

基于人用经验的中药复方制剂 新药临床研发指导原则 起草说明

一、起草目的

《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》以及《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》提出了“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）的要求。

基于中药研发规律，《国家药监局关于发布〈中药注册分类及申报资料要求〉的通告（2020年第68号）》对中药注册分类进行调整，优化了体现中药特点的中药复方制剂的注册申报路径，对于3.2类古代经典名方中药复方制剂，人用经验是支持上市的关键依据之一；对于按照“三结合”审评证据体系进行研发的中药复方制剂，人用经验是决定研发策略的关键因素。

为了明确“三结合”审评证据体系下“为注册和审评决策提供证据的人用经验”的相关要求，明确不同注册分类中药复方制剂新药基于人用经验的临床研发策略路径，本指导原则按照中药特点、研发规律和实际，引入真实世界研究、循

证医学等工具和方法，重点阐述了基于人用经验的临床研究设计基本原则，有效性和安全性评价的基本要求，以期为具有人用经验的中药复方制剂研发提供指导意见。

二、起草过程

（一）制定情况

2020年初，中心启动了《中药新药复方制剂的人用经验申报资料要求》《中药新药复方制剂的人用经验收集与整理指导原则要求》的制定以及《中药新药临床研究一般原则》的修订工作。结合前期工作经验，针对“三结合”审评证据体系下人用经验和临床试验的关键问题，面向学术界、工业界专家进行了广泛的问卷调查，多次组织审评团队赴中医医疗机构、中药生产企业等进行现场调研，组织召开多轮专题研讨会，邀请临床试验机构专家提供人用经验收集与整理方面的典型案例，通过多种方式了解目前存在的问题并听取各方意见和建议。在前期工作基础上，完成了《中药复方制剂人用经验收集与整理指导原则》《中药复方制剂临床评价的一般原则》初稿的起草。

在召开稿件讨论会和小范围征求专家意见的过程中发现，现有人用经验的信息质量不高，学术界、工业界对于人用经验的认识存在较大分歧，如人用经验的定义、人用经验数据的要求等方面的关键问题难以达成共识；另外，多数专家认为在“三结合”审评证据体系下，人用经验和临床试验

相互支撑、密不可分，难以将其截然分开，如何将两者相互衔接是应当首要解决的关键问题。

为了积极探索真实世界研究、循证医学等工具和方法在中药复方制剂人用经验和临床试验当中的应用，在更大的范围内达成共识，按照“开放心态、多方参与、凝聚共识”的指导思想，依托药审中心与南方医科大学框架协议，由学术界、工业界、监管机构共同组成了起草组。

2021年12月15日，召开第一次工作小组会议，讨论稿件的起草框架及工作计划等。多数专家认为，应对《中药新药复方制剂的人用经验收集与整理指导原则要求》《中药复方制剂临床评价的一般原则》的共性内容进行合并，起草《基于人用经验的中药新药临床研发指导原则》（简称《指导原则》）。

2021年12月23日，完成《指导原则》（初稿），并发工作小组成员征求意见。

2022年1月5日，召开第二次工作小组会议，针对初稿进行讨论，并根据工作组成员意见完善后，形成《指导原则》（初稿修改稿）。

2022年1月24日，召开扩大专家的改稿会，参会专家包括2名临床专家、3名统计与方法学研究专家、4名企业代表以及工作组成员，针对《指导原则》（初稿修改稿）进行了讨论和修订。

2022年2月7日，结合扩大专家改稿会专家意见，经中心各工作小组部门技委会讨论完善，形成了《指导原则》（内部征求意见稿）。

2022年2月14日，完成了药审中心内部征求意见，形成《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，通过专家研讨会、邮件书面反馈、内部征求意见等形式，共收到86条修改意见，其中采纳83条、未采纳3条。根据反馈意见，对指导原则内容范畴、适用范围、撰写体例、不同分类中药新药研发路径、人用经验和临床评价相关要求、术语解释等进行了完善。

未采纳的意见主要涉及撰写体例的建议和不属于本指导原则范畴的技术要求等方面。未采纳的原因已通过会议向提出意见的专家作出了解释说明。

三、起草思路

“三结合”审评证据体系对中药注册管理提出了新的改革要求。面对新形势、新挑战，没有可借鉴的成熟经验和技术标准，构建“三结合”审评证据体系需要产业界、学术界、监管方共同探索和研究，在研发和审评实践中不断积累经验。

