

1 中药复方制剂新药研发人用经验信息收集整理

2 技术指导原则

3 (征求意见稿)

4 一、概述

5 《中药注册管理专门规定》、《中药注册分类及申报资料
6 要求》和《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导
7 原则（试行）》阐释了“中医药理论、人用经验和临床试验相
8 结合的中药注册审评证据体系”（以下简称“三结合”中药注册
9 审评证据体系）的内涵，开辟了符合中医药特点的研发新路
10 径，明确了用于支持研发和监管决策的“人用经验”相关定义，
11 即“人用经验的信息是在具有中医药理论支持的固定的中药
12 处方或中药复方制剂在临床实践过程中，处方药味（包括基
13 原、药用部位、炮制等）及其用量、临床定位基本明确后，
14 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
15 处方来源（和演变）、关键药学资料、临床使用情况、临床实
16 践数据、以及与其相关的其他临床研究数据等，用于支持中
17 药复方制剂新药的研发决策或注册申请”。

18 “三结合”中药注册审评证据体系下，在中医药理论指
19 导下形成的临床经验方或医疗机构制剂，遣方用药的合理性，
20 提供了中医药理论支持其有效性的证据；在临床实践过程中
21 通过积累人用经验，逐步探索、挖掘中药复方制剂有效性、
22 安全性以及临床获益，是处方、工艺逐渐形成、固定的过程，

23 积累了对其临床定位、适用人群、用药剂量、疗效特点和临
24 床获益的认识和总结，进一步聚焦处方用药特点和临床获益。
25 在中医药理论和人用经验的基础上，通过开展必要的临床试
26 验验证其临床价值，中医药理论、人用经验和必要的临床试
27 验三者相结合共同回答药品注册上市所需回答的科学问题，
28 形成了支持其注册上市的证据。

29 人用经验收集整理应以临床价值为导向，贯穿中药新药
30 研发的全过程。如何产生高质量的人用经验信息和怎样收集
31 和整理已有的人用经验信息，对于合理利用人用经验信息来
32 产生可靠的临床证据以支持后续研发决策或注册申请至关
33 重要。

34 目前，“三结合”中药注册审评证据体系作为新的监管路
35 径正处于实践和不断完善的过程中，对于如何正确理解“人用
36 经验”、科学评估人用经验信息的适用性、充分收集和整理人
37 用经验等方面还需要更贴近实操方面的技术指引。为此，本
38 指导原则旨在阐明如何通过科学、合理的方法规范收集和整
39 理用于支持申请人进行立项评估和研发决策以及用于支持
40 监管决策的“人用经验”，并提供实操性的技术指引，促进基
41 于古代经典名方、名老中医经验方、医疗机构中药制剂等具
42 有人用经验的中药复方制剂新药的研发。其他注册目的的中
43 药研发如适用也可参照执行。

44 本指导原则是基于当前的中医临床实践及对人用经验

45 收集和整理的基本认识而制定，随着实践经验的不断积累和
46 相关法规的更新也将随之更新。

47 申请人可根据具体品种情况，按照相关规定和指导原则，
48 在关键研发阶段针对人用经验收集和整理计划、人用经验研
49 究方案设计、人用经验数据支持研发决策的相关问题等，与
50 药品审评中心进行沟通交流。

51 二、人用经验信息的初步评估

52 基于人用经验的中药复方制剂新药临床研究，应首先对
53 处方的已有人用经验信息进行初步评估，以明确人用经验信
54 息是否可以产生支持监管决策的证据。初步评估的结果可用
55 于申请人进行立项评估，也可用于申请人制定后续研发策略。
56 如果已有人用经验信息较少和/或质量较差，可选择其他临床
57 研发路径；如果已有人用经验信息尚不够充分，可以补充人
58 用经验信息以满足监管对其的适用性要求。《基于人用经验
59 的中药复方制剂新药临床研究指导原则（试行）》中阐明，人
60 用经验信息包括处方来源与演变、关键药学资料、临床使用
61 情况和临床实践数据四个部分，可据此对其进行初步评估。

62 （一）处方来源与演变

63 由于中药复方制剂新药多来源于在中医药理论指导下、
64 通过中医临床实践发现的有效处方，因此应当充分关注处方
65 来源与演变的情况，厘清处方出处、组方所依据的中医药理
66 论、组方目的、目标人群特征及在临床实践过程中演变的过

67 程。如临床实践过程中存在加减化裁，应当基于中医药理论
68 和临床实践评估加减化裁对理法方药的影响，评估处方的演
69 变过程与源处方是否发生了本质性改变。

