

# 关于“三结合”审评证据体系下中药新药临床研究路径及制定临床研究计划的思考

## Reflections on the clinical research pathways and clinical research plan of Chinese new drug under the "three – combination" review evidence system

宋彩梅

(国家药品监督管理局 药品审评中心,北京  
100022)

SONG Cai – mei

(Center for Drug Evaluation, National  
Medical Products Administration, Beijing  
100022, China)

**摘要:**“三结合”审评证据体系是指中医理论、人用经验、临床试验相结合的审评证据体系,是符合中药研发特点的审评证据体系。近两年,国家层面多次提到要建立“三结合”中药审评证据体系,国家药品监督管理局和药品审评中心也发布了一系列法规、规章和指导原则以推动“三结合”审评证据体系的构建。“三结合”审评证据体系下,中药新药的研发路径更加灵活多样。本文通过对新旧审评证据体系下的临床研究路径和法规要求的比较,探讨“三结合”审评证据体系下中药新药临床研究路径及制定临床研究计划的一些考虑。

**关键词:**“三结合”审评证据体系; 中药; 人用经验; 临床研究路径; 临床研究计划

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.17.032

**中图分类号:** R95 **文献标志码:** C

**文章编号:** 1001-6821(2023)17-2581-04

**Abstract:** The "three – combination" evaluation evidence system refers to the evaluation evidence system that combines traditional Chinese medicine (TCM) theory, human use experience and clinical trials, and it is in line with the characteristics of the TCM research and development. Recently, the national level has repeatedly mentioned the establishment of "three – combination" TCM review evidence system, and the National Medical Products Administration and the Center for Drug Evaluation have also issued a series of regulations, rules and guidelines to promote the construction of "three – combination" review evidence system. Under the "three – combination" review evidence system, the research and development pathways of TCM new drugs are more flexible and diversified. By comparing the clinical research pathways and regulatory requirements under the new and old review evidence systems, this paper discusses the clinical research pathways of traditional Chinese medicine under the "three – combination" review evidence system and some considerations for the formulation of clinical research plans.

**Key words** “three combinations” registration review evidence system; traditional Chinese medicine; human use experience; clinical research pathway; clinical research plan

作者简介: 宋彩梅(1983 –),女,审评员,主要从事中药临床审评工作

通信作者: 宋彩梅

Tel: (010) 85242960

E – mail: songcaimei@126.com

临床研究路径由一系列有逻辑、紧密衔接的文献研究、临床试验等组成,早期研究应为后期研究提供重要信息,后期研究应根据早期获得的信息进行调整。临床研究计划是在研究之初对整个临床研究

路径进行的总体规划。中药在进行新药研发之前,其处方多具有一定的人用经验,可为拟开展的临床研究提供重要信息。但长期以来中药的研发与审评未能充分重视人用经验的作用。2019年中共中央国务院《关于促进中医药传承创新发展的意见》<sup>[1]</sup>、2021年国务院办公厅《关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》<sup>[2]</sup>均提出“构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的审评证据体系”(简称“三结合”审评证据体系)。国家药品监督管理局和药品审评中心积极响应党中央国务院关于建立“三结合”审评证据体系的要求,发布了一系列法规、规章和指导原则,目前“三结合”中药注册审评证据体系雏形初现,具体细则仍在进一步完善中。

本文结合审评经验,通过对新旧审评证据体系下临床研究路径及法规要求的比较,探讨“三结合”审评证据体系下中药新药的主要研究路径及制定临床研究计划需关注的若干问题。本文所称“新审评证据体系”指“三结合”审评证据体系,其主要载体是2020年发布的《药品注册管理办法》及一系列涉及中药研发的配套文件;旧审评证据体系是指“三结合”审评证据体系建立之前的审评证据体系。本文所述内容仅代表个人对该问题的思考和体会,不代表所在机构的观点。

