

基于人用经验的中药复方制剂新药

临床研究指导原则

(征求意见稿)

2022年3月

目 录

一、概述.....	1
二、一般原则.....	2
三、适用范围.....	3
四、人用经验信息	4
(一) 处方来源与演变	4
(二) 关键药学资料	4
(三) 临床使用情况	4
(四) 临床实践数据	5
五、基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发策略	6
(一) 概述	6
(二) 1.1 类中药复方制剂.....	9
(三) 3.2 类其他来源于古代经典名方的中药复方制剂	10
(四) 2.3 类及上市后变更中药复方制剂	10
六、人用经验临床实践数据的治理与评估	11
(一) 数据治理	12
(二) 数据质量评估	12
七、基于人用经验的临床研究设计	13
(一) 基于既往人用经验数据的临床研究设计	13
(二) 前瞻性临床研究设计	15
八、基于人用经验的临床研究评价	17

(一) 有效性评价	17
(二) 安全性评价	19
(三) 获益-风险评估	19
九、与监管机构的沟通	20
参考文献.....	21
词汇表.....	22

基于人用经验的中药复方制剂新药

临床研究指导原则

(征求意见稿)

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，是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，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。

人用经验是中药复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。

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

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

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

31 本指导原则侧重阐述人用经验的收集以及如何基于人
32 用经验产生支持监管决策的证据。随着相关法规的更新和实
33 践经验的积累，本指导原则也将随之更新与完善。

34 二、一般原则

35 1. 本指导原则所讨论的人用经验为：具有中医药理论支
36 持的中药复方制剂在临床实践过程中，处方药味（基原、药
37 用部位、炮制）及其用量、制备工艺基本明确后，经较长时
38 间和/或较大人群众范围临床使用所积累的信息，包括处方来源
39 （和演变）、关键药学资料、临床使用情况、临床实践数据、
40 以及与其相关的其它临床研究数据等，用于支持中药复方制
41 剂新药的研发决策或注册申请。

42 2. 除已获批准的制剂（如医疗机构中药制剂）外，其制

43 备工艺应为能够反映中医临床实践实际情况的传统工艺。

44 3. 人用经验研究贯穿中药复方制剂新药研发的全过程，
45 可通过预先的设计，将中医临床诊疗实践过程中产生的信息
46 进行合理利用，为研究者制定药物研发策略提供支撑，为制
47 定非临床研究及临床研究方案提供参考。

48 4. 如人用经验满足数据治理与评估的相关要求，并具备
49 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，
50 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
51 的新药研发，可通过人用经验初步确定临床获益、适用人群、
52 用药剂量、疗效特点等，通常不需要开展非临床药效学研究。
53 如需开展临床试验，应根据处方特点及人用经验的支持情况
54 合理设计后续临床试验，可采用随机对照的临床试验设计，
55 也可采用实用临床试验（PCT）等真实世界研究设计方法。

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

59 三、适用范围

60 本指导原则适用于基于人用经验的中药复方制剂的新
61 药临床研发，如 1.1 类中药复方制剂、改良型新药 2.3 类和
62 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
63 适用人群范围或用法用量等情形，也可参照本指导原则。

64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84

四、人用经验信息

根据前述人用经验的定义，人用经验信息主要包括以下内容：

（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（如基原、药用部位、炮制方法等）、剂型和制备工艺及其变更演变（如果有）情况，相关内容参见相关指导原则。

（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、人数、剂次、不良反应情况等。如果在非医疗机构使用，要说明其使用的具体情况；如果存在临床使用中断情况，应说明其原因。

85 (四) 临床实践数据

86 临床实践的原始数据主要来源于医院信息系统及病案
87 库等原始记录数据，包括结构化和非结构化数据，数字化或
88 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
89 展的临床研究。

90 1. 病历记录数据

91 病历记录数据是最主要的临床实践数据来源。目前的病
92 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
93 记录形式。无论何种形式，都需要经过数据治理才能达到后
94 续分析的要求，并符合注册申报的递交标准。

95 一般而言，门诊和急诊病历记录的信息量较少，院外数
96 据缺失较多，特别是临床结局变量，直接影响到个体病例纵
97 向数据的完整性。此类数据用于临床研究应非常慎重。

