审评实践经验的积累和相关法规的更新，本指导原则也将随之更新与完善。

二、“三结合”审评证据体系下中药新药沟通交流的关注点

（一）“1.1 中药复方制剂”沟通交流关注点

1.1 类中药的注册申请，依据研发不同阶段，临床方面需要提供中医药理论、人用经验、临床试验等方面的申报资料。

在 1.1 类中药研发各关键阶段，申请人应基于所研发品种的中医药治疗优势和特点，紧扣临床定位，持续动态评估已有研究资料对拟定功能主治、有效性和安全性的支持情况，能够回答哪些药物上市必须回答的临床问题，对注册申请事项的支持程度，并根据品种特点合理规划研发路径。

1.中医药理论

申请人应按照《中药新药复方制剂中医药理论申报资料撰写指导原则（试行）》提交会议资料。

如拟定的中医证型、治则治法与传统中医药理论认识以及当前诊疗实际存在差异，在会议资料中，建议重点就理法方药一致性、与传统认识存在的差异及其合理性作出说明。

民族药品种的研制应符合民族医药理论，鼓励申请人在正式申报前提出沟通交流，建议结合民族地区的使用情况，针对民族医药理论支持情况、临床定位合理性等问题进行讨论。为充分发挥民族医药专家在审评中的作用，建议邀请民族医药专家共同参加沟通交流会议；或在提出会议申请前，就拟沟通交流问题征求民族医学专家意见。

有关中医药理论的沟通交流，建议在关键研发阶段（II 类会议），与其他拟沟通交流问题一并提出申请。

2.人用经验

获取人用经验的过程即为逐步探索明确中药复方制剂

有效性、安全性特点以及临床价值的过程，其研究可以贯穿药物研发的始终。申请人可按照以下两个阶段提出沟通交流申请：

（1）人用经验研究方案的沟通

如处方组成符合中医药理论，鼓励在早期研发阶段获取人用经验数据。申请人可针对人用经验研究方案的设计与药审中心进行沟通交流。鼓励采用真实世界研究（RWS），或应用以患者为中心的药物治疗（PFDD）、患者报告结局（PRO）等能够体现中医药特点的新工具、新方法。

会议资料方面，应提供拟获取人用经验的研究方案，明确研究类型，并针对目标人群基本特征、样本量、对照的选择、主要有效性指标确定的依据、采集数据的范围、采集方法及标准、数据来源、数据治理或数据管理计划、质量控制措施和统计分析方法等方案设计关键环节的确定依据进行说明。同时，建议对拟申报品种处方、工艺演变情况进行梳理，并评估与拟申报品种处方、工艺之间的相关性。

（2）人用经验数据的沟通

已获得人用经验的，申请人应针对已有中医药理论和人用经验数据对注册申请事项的支持程度进行评估，包括样本量、适用人群特征（年龄、性别、中医证候、疾病种类及严重程度、病程、需排除的禁忌等风险人群）、功能主治和临床

定位、用法用量（单独使用/联合用药、疗程、用药剂量、用药频次）、有效性结果（主要疗效指标或主要结局终点、观察期和随访节点、临床获益情况）、安全性结果（暴露时间，安全性事件发生的性质、情况和频次）等方面。

如申请人评估认为已有研究资料可以回答上述所有临床问题，会议资料方面应提供获取人用经验的研究方案、数据治理或数据管理计划书、数据统计分析方案、总结报告、支持注册申请事项的评估等资料。

如现有数据尚不能回答上述所有临床问题，则可提交人用经验研究资料，并针对后续获取人用经验的研究方案或临床试验设计关键问题进行沟通交流，会议资料应一并提供后续研发计划、研究方案等。

对于人用经验数据的沟通交流，建议在关键研发阶段（Ⅱ类会议），与其他拟沟通交流问题一并提出申请。

3. 临床试验

Pre-IND 会议： 申请人应结合中医药理论、人用经验，初步评估现有研究结果已经回答了哪些临床问题，后续还需要针对哪些问题开展临床试验，并提供临床试验方案。

应重点关注临床定位的合理性和科学性。临床定位应能够体现中医药治疗优势和特点，清晰明确，需要考虑目前临床需求和拟解决的临床问题。

EOPII 会议： 申请人应综合评估中医药理论、人用经验以及已完成临床试验结果，评估现有研究结果已经回答了哪些临床问题，后续还需要针对哪些问题继续进行人用经验研究或开展临床试验。