### 1 旧审评证据体系下的中药新药临床研究路径

笔者在审评工作中发现中药新药的临床研究在不同时期有其鲜明的特点。2007至2010年,即2007版《药品注册管理办法》实施最初的几年,业界尚缺乏临床研究计划的概念,临床试验基本按照法规要求完成特定样本量的Ⅱ、Ⅲ期试验,Ⅱ、Ⅲ期试验设计基本相同,仅按照法规要求在Ⅲ期试验时进行了样本量的扩大,未能充分体现Ⅱ期试验的探索性作用。2015年《中药新药临床研究一般原则》发布之后,Ⅱ期试验有了一定的探索,如进行剂量或证候的探索。

业界对临床研究的认识与当时的法规体系以及研发和审评环境基本是吻合的。2007版《药品注册管理办法》及相应配套文件对各注册分类需要开展的临床研究及病例数进行了明确规定。如2008年《中药注册管理补充规定》第八条、第九条明确规定了主治为证候的中药复方制剂、主治为病证结合的中药复方制剂均应开展Ⅱ、Ⅲ期临床试验<sup>[3]</sup>;2007版《药品注册管理办法》附件1《中药注册分类及申报资料要求》明确了各临床试验的最低病例数要求,Ⅰ期为20~30例,Ⅱ期为100例,Ⅲ期为300例,Ⅳ期为2000例<sup>[4]</sup>。2007版《药品注册管理办法》及2008版《中药注册管

理补充规定》对其他注册分类,如改剂型、增加适应证等应当开展的临床试验及相应病例数也都有明确规定,但均未考虑产品的既往人用经验情况,更没有将人用经验数据纳入支持注册的证据体系。所以,在2007版《药品注册管理办法》实施最初的几年,业界并未真正理解Ⅱ期临床试验的目的和意义,仅是机械的按照法规要求,作业式的完成Ⅱ、Ⅲ期临床试验,有些产品在Ⅱ期试验时已暴露出明显问题,但Ⅲ期试验并未进行相应调整。2015年发布的《中药新药临床研究一般原则》强调了中药新药临床试验计划的制定及早期探索性试验的重要性<sup>[5]</sup>,业界逐渐认识到探索性试验的意义,在Ⅱ期试验时开始进行剂量、疗程或证候的探索。

可喜的是,业界和监管机构对更加科学、合理的中药审评体系和方法的思考从未停止。借修订指导原则的契机,笔者曾于2019年对中药新药临床试验中的一些问题进行了调研,其中一个问题是“请简述您在新药研发中如何制定临床研究计划?”共收到38位专家的反馈。反馈中,专家们不仅提到根据药物作用特点、疾病未被满足的临床需求进行合理的临床定位,根据非临床研究结果及法规要求制定合理的临床研究计划,并根据前期研究获得的数据不断调整后期研究计划,也有部分专家提到制定临床研究计划前应注重既往临床应用情况的总结和分析。可见在2019年时业界对临床研究计划的认识已较为全面,并认识到人用经验的重要作用,但囿于当时的法规体系,未将人用经验数据纳入支持注册的证据体系中。

### 2 “三结合”审评证据体系下的中药新药临床研究路径

“三结合”审评证据体系的提出和构建顺应了中药研发的特点,并很好的回应了业界对中药研发的期待和关切。“三结合”审评证据体系下中药新药的研究路径更加多样化。

2020-09-27国家药品监督管理局发布的《中药注册分类及申报资料要求》将中药分为中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂和同名同方药<sup>[6]</sup>。各注册分类根据其中医理论和人用经验情况均可有多多样化的临床研究路径。

中药创新药中的中药复方制剂,尤其是名老中医经验方、院内制剂等多具有充分的中医理论支持,并有丰富的人用经验。此类药物,如处方中无毒性药味,不含无国家药品标准且不具有药品注册标准的中药饮片、提取物,且非临床安全性试验结果未发现明显毒性反应,一般无须开展Ⅰ期试验。可视人用经验