98 2. 临床研究数据

99 对于既往针对中药复方制剂开展的临床研究，无论是前
100 瞻性或回顾性观察性研究，还是随机对照临床试验，其数据
101 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
102 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，
103 例如有回顾的也有前瞻的研究，有观察的也有干预的研究等。
104 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
105 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

106 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
107 的数据分析。此外，这些研究数据应可溯源到原始的病历记
108 录，或可溯源到所开展项目独立收集并录入的源数据库。

109 3. 研究报告的汇总数据

110 对来源于同一中药复方制剂开展的多项临床研究的汇
111 总数据，即从研究报告摘录的汇总统计量而非个体层面的数
112 据，如果计划采用合并分析的方法（如 meta 分析）形成临床
113 证据，应谨慎，因为：① 基于个体层面数据的 meta 分析较
114 基于汇总统计量的 meta 分析更为可靠；② 同一中药复方制
115 剂开展的临床研究数量通常不多，对汇总统计量做 meta 分析
116 的意义不大；③ 对于不同研究类型，或相同研究类型但采集
117 的变量及其时间点等有较大差异的情况，不宜进行 meta 分
118 析；④ 来源于同一中药复方制剂临床研究的多篇文献，很可
119 能存在研究数据重复使用的情况，这将影响分析结果的准确
120 性和可靠性。鉴于此，建议尽可能基于个体层面数据进行适
121 当的合并分析。

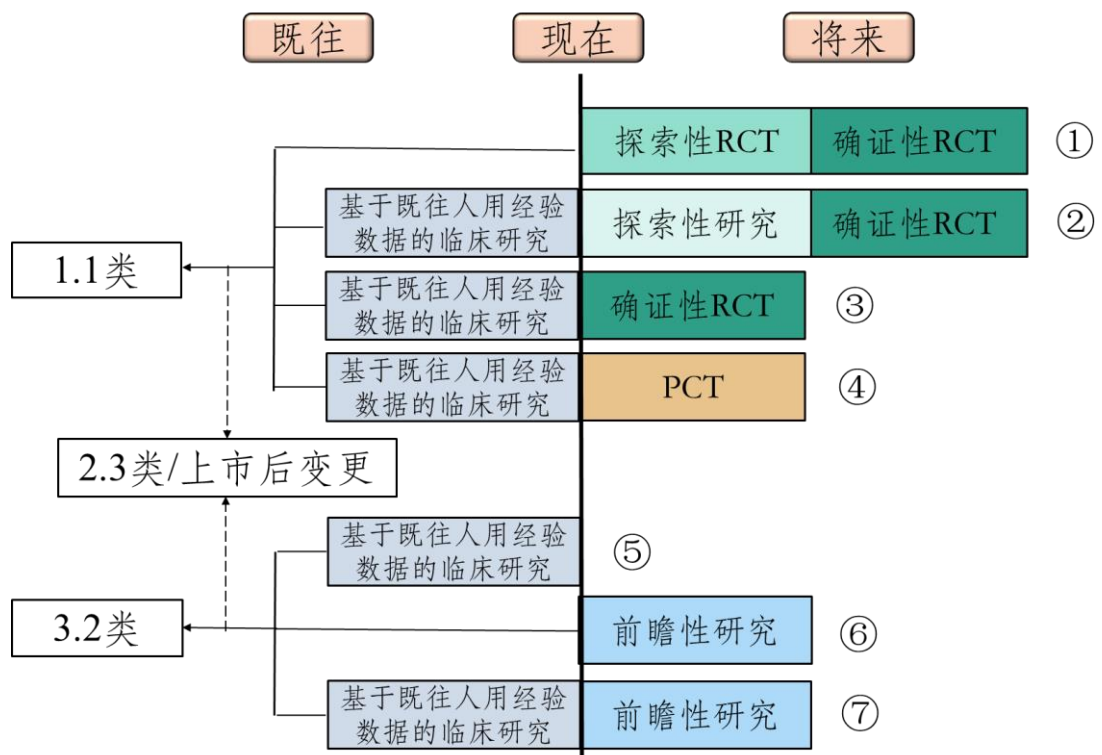
122 五、基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发策略