70 (二) 关键药学信息

71 关键药学信息一般包括处方药味(包括药材基原、药用
72 部位、炮制等)及其用量、辅料、制备工艺、剂型、用法、
73 日用饮片量等。申请注册的中药复方制剂新药的关键药学信
74 息应当与人用经验所用药物基本一致，并且可追溯。评估内
75 容包括但不限于药材/饮片、制备工艺、质量研究及质量标准
76 (如有)、稳定性研究(如有)等。如果因为工艺参数、生产
77 规模、辅料等发生改变而开展桥接研究，还需评估桥接研究
78 的可靠性。具体要求可参照《基于人用经验的中药复方制剂
79 新药药学研究技术指导原则(试行)》。

80 (三) 临床使用情况

81 侧重评估中药复方制剂使用的年限、数量和应用场景，
82 包括临床使用的医疗机构(名称、等级、地域)、起始年月、
83 科室、主要人群、人数剂次、不良反应、是否存在临床使用
84 中断情况等，特别是同一患者针对相同治疗目的反复使用的
85 情况，因为这些数据可以间接说明制剂在临床实践中被患者
86 认可的程度，可作为申请人立项评估和研发决策的依据之一。

87 (四) 临床实践数据

88 对来源于医院信息系统及病案库等原始记录数据，或来

89 源于疾病登记平台的数据，可参照《用于产生真实世界证据
90 的真实世界数据指导原则（试行）》评估数据的适用性。对
91 于既往开展的研究者发起或申办方发起的临床研究，无论是
92 干预性还是观察性临床研究，应评估数据的质量和标准
93 是否满足注册要求，还应评估样本量是否支持产生较可靠的
94 临床证据。需要特别强调，这里所指临床实践数据应是个体
95 层面的数据。对于汇总层面的数据不属于本指导原则范畴。

96 三、人用经验信息的收集整理计划

97 对已有人用经验信息进行初步评估后，如果具备基于人
98 用经验进行临床研发的可行性，可基于初步评估提示的处方
99 特点、适用人群、给药方案和初步疗效特点和安全性特征，
100 进一步制定人用经验信息的收集整理计划，以保障研究的质
101 量和效率。计划中至少应包括以下内容：研究背景与目的、
102 人用经验信息来源、人用经验信息的变量框架、临床实践数
103 据的治理/管理和组织实施。

104 （一）研究背景与目的

105 阐述中药复方制剂整体临床研发的背景及其目的，由此
106 引申出人用经验在研发策略中预期所起的作用，例如，基于
107 人用经验获得的证据直接支持新药上市或为后续临床研究
108 奠定基础。具体研发策略可参照《基于人用经验的中药复方
109 制剂新药临床研发技术指导原则（试行）》中推荐的 7 种路
110 径，以及《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试

111 行)》中推荐的已有人用经验中药临床研发的路径。

112 (二) 人用经验信息的来源

113 根据制剂/处方的起源、传承、演变、开发研究、临床应
114 用的情况,明确处方来源与演变、关键药学资料和临床使用
115 情况的信息来源。例如,处方来源于临床科研成果的,应当
116 及时追溯既往临床研究中的关键药学资料;处方来源于医疗
117 机构制剂或协定处方的,可考虑从医院病历系统中获取不同
118 年份的人数剂次、使用科室、主要疾病人群等信息,从产品
119 批生产记录等中追溯药学关键信息。

120 临床实践数据的来源可能是多个渠道的,除了主要来源
121 于医院病历(电子的甚至是纸质的)以及医院的其它相关系
122 统之外,也可来源于疾病登记平台或研究者/申办方发起的研
123 究。应尽可能详细地说明临床实践数据的可能来源。

124 基于以患者为中心的药物治疗(Patient-Focused Drug
125 Development, PFDD)理念,在计划中应尽量考虑患者报告
126 结局(Patient Reported Outcomes, PRO)和患者体验数据的
127 获取。

128 (三) 人用经验信息的变量框架与数据库建立

129 人用经验信息中的处方来源与演变、关键药学资料和临
130 床使用情况可参照《基于人用经验的中药复方制剂新药临床
131 研发指导原则(试行)》中明确人用经验信息的四个方面制定
132 相应的信息收集内容。