的支持情况,开展一定的临床试验<sup>[7]</sup>。申请人可在申报临床试验前对既往人用经验资料进行一定梳理。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。如无法梳理出可用的人用经验数据或人用经验数据所获得的证据较弱,应开展探索性试验和确证性试验<sup>[8]</sup>。探索性试验应视人用经验数据的支持情况进行设计,人用经验数据已说明的问题无需进一步探索。如,某院内制剂计划开发为新药,在申报临床试验前对既往使用过该制剂的病历资料进行了分析,发现80%以上患者使用的剂量为每次10 mL,每日3次,但病例中对疗效的描述较为模糊,仅描述“好转”,未明确描述“好转”的具体方面,具体是哪些症状、体征好转了,或是哪些检查指标好转了。对于该品种,药学工艺未发生重大变更的情况下,探索性试验中可不进行剂量的探索,而应探索药物的作用特点,可设置多个疗效指标,考察药物具体对哪些症状、体征或功能有作用。人用经验在临床定位、适用人群、疗程、剂量等方面均能提供支持性证据的,可不开展探索性试验,直接开展确证性试验。确证性试验可以是随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),也可采用实用临床试验(pragmatic clinical trial, PCT)等真实世界研究设计方法<sup>[7-8]</sup>。

中药改良型新药分为增加功能主治、改剂型、改给药途径等多个类型,其研发路径更加灵活多样,应基于具体的改良目的和改良类型制定临床研究计划。一般来说,增加功能主治的改良可能具有一定的人用经验,应充分考虑既往人用经验的支持情况,对于人用经验支持依据充分的可直接开展确证性临床试验。建议业界密切关注即将正式发布的中药改良型新药研究技术指导原则。

“三结合”审评证据体系下的另一个特点是增加了古代经典名方中药复方制剂的分类。3.1类按古代经典明方目录管理的中药复方制剂无须开展临床试验,采用专家审评的方式。3.2类其他来源于古代经典明方的中药复方制剂需提供一定的人用经验数据,人用经验数据所获得的证据充分的可直接支持上市,证据不足的可开展一定的前瞻性研究后申请上市<sup>[8]</sup>。

### 3 “三结合”审评证据体系下制定中药新药临床研究计划需关注的问题

“三结合”审评证据体系下多样化的研究路径也为企业制定临床研究计划带来新的挑战。在“三结合”审评证据体系下,按照以往作业式的完成临床研究已不可取,而应充分考虑产品注册分类、中医理论

和人用经验情况,制定符合产品特点的临床研究计划。

“三结合”审评证据体系初步构建以来,业界逐渐认识到人用经验的重要作用,新药临床研究计划的制定也逐步多样化。比如很多院内制剂、临床经验方在申报临床试验时注重对既往病历进行分析,从中可获得常用的剂量、疗程、证候分型等的初步信息;也有一些申办者在申报临床试验前计划先开展前瞻性的人用经验研究;有些申办者拟采用真实世界研究作为支持上市的证据。这些都是“三结合”审评证据体系鼓励的方向,也有一些问题需要进一步思考和探索,结合审评经验,建议企业在制定中药新药临床研究计划时关注以下问题。

#### 3.1 应重视病历记录数据的收集和分析

病历记录数据可真实的反映处方的实际使用情况,是最主要的临床实践数据来源,是指导后续研究的基础。审评中发现,临床诊疗实际中,多数病历资料对疗效的描述较为模糊,多数仅有“病情好转”等模糊的描述,未明确描述哪些方面好转,且对未复诊的患者缺乏随访,统计有效率、治愈率等较为困难,很难获得较强的疗效性支持证据。即使这样,对既往病历资料的分析也是具有一定价值的,通过数据分析和挖掘至少可获得处方在实际使用中常用的剂量、用药天数、适应证分型或证候分型等信息,可为后续临床研究的设计提供参考。建议医疗机构对于有转化潜力的处方或院内制剂提前布局,规范病历的书写和存档,同时应注意对未复诊患者的随访,为人用经验的分析奠定良好的基础。

#### 3.2 正确理解前瞻性人用经验研究

鉴于对既往病历资料的回顾性研究存在上述不足,有些情况下可能有必要进行一些前瞻性的人用经验研究。近些年也收到一些前瞻性人用经验研究方案的沟通交流,其方案设计与以往的Ⅱ期临床试验基本相同,即采用随机、对照设计,有严格的入排标准、给药方案等,样本量设计在100~200例,与Ⅱ期临床试验的区别仅仅是未正式申请临床试验、未获得临床试验批件。需要注意的是前瞻性人用经验研究不应简单理解为Ⅱ期临床试验的前置,其研究方法应是多种多样的,更应注重在真实的诊疗环境中有意意识的收集详细、准确的数据。