123 （一）概述

124 遵循“三结合”审评证据体系，在有充分的中医药理论
125 支持的前提下，基于人用经验的临床研发策略如图 1 所示。

126 根据研究数据获取的时间，本指导原则将研究分为基于

127 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
 128 用经验数据，可以是来自病历记录的原始数据，也可以是来
 129 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
 130 性观察性研究，或回顾前瞻性观察性研究，还可能是随机对
 131 照临床试验(RCT)或实用临床试验(PCT)。对于既往数据，
 132 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
 133 的数据，都应经过统一的数据治理使其满足分析的要求。前
 134 瞻收集的数据均来自前瞻性研究，包括随机对照临床试验、
 135 实用临床试验和前瞻性观察性临床研究。



136
 137 图 1 基于人用经验的中药复方制剂临床研发策略示意图*

138 * “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
 139 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
 140 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。

141 既往获得的数据和前瞻收集的数据以“现在”为分界点
142 区分，根据申报的类别不同，“现在”可能是提出上市申请的
143 时间，或临床研究（包括临床试验和真实世界研究）许可的
144 时间，或与监管机构沟通交流达成共识后的时间（见下图注
145 释）。

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

148 1.基于人用经验获得的证据支持新药上市或变更

149 对于既往获得的人用经验数据，通过良好的研究设计、
150 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
151 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
152 安全性证据，可与药品监管机构沟通后，直接作为支持产品
153 上市的关键性证据，如图 1 中 3.2 类其他来源于古代经典名
154 方的中药复方制剂的研发路径^⑤。

155 2.基于人用经验进一步开展临床研究支持新药上市

156 如果上述基于人用经验的研究结果对药物的有效性和
157 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
158 科学问题，则需要进一步开展临床研究，以获取更充分的临
159 床证据支持新药上市。

160 如果将人用经验用于支持后续的临床研究设计，可以通
161 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

162 供依据，如适用人群和功能主治范围、药物的用法用量、主
163 要终点、观察期和随访节点、样本量估计所需的具体参数或
164 效应量参数等。不仅如此，如果人用经验数据质量较好，并
165 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
166 为监管决策的证据。

167 后续开展的临床研究采用的研究类型，应根据项目的具
168 体情况而定。例如，如果人用经验数据满足真实世界数据的
169 适用性要求，且研究结果积极或显示较明确的积极趋势，则
170 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
171 验；否则，后续仍需先开展探索性临床研究，这种探索性研
172 究可以是干预性的，也可以是观察性的，再在此基础上评估
173 是否进一步开展确证性临床试验。

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

176 以下根据申报类别分别阐述不同的研发路径。需要强调，
177 图 1 所示的研发路径并不代表所有可能的研发路径，申办方
178 可以就研发策略与监管机构充分沟通交流。

179 （二）1.1 类中药复方制剂

180 路径①~④主要针对 1.1 类中药复方制剂。

181 路径①：无任何人用经验基础，遵循常规临床试验路径，
182 即按照探索性和确证性的随机对照临床试验顺序开展临床

183 研究。

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

188 路径③：人用经验数据满足真实世界数据的适用性要求，
189 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
190 展确证性 RCT。

191 路径④：人用经验数据满足真实世界数据的适用性要求，
192 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
193 展确证性 PCT。

194 （三）3.2 类其他来源于古代经典名方的中药复方制剂

195 路径⑤~⑦主要针对 3.2 类其他来源于古代经典名方的
196 中药复方制剂。

197 路径⑤：基于既往人用经验数据的临床研究所获得的证
198 据支持注册。

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

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

203 （四）2.3 类及上市后变更中药复方制剂

204 对于 2.3 类及变更适用人群范围或用法用量等，既可以
205 参照 3.2 类也可以参照 1.1 类的研发路径开展相关研究。如
206 果基于既往人用经验数据的临床研究可以提供充分的临床
207 获益证据，可以选择 3.2 类的研发路径⑤支持药物上市。例
208 如，对于某些超说明书使用的功能主治、适用人群或用法用
209 量的情况，如果既往积累了较丰富的且质量较高的人用经验
210 数据，经恰当分析可以提供较充分的临床证据，图 1 中 3.2
211 类的研发路径⑤是可以选择的路径之一。如果基于既往人用
212 经验的临床证据不充分，或没有既往的人用经验数据，需采
213 用 1.1 类或 3.2 类的其它路径。其它路径的不同之处主要有
214 两点：一是基于既往人用经验数据的临床研究能为后续临床
215 研究提供多少支持，支持力度越大，后续研究的路径选择越
216 多，研究设计的可靠性越高。二是前瞻性研究类型的不同选
217 择，前期研究基础不好时，需要做探索性研究，如果基础非
218 常好，也可以直接进行确证性研究；前瞻性研究多采取干预
219 性研究，但如前述，某些情况下也可以采用观察性研究。