Pre-NDA 会议： 申请人应综合评估中医药理论、人用经验以及临床试验结果，评估现有数据是否满足药品上市有效性和安全性的要求，说明能够充分回答哪些临床问题，评估所选适用人群的风险/获益情况以及临床应用后可能存在的主要安全性风险等。

以上“1.1 中药复方制剂”的沟通交流申请，应针对拟沟通的技术问题提交充分的研究资料，对于 Pre-IND 和 Pre-NDA 会议，原则上资料应包括拟用于正式申报的全套资料，并按照《中药注册分类及申报资料要求》整理。

（二）“3.1 按古代经典名方目录管理的中药复方制剂”沟通交流关注点

3.1 类中药的上市许可申请，临床方面需要提供药品说明书、起草说明及依据。

国家中医药管理局、国家药品监督管理局已发布的《古代经典名方关键信息表》中，明确了部分古代经典名方出处、处方、制法及用法、功能主治、用法用量、折算剂量等关键信息，但未包括说明书【方解】【历代医评】内容以及【不良

反应】【禁忌】【注意事项】等安全性信息，且提出了折算剂量可能与日服用量不一致等情况。

因此，在以上内容尚未形成共识，或申请人拟定说明书内容与已上市同品种说明书内容（如有）存在差异的情况下，鼓励围绕说明书起草的关键信息及其依据进行沟通交流。

按照相关规定，3 类中药由古代经典名方中药复方制剂专家审评委员会进行技术审评并出具技术审评意见。对于 3.1 类中药的沟通交流，申请人应按照《古代经典名方中药复方制剂说明书撰写指导原则（试行）》要求，提交《3.1 类中药沟通交流会议资料》（附件 1），包括说明书样稿、起草说明及依据，为正式递交上市许可申请的申报资料能够满足专家审评需要作准备。

建议重点关注确定用法用量（用药方法、剂量、用药频次等）的具体依据，拟定说明书项目与已上市同品种说明书（如有）或已发布《古代经典名方关键信息表》不一致的具体考虑，安全性信息的起草是否具有中医药理论、既往临床实践或文献报道、非临床安全性评价等方面依据。

（三）“3.2 其他来源于古代经典名方的中药复方制剂”沟通交流关注点

对于递交上市许可申请前的沟通交流，申请人应按照《中药注册分类及申报资料要求》以及相关指导原则要求，

提交全套申报资料，为申报资料能够满足专家审评需要作准备。

如拟在早期研发阶段，针对人用经验方案进行沟通，可参照“1.1 中药复方制剂”有关人用经验的会议资料要求、关注点，提出沟通交流申请。

（四）其他分类和注册情形

改良型新药（如增加功能主治）、已上市中药变更（如变更适用人群范围、变更用法用量等）、临床试验期间变更等情形的中药新药，可根据拟申报品种情况，参照本指导原则有关“1.1 中药复方制剂”沟通交流的会议资料要求、关注点，提出沟通交流申请。

三、需要关注的其他问题

对于在“三结合”审评证据体系下研发的中药新药复方制剂，沟通交流旨在讨论研发过程中的关键技术问题，确定符合拟申报品种特点的研发路径，而非替代申请人对品种研发策略作出评估，或针对品种的有效性和安全性进行全面技术审评。

拟沟通问题应具体、明确、有针对性。会议资料应以拟沟通交流的技术问题为导向，简要阐述提出问题的背景、目的、提出倾向性意见及相应的支持性依据等。一般情况下，申请人提供的沟通交流用幻灯片（PPT）内容应全面体现拟