133 临床实践数据应该收集哪些变量，需根据人用经验研究
134 方案来确定，并设计相应的数据采集表/电子病例报告表
135 （electronic Case Report Form, eCRF）规定采集的变量及采
136 集要求。变量主要有治疗/暴露、研究终点、基线变量和重要
137 协变量等，以及与变量对应的观察期/随访期与观测/随访时
138 间点/时间窗。治疗/暴露变量重点定义治疗组、对照组和伴随
139 治疗/合并治疗。研究终点需要定义有效性终点和安全性终点，
140 通常有效性终点还需要进一步明确主要终点和（关键）次要
141 终点，必要时也可以考虑探索性终点。重要的协变量确定依
142 据主要来自对目标研究人群现有的研究成果，例如指南、专
143 家共识、公开发表的文献、会议报告等提及的影响疗效的变
144 量/因素，也有来自项目组专家的认识。重要的基线变量应尽
145 可能完整，重要协变量的确定应具备合理性，可结合各因素
146 间的因果路径图确定，并综合考虑前期数据评估结果。在已
147 确定的重要协变量中，建议在方案中明确协变量的属性，如
148 效应修正因素、危险因素、混杂因素（包括时依混杂因素）、
149 中间变量、碰撞变量、工具变量等。应明确研究的观察期或
150 随访期，以及观测对象的观测或随访的起始时间、时间间隔
151 和时间点，合理定义窗口期。

152 （四）临床实践数据的治理/管理

153 人用经验信息中的临床实践数据因涉及一定的技术问
154 题，需要按照真实世界研究方案中关于真实世界数据的要求，

155 专门制定数据治理计划或数据管理计划，前者针对既往产生
156 的数据，后者针对前瞻性收集的数据。数据治理是由源数据
157 到分析数据库的治理过程，数据治理计划至少应包括：源数
158 据/源文件及其类型；数据采集方式及关键处理流程；采用的
159 数据模型和数据标准；缺失数据的处理方法；减少或控制使
160 用真实世界数据带来的潜在偏倚所采取的措施；质量控制和
161 质量保证；真实世界数据的适用性评估等。具体内容参见《用
162 于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》。

163 （五）组织实施

164 组织实施计划主要考虑数据获取的渠道与合规性，数据
165 采集的质量控制，实施过程中的风险控制，项目管理与人员
166 配置等内容。

167 四、人用经验信息的收集整理

168 根据人用经验信息的收集整理计划，针对不同的信息来
169 源，分别收集整理处方来源与演变、关键药学资料、临床使
170 用情况和临床实践数据等四部分的信息。前三部分信息的收
171 集整理具体要求可参照《基于人用经验的中药复方制剂新药
172 临床研究技术指导原则（试行）》、《基于人用经验的中药复方
173 制剂新药药学研究技术指导原则（试行）》等。

174 （一）电子病例报告表设计与数据采集系统

175 根据研究目的和研究方案设计数据采集表/eCRF，以保
176 证采集研究方案要求的所有临床数据。确定所使用的数据采

177 集系统/数据平台(如电子数据采集(Electronic Data Capture,
178 EDC)系统),并建立数据库。。

179 (二) 临床实践数据的收集

180 临床实践数据主要分为日常诊疗记录和基于研究目的
181 建立的数据库或数据系统。

182 日常诊疗记录主要来自医院的电子病历系统和其它相
183 关联的信息系统。采集数据时应确保包含了研究单位所有符
184 合要求的病例,此时,制定正确的检索策略非常重要。如果
185 尚有纸质病历未录入信息系统,应将此部分数据纳入研究,
186 同时应注意保留纸质病历足够长的时间,以备将来出于监管
187 要求的数据核查。应根据 eCRF 进行数据的导入或人工录入。

188 基于研究目的(干预性或观察性研究)建立的数据库或
189 数据系统通常是采用某一数据标准形成的结构化数据,其数
190 据质量较好。但是,此类数据多未采用药物注册研究要求的
191 数据标准,在研究实施过程中可能未按照药物注册研究要求
192 进行质量控制,对所收集变量及其定义与准备开展的研究方
193 案可能不完全一致,因此,对于既往研究产生的数据需要按
194 照现行研究方案进行统一治理,形成满足注册递交标准的数
195 据库,具体可参照《药物临床试验数据递交指导原则(试行)》。
196 需要注意,既往研究产生的数据应能追溯到源数据。