中药复方制剂一般来源于中医临床实践，有中医药理论的支持，在临床用药过程中即可以对其适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益，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。申请人可以根据药品注册分类和品种的特点，在药物注册申请的不同阶段，围绕需要回答的科学问题，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。另外，真实世界研究等新工具新方法的应用为人用经验和临床试验之间的有机融合提供了新的路径。本指导原则在内容上重点阐述了在中医药理论的指导下，不同注册分类临床研究的不同策略，明确了基于人用经验信息产生临床证据的相关要求。

体例框架上，按照概述、一般原则、适用范围、人用经验信息、基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发策略、人用经验临床实践数据的治理与评估、基于人用经验的临床研究设计、基于人用经验的临床研究评价等分开阐述。

四、主要内容

（一）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发，如中药创新药 1.1 类、改良型新药 2.3 类和 3.2 类其他来源于古代经典名方的中药复方制剂。对于变更适用人群范围或用法用量等情形，也可参照本指导原则。不涉及没有中医药理论支持的注射剂、中西复方制剂、天然药物等。

（二）主要特点

一是按照现阶段的认识，明确本指导原则中所指的“人用经验”是“为注册和审评决策提供证据的人用经验”，并进

行了定义，对其包含的具体内容进行了说明。

二是对人用经验的数据质量提出了明确的要求，阐明了从人用经验信息到人用经验数据进而形成用于支持注册和审评决策证据的要求。

三是根据研究数据获取的时间，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。强调对于既往数据，应经过统一的数据治理使其满足分析的要求；对于前瞻性研究需要进行数据管理。

考虑到目前人用经验研究和真实世界研究尚不需要获得临床试验许可即可开展，因此对于 1.1 类，可依据其提出临床试验申请的时间，将人用经验研究区分为基于既往人用经验数据的临床研究和前瞻性研究；对于 3.2 类，因其不需要开展临床试验，对于区分时点应为提出上市申请的时间。同时，为鼓励申请人利用高质量人用经验支持中药复方制剂注册申请，按照与药审中心沟通交流确认研究方案后开展的人用经验研究，可视为前瞻性研究。

四是根据不同的申请类别，制定了基于人用经验的中药复方制剂 1.1 类、2.3 类和 3.2 类新药临床研发策略，并以图例表示。其中 1.1 类新药按照既往人用经验数据临床研究情况，分出了 4 种临床研究（包括临床试验和人用经验研究）的路径。3.2 类按照既往人用经验数据临床研究情况，分出了 3 种不同人用经验临床研究路径。2.3 类新药的路径相对灵活，

可参照 3.2 类或 1.1 类。增加适用人群、变更用法用量等上市后变更者，可根据品种情况参照执行。

五是分别阐述了基于既往人用经验数据的临床研究和前瞻性研究中关于临床研究设计的要点内容，包括研究目的、目标人群和临床定位、对照选择、研究变量的确定、数据治理和统计分析计划、偏倚控制等。

六是对符合中药特点的临床研究（包括人用经验临床研究和临床试验）中有效性和安全性评价的共同要求进行了阐述。

七是强调鼓励申请人在研发的关键时点及时与监管机构沟通交流，如研究实施前，就数据的适用性和研究方案的合理性进行沟通；研究实施过程中，就方案的重大调整（如更改数据治理计划或主要分析计划）进行沟通。

五、需要说明的问题

一是关于本指导原则中特指的“人用经验”，或“人用经验信息”，是考虑到原始的数据或信息需要经过一定加工（设计与分析）才能形成证据，故未在文中采用“人用经验证据”的表述。

二是本指导原则中“基于人用经验的临床研究设计”即包括人用经验临床研究也包括监管批准的临床试验。

三是 2015 年发布实施的《中药新药临床研究一般原则》提出了临床试验的通行要求，未涉及“三结合”审评证据体

系研发的中药复方制剂人用经验和临床试验研究的特殊考虑。对于按照“三结合”审评证据体系研发的中药复方制剂，其临床研究的相关要求应参照本指导原则。

四是目前将人用经验的研究结果用于支持注册监管目前缺乏经验，需要监管机构与学术界、工业界共同探索、实践，本指导原则仅提出了原则性要求，未涉及具体的研究方法和评价工具，申请人可按照相关管理办法和指导原则，在药物研发的关键节点与药审中心就人用经验研究相关技术问题进行沟通交流。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完善。