220 **六、人用经验临床实践数据的治理与评估**

221 基于人用经验的中药临床研发，其临床数据通常是既往
222 获得的，无论其源于病历记录，还是源于之前开展的相关临
223 床研究。由于这类数据往往存在不完整、数据的标准/模型和
224 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

225 数据，必须经过规范的治理过程，使其满足产生临床证据所
226 需的要求，并符合数据的递交标准。

227 （一）数据治理

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

233 （二）数据质量评估

234 既往临床数据的质量评估一般分为两个步骤。首先是初
235 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
236 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
237 据是否可及、关键变量（如结局变量、暴露/干预变量、人口
238 学变量和重要的协变量等）的完整性，以及能否保证经治理
239 后有足够的样本量。其次是评估经治理数据的适用性，主要
240 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
241 量的覆盖度、暴露/干预和临床结局定义的准确性、目标人群
242 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
243 完整性、准确性、透明性、质量控制和质量保证等几个方面。

244 数据治理和质量评估的详细要求可参阅《用于产生真实
245 世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》，有关数据递交

246 标准可参阅《药物临床试验数据递交指导原则（试行）》。

247 七、基于人用经验的临床研究设计

248 如第五章研发策略所述，可根据获取临床数据时间节点
249 的不同进行研究设计，分为基于既往人用经验数据的临床研
250 究设计和基于前瞻收集临床数据的前瞻性研究设计。

251 （一）基于既往人用经验数据的临床研究设计

252 1.研究目的

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

256 2.目标人群和临床定位

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

264 3.对照的选择

265 基于人用经验的临床研究通常选择阳性对照或标准治
266 疗对照，应关注研究中药与对照药物功能主治的可比性，如

267 果选择阳性对照，应是目前临床实践中公认的疗效明确的治
268 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
269 对照的随机临床试验，也可用于支持监管决策的证据。

270 4.结局变量及其它研究变量的确定

271 结局变量（指标）通常分主要终点和次要终点，主要终
272 点的确定是研究设计的核心问题，应与其临床定位相对应，
273 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
274 延缓、病情或症状改善等。同时，应重视患者关注的临床结
275 局评估（Clinical Outcome Assessment, COA）指标的使用，
276 如患者报告结局（Patient-Reported Outcome, PRO）等，具体
277 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
278 则》。

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

284 5.数据来源与治理计划

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

287 6.统计分析计划

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

291 样本量估计由于涉及因果推断，需要考虑主要分析模型
292 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
293 虑经数据治理后的可用数据的比例。原则上，鼓励在满足研
294 究所需的最低样本量的基础上，按照入排标准，尽可能地纳
295 入所有满足条件的病例。原则上阳性对照组病例数应不少于
296 研究组，或可以数倍于研究组。如果不是纳入全部病例，则
297 应明确纳入病例的规则，如对全部病例进行随机抽样，或选
298 取最近一段时期的病例。

299 7. 偏倚控制

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

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

306 （二）前瞻性临床研究设计

307 如果基于人用经验的研究结果不足以支持中药新药上
308 市，则需要进一步开展前瞻性临床研究，以形成充分的临床

309 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
310 设计提供依据（见前述第五章）。

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

313 关于随机对照临床试验，无论是探索性的或者是确证性
314 的，均可参照国际和国内相关指导原则。

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

327 关于单臂试验，多用于罕见病和危重疾病，应重点考虑
328 试验组与外部对照的可比性，以及偏倚（如选择偏倚、幸存
329 者偏倚等）的控制。外部对照可以是历史对照，也可以是平

330 行对照，鼓励采用平行外部对照。如果采用目标值对照，目
331 标值的确定应有充分依据。

332 八、基于人用经验的临床研究评价

333 （一）有效性评价

334 中药的有效性评价应能反映其临床应用的特点，体现中
335 药疗效的特色。鼓励针对中药治疗的优势病种和临床定位，
336 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
337 评价指标、评价工具和评价方法。若采用新工具、新方法评
338 价疗效，应提供其合理性、科学性依据，并说明其所反映的
339 临床意义和临床获益。