#### 3.3 干预性人用经验研究的问题

如开展干预性的人用经验研究尚需关注以下问题。首先,人用经验研究一般在未获得临床试验批件的情况下开展,有些企业或研究者可能在开展前与药

品审评机构进行一定的沟通交流。需要注意的是,沟通交流不具有行政许可的效力,不代表审评机构许可该研究的开展。由于沟通交流时递交的资料并不全面,药品审评机构可能无法对制剂的处方合理性、安全性等进行全面的评估,仅针对申办者提出的研究方案相关问题给予一定的建议。因此,在开展研究前,研究者、研究机构和伦理委员会应对研究的合规性、风险可控性等进行全面评估。另外,人用经验研究在管理分类中可按照研究者发起的临床研究进行管理,但如果企业开展人用经验研究的目的是作为支持药品注册的证据,建议试验质量、数据的准确性规范性不应低于《药物临床试验质量管理规范》的要求。

### 3.4 真实世界研究的考虑

“三结合”审评证据体系下鼓励将真实世界研究用于中药疗效评价,真实世界证据可作为支持产品上市的依据之一<sup>[7]</sup>。但中药创新药上市前原则上仍应当开展随机对照的临床试验<sup>[7]</sup>,必要时也可以真实世界研究证据作为支持上市的确证性证据。如《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)》关于基于人用经验的中药复方制剂1.1类新药的研发路径中提到,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或确证性PCT。PCT即是真实世界研究设计的一种,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<sup>[8]</sup>。如采用真实世界研究证据作为支持注册的证据,应在开展研究前与监管机构进行沟通,就开展真实世界研究的必要性和可行性、研究关键要素、真实世界数据的适用性、研究的透明性等进行讨论<sup>[9]</sup>。其中,真实世界研究的必要性和可行性是申办者首先要考虑的问题。

## 4 讨论

“三结合”审评证据体系的提出和构建是中药研发领域开天辟地的大事,为中药新药的研发注入了新的活力,同时也为业界和审评机构带来了更多的挑

战。“三结合”审评证据体系目前初步建立,更多的细则和解决方案仍在进一步完善和制定中,尚需学界、业界进一步思考和探索。建议企业在制定研究计划时与审评机构进行及时、充分的沟通,通过共同思考为产品寻找最优的研发路径。

## 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 [EB/OL]. 2019-10-20 [2023-05-12]. [http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content\\_5445336.htm?from=groupmessage](http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm?from=groupmessage).
- [2] 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 [EB/OL]. 2021-05-10 [2023-05-12]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-05/10/content\\_5605628.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-05/10/content_5605628.htm).
- [3] 原国家食品药品监督管理局. 中药注册管理补充规定 [EB/OL]. 2008-01-07 [2023-05-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20080107120001991.html>.
- [4] 原国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. 2007-09-26 [2023-05-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20070926135501954.html>.
- [5] 原国家食品药品监督管理局总局. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. 2015-11-03 [2023-05-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/ypqgtg/20151103120001444.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 中药注册分类及申报资料要求 [EB/OL]. 2020-09-27 [2023-05-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [7] 国家药品监督管理局. 中药注册管理专门规定 [EB/OL]. 2023-02-10 [2023-05-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhg-fxwj/20230210173401120.html>.
- [8] 国家药品监督管理局 药品审评中心. 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) [EB/OL]. 2022-04-29 [2023-05-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfo-Common/8a1682a8d37494732f7f441dd11f5af6>.
- [9] 国家药品监督管理局 药品审评中心. 真实世界证据支持药物注册申请的沟通交流指导原则(试行) [EB/OL]. 2023-02-06 [2023-05-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfo-Common/8b59a85b13019b5084675edc912004f1>.

(收稿日期 2023-06-02; 本文编辑 孟海峰)