沟通问题和相应依据，以提高沟通交流工作效率。

视沟通交流目的和专业需求，申请人可邀请中医药理论、方剂学、临床医学、统计学以及中药学、非临床研究等领域专家参加沟通交流会议。

沟通交流形式的确定取决于如何更好地解决拟沟通交流问题，如申请人的问题可以通过书面反馈意见的形式解决，则不再召开面对面/视频/电话等形式的沟通交流会议。

四、参考文献

1.中共中央 国务院. 中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见. 2019.10.20

2.国家药品监督管理局.中药注册分类及申报资料要求.2020.09.27

3.国家药品监督管理局.药品注册管理办法.2020.03.30

4.国家药品监督管理局药品审评中心.药物研发与技术审评沟通交流管理办法.2020.12.10

5.国家药品监督管理局药品审评中心.中药新药研究过程中沟通交流会的药学资料要求（试行）.2020.11.10

6.国家药品监督管理局药品审评中心.中药新药复方制剂中医药理论申报资料撰写指导原则（试行）.2021.10.15.

7.国家药品监督管理局药品审评中心.古代经典名方中药复方制剂说明书撰写指导原则（试行）.2021.10.15.

8.国家中医药管理局.古代经典名方关键信息表（7 首方剂）.2020.10.15.

9.国家药品监督管理局.真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）.2020.01.03

10.国家药品监督管理局药品审评中心.用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）.2021.04.13

附件 1

3.1 类中药沟通交流会议资料

一、药品说明书

二、药品说明书起草说明及依据

1.《古代经典名方关键信息表》中的考证信息

2.每味药日服饮片量、用法用量的撰写依据

应与《古代经典名方关键信息表》一致，如已发布《古代经典名方关键信息表》中日服饮片量、用法用量未明确，应提交以下资料：

（1）古代度量衡与现代对应关系，估量单位折算方法等的说明。

（2）古籍或文献资料中处方药味日服饮片量的演变情况，应当依据原文中相关内容，通过文字或表格（见下表）简述处方变化情况、使用情况及出处，并附证明性材料，包括古籍（封面、所涉及的目录、正文内容）、国家规划教材中每味药日服饮片量以及相关文献等资料。

处方变化情况表

处方	变化情况				变化出处
	药味、炮制及药量	功能主治和/或适用人群	用法用量	疗程	
处方 1					
处方 2					
...					

此外，应说明处方药味基原和炮制情况。

3.方解的撰写依据

可参考已上市 3.1 类中药产品说明书【方解】制定。尚无已上市 3.1 类中药的，应说明参考制定的出处，如古籍或国家规划教材，鼓励提供相关原文资料。

4.历代医评的撰写依据

系统梳理该处方在历代医家记载的对方剂的认识和临床使用情况，如历代医籍中记录的有关临床用药心得、医案等，整理总结现代学者对方方的研究应用情况，提供对历代医评考证的总结资料，应当依据原文中相关内容，通过文字或表格简述各朝代医家述评，并附证明性材料，包括古籍（封面、所涉及的目录、正文资料）、国家规划教材中功能主治表述以及相关文献等资料。

5.古籍、既往临床实践和文献报道中发现的不良反应、禁忌和注意事项相关的安全性信息的总结和相关原文信息等资料。如涉及现代药理毒理研究或临床应用发现有安全性风险的药味，应当一并列出。

附件 2

中药临床方面沟通交流会议类型

注册分类	拟沟通交流的技术问题	会议类型
1.1 中药复方制剂	拟开展/已开展临床试验，可在研发关键节点，针对中医药理论、人用经验数据及其他技术问题进行沟通交流。	II 类： • Pre-IND 会议 • EOPII 会议 • Pre-NDA 会议
	尚未计划开展临床试验，拟针对人用经验研究方案进行沟通交流。	III 类
3.1 按古代经典名方目录管理的中药复方制剂	说明书起草的关键信息及其依据。	II 类： Pre-NDA 会议
3.2 其他来源于古代经典名方的中药复方制剂	拟针对人用经验研究方案进行沟通交流。	III 类
	递交上市许可申请前进行沟通交流。	II 类： Pre-NDA 会议
其他分类和注册情形： - 改良型新药（如增加功能主治） - 已上市中药变更（如变更适用人群范围变更用法用量等） - 临床试验期间变更 - 其他分类的中药新药	参照“1.1 中药复方制剂”	

注：上表仅列出了中药临床方面沟通交流的一般常见情形，申请人应视品种研发实际情况，参照确定沟通交流申请的会议类型。