340 1.人用经验信息的充分性与临床数据的适用性

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

345 临床数据的适用性评估应满足相关性和可靠性要求，确
346 保数据可追溯（参见《用于产生真实世界证据的真实世界数
347 据指导原则（试行）》）。

348 2.临床研究方案合理性、完整性与执行的一致性

349 临床研究方案应科学合理，内容完整，具有可操作性，
350 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

351 计原则，还应详尽阐述偏倚的控制方法和措施、数据治理计
352 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
353 在方案中详细展开，可作为方案的附件呈现，但必须与方案
354 同步。为保证研究的透明性，研究方案应事先在临床研究注
355 册平台进行登记，如方案出现重大调整，也应在注册系统上
356 及时更新。

357 在研究的实施过程中，应与方案保持一致。如果执行过
358 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
359 有较大变动，或需要调整主要分析计划，均属于方案重大调
360 整，需要重新经过伦理审查，并与监管部门沟通达成一致。
361 这些也是保证研究透明性的必要措施。

362 3. 研究报告的整体性、正确性与充分性

363 研究报告的整体性指主报告应充分展示申报药物所依
364 据的中医药理论、基于人用经验的临床证据和临床试验证据
365 （如果有）。如果有已经完成的其它相关的独立研究报告，也
366 鼓励提供。

367 正确性主要是评价研究设计、数据分析方法以及分析结
368 果的解释是否恰当。

369 充分性主要是评价所基于的人用经验信息的完整性和
370 适用性、研究的质量控制是否严格、研究过程（包括数据获
371 取和数据治理过程、数据治理计划和统计分析计划的变更）

372 是否透明、不同假设下的分析结果是否稳健等。

373 (二) 安全性评价

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

378 对风险信号的识别，应关注处方中是否含毒性或已知毒
379 性成分的药味，或根据中医药理论提示可能存在协同增加毒
380 性的配伍。若非临床研究中出现了相关的毒性反应，应根据
381 毒性反应的特点（包括靶器官、出现时间、剂量相关性、是
382 否可逆、是否存在种属差异等），以及人体是否存在敏感的监
383 测指标等，结合人用经验中的安全性情况，对适用人群承受
384 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，
385 以充分保障受试者/患者的安全。对于非危及生命性疾病长期
386 治疗的安全性，建议参考 ICH E1 指导原则。

387 (三) 获益-风险评估

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

393 应用优势；④能够为患者带来明确的临床获益，且获益大于
394 风险。

395 九、与监管机构的沟通

396 为保证研究结论的可靠性，周密严谨的研究设计、项目
397 实施过程中良好的质量控制（特别是数据质量控制）、正确的
398 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
399 发的关键时点及时与监管机构沟通交流，如研究实施前，就
400 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
401 中，就方案的重大调整（如更改数据治理计划或主要分析计
402 划）进行沟通。详细内容可参照《基于“三结合”注册审评
403 证据体系下的沟通交流指导原则》。

404

参考文献

- 405
- 406 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
407 的意见. 2019.10.20
- 408 2. 国家药监局. 国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意
409 见. 2020.12.21
- 410 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.
411 2021.02.09
- 412 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
413 实施意见. 2021.04.27
- 414 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
415 原则 (试行). 2020.01.03
- 416 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
417 导原则 (试行). 2021.04.13
- 418 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
- 419 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
420 写指导原则 (试行). 2021.10.15
- 421 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).
422 2020.07.20
- 423 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
424 导原则 (征求意见稿). 2021.09
- 425 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
426 物的临床安全性. 1994.10
- 427

词汇表

428

429

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

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

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

440 **前瞻性观察性研究 (Prospective Observational Study)**: 在
441 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
442 暴露/治疗和结果数据的观察性研究。

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

447 **数据治理 (Data Curation)**: 指针对特定临床研究问题,
448 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
449 包括数据采集 (可包含多个数据源)、数据安全性处理、数据
450 清洗 (逻辑判断及异常数据处理、数据完整性处理等)、数据

451 导入和结构化(通用数据模型、归一化、自然语言处理、医学
452 编码、衍生点位等)、数据传输等若干环节。

453 **真实世界数据 (Real-World Data, RWD)**: 来源于日常所
454 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
455 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
456 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。