197 若需要采集其它系统来源的数据,例如药品不良反应监
198 测中心的数据,死亡登记数据,ePRO 系统的数据等,同样应

199 注意数据的可追溯性。

200 (三) 临床实践数据的治理或管理

201 既往产生的临床实践数据均需要进行数据治理。数据治
202 理是指针对特定临床研究问题，为达到适用于统计分析（和
203 递交标准）的要求而对原始数据所进行的治理，其内容包括
204 但不限于：个人信息保护及数据安全性的处理，数据提取（含
205 多个数据源）、数据清洗（逻辑核查及异常数据处理、数据缺
206 失处理）、数据转化（数据标准、通用数据模型、归一化、自
207 然语言处理、医学编码、衍生变量计算）、数据传输和存储、
208 数据质量控制等若干环节。具体的数据治理方法可参照《用
209 于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》。前
210 瞻性开展临床研究的数据管理方法可参照《药物临床试验数
211 据管理与统计分析计划指导原则》和《药物临床试验数据管
212 理工作技术指南》等指导原则。

213 (四) 数据治理/管理报告

214 数据治理/管理通常在数据库锁定后一定时间内完成。报
215 告应详细描述与数据治理/管理执行过程、操作规范及管理质
216 量相关的内容，包括但不限于：收集整理计划、参与单位/部
217 门及职责，主要时间节点，临床实践数据来源及采集流程，
218 eCRF 及数据库设计、数据核查和清理、医学编码、数据质量
219 保障、重要节点时的数据传输记录等数据治理/管理关键环节，
220 关键文件的版本变更记录，并描述与数据治理/管理计划的偏

221 离等。

222 五、人用经验信息收集整理需要关注的问题

223 (一) 关注人用经验信息收集整理的合规性

224 人用经验承载着药学相关信息和临床使用数据，应尽可能全面的收集人用经验信息，在数据收集整理的各个阶段
225 (数据采集、数据提取、数据传输、数据存储、数据交换、
226 数据销毁等)，都应严格遵守相关法律、法规和行业规范，确
227 保数据安全并符合伦理要求。
228

229 (二) 关注临床实践数据的质量

230 申请人应当对人用经验数据的真实性和可靠性负责，避免选择性使用数据。作为支持注册申请关键证据的人用经验
231 数据应具有可追溯性，并能支持药品监督管理部门开展相应的
232 药品注册数据核查。
233

234 (三) 关注结局测量方法的可靠性和一致性

235 对于既往产生的临床实践数据，结局指标/变量的定义及
236 记录甚为关键，应充分评估其权威性、可靠性以及随时间变
237 化的一致性。如果结局指标采用客观测量方法，测量方法及其
238 判断标准应一致，或不同的测量方法之间具有可互换性。
239 如果结局指标采用主观测量方法，如量表，应注意量表是否
240 经过临床验证，是否有足够的信度和效度。若采用不同的量
241 表，应评估不同量表之间的关联性。量表的使用参见《患者
242 报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（试行）》。

243 (四) 人用经验信息的合理利用

244 在保证人用经验信息特别是临床实践数据的收集整理
245 满足安全、合规、质量要求的基础上，经处理后的数据应与
246 研究目的和研究设计所预期的用途相一致，以确保能够产生
247 可靠的回答预设科学问题的临床证据。

248 对于以人用经验支持注册上市的申报 3.2 类的品种，应
249 特别关注目标疾病人群、对照的选择、用法用量、充足的样
250 本量、有效性评价及安全性评价等重要数据，使其符合中医
251 药理论且能够支持拟定的功能主治和用法用量。

252 (五) 患者为中心的药物治疗理念的贯彻

253 鼓励在中药复方制剂的新药研发中贯彻 PFDD 理念。申
254 请人可根据处方组成所依据的中医药理论和中医临床实践
255 情况，结合目标适应病症当前的诊疗现状、未被满足的临床
256 需求等，收集处方发明人、临床使用者、患者等关于组方目
257 的和临床实际使用情况的体验数据。

258 对于采用 PFDD 等新工具新方法探索符合中医药特点的
259 疗效评价工具与指标的，可参考以患者为中心的药物治疗相
260 关技术指导原则。当患者体验数据作为关键性证据或关键性
261 证据之一支持获益-风险评估时，需要提前与审评机构沟通，
262 确保按照预先制定的具有良好设计的研究方案收集数据，并
263 确保研究样本的代表性、数据采集的规范性，以及数据的可
264 靠性、完整性和真实性。

265 (六) 及时开展关键的药学研究

266 基于对初步评估所需的人用经验信息要求，建议尚处于
267 优化阶段的处方，在药味相对固定的前提下，在进一步收集
268 临床实践数据前或前瞻性临床研究数据产生前，尽早开展关
269 键的药学研究。