

基于“三结合”注册审评证据体系下的 沟通交流技术指导原则 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，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。同时，根据品种是否按照“三结合”审评证据体系进行研发，制定了不同的技术要求。

目前，“三结合”审评证据体系的相关指导原则、技术要求正在通过审评实践不断丰富完善。为强化研审联动、提前介入的服务理念，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，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》基础上，遵循

中药研发规律，制定了《基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流技术指导原则》(以下简称《指导原则》)，指导申请人提出临床专业沟通交流申请。

二、起草过程

(一) 制定情况

2021年10月13日，在起草草稿、部门内部征求意见、部门技委会讨论等工作基础上，药审中心形成了《指导原则》初稿。

2021年10月15日，药审中心组织8位企业专家、4位医疗机构及科研院所专家、2位CRO专家，对初稿进行了讨论。修改初稿后，10月19日通过邮件，再次书面征求初稿讨论会专家的意见。10月22日，结合专家提出的意见建议，经技委会讨论修改，形成《指导原则》初稿修改稿。

2021年10月28日，药审中心组织6位企业专家召开指导原则改稿会，对初稿修改稿进行了讨论，同时征求了2位医疗机构专家的书面意见。10月29日通过邮件，再次书面征求改稿会专家的意见。11月1日，结合改稿会专家意见，经技委会讨论完善，形成了《指导原则》(内部征求意见稿)。

2021年11月2日至9日，完成了药审中心内部征求意见，形成了《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 74 条修改意见，其中采纳 57 条、部分采纳 5 条、未采纳 12 条。根据反馈意见，对指导原则内容范畴、适用范围、撰写体例、不同分类中药沟通交流的关注点和会议资料要求进行了完善。

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。

沟通交流是监管方和申请人基于品种案例共同探讨的重要途径，而中药复方制剂能够充分体现中药特色和“三结合”审评证据体系理念。因此，将《指导原则》定位于指导在“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，以传递“三结合”审评证据体系下中药研发和审评的新理念，促进共建符合中医药特点的评价方法和技术标准体系。

体例框架上，按照 1.1 类、3.1 类、3.2 类等中药复方制剂的注册分类分别论述。内容范畴上，主要阐述在不同研发阶段沟通交流的关键节点、会议资料要求和关注点，不涉及

审评技术要求；同时鉴于《中药注册分类及申报资料要求》有关3类中药的资料要求较为简略，基于审评实践以及相关指导原则的发布情况，细化有关会议资料要求并单独列为附件。

针对人用经验这一核心关键，通过回顾、梳理新法规实施后IND和NDA品种、沟通交流品种所提交人用经验资料情况，总结了人用经验资料用于注册申请时存在的共性问题。同时，结合前期间卷调研以及组织专家针对人用经验进行专题研讨的情况，将目前已形成的有关人用经验的共性认识转化到《指导原则》当中。

另外，将沟通交流品种审评过程存在的一般性问题，总结为“需要关注的其他问题”列在《指导原则》最后，以作为开展沟通交流的规范性指导。

四、主要内容

（一）适用范围

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，包括1.1类中药、3.1类中药、3.2类中药。

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，或其他分类的中药新药，如拟按照“三结合”审评证据体系研发，可参照“1.1 中药复方制剂”相关内容提出沟通

交流。

（二）主要特点

一是指导原则内容针对中药复方制剂不同注册分类，基于中药研发规律，细化了关键节点和具体研发情形。

二是根据古代经典名方中药复方制剂由专家审评的规定，基于专家审评对申报资料完整性的需要，提出了沟通交流阶段会议资料方面的要求。

三是突出人用经验在“三结合”审评证据体系中的关键地位，将有关人用经验的沟通交流，总结为人用经验研究方案的沟通、人用经验数据的沟通，并分别提出会议资料要求和关注点。同时，鼓励在早期研发阶段，有预先设计地开展获取人用经验的临床研究。

四是列表说明了不同分类中药复方制剂临床方面沟通交流所对应的会议类型，为申请人提交沟通交流申请提供实操层面指导。

五、需要说明的问题

一是在“三结合”审评证据体系下研发的中药新药，应持续动态评估证据体系中的构成和不同类别证据权重，评估已有研究资料对拟申报注册事项的支持程度。如中医药理论、人用经验方面研究数据已形成证据链，能够充分回答药品上市需要回答的所有临床问题，则不需开展临床试验。

二是对3类中药注册分类的细化是基于中医药理论、人

用经验和临床试验相结合的审评证据体系思维的，因此《指导原则》的适用范围同样包括3类中药，并重点提出了会议资料方面要求，以确保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。

三是考虑到改良型新药、已上市中药变更以及临床试验期间变更等情形的沟通交流，在中医药理论、人用经验、临床试验等方面的关注点与1.1类中药复方制剂类似，因此，为避免重复，在指导原则中提出，以上情形可参照1.1类中药复方制剂提出沟通交流，没有单独设置专门章节。

四是指导原则内容主要为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。有关人用经验的定义、研究方案设计要求、研究数据评价要求等方面内容，将在有关人用经验收集整理、临床研究评价的指导原则中涉及；有关3类中药的审评技术要求，目前已形成相应的审评要点，后续将视情况转化为指导原则。