

# 中药新药临床试验质量控制关键问题的专家共识

元唯安<sup>1</sup>, 唐健元<sup>2</sup>, 高蕊<sup>3</sup>, 胡思源<sup>4</sup>, 赵艳玲<sup>5</sup>, 邹冲<sup>6</sup>, 李博<sup>7</sup>,  
张俊华<sup>8</sup>, 张磊<sup>9\*</sup>, 杨忠奇<sup>10\*</sup>

- (1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203; 2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075;  
3. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 4. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300192;  
5. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410000; 6. 江苏省中医院, 江苏 南京 210029;  
7. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010; 8. 天津中医药大学, 天津 301617;  
9. 上海中医药大学, 上海 201203; 10. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510407)

**[摘要]** 自《药物临床试验质量管理规范》(GCP)实施以来,尤其是2015年以后,我国新药临床试验整体质量有了显著进步,但与发达国家相比较,还存在一些明显的质量问题。中药新药临床试验是我国新药临床试验的重要组成部分,除了一些共性问题以外,还存在跟中医药相关的特殊质量问题。在安全性数据方面如人用安全性数据收集不规范、申办者对非预期严重不良反应(SUSAR)处理与判断专业度不高及不及时、研究者对不良事件与试验药物关系判断依据不充分,有效性数据方面如量表类主要疗效指标无法溯源、中医证候数据达不到新修改GCP中对“源数据”的要求及中药安慰剂质量不高,在整体质量体系建设方面申办者、研究机构并未建立符合中药新药研究特点的质量保证体系等问题。中药新药临床试验质量在遵循我国现行GCP及ICH-GCP的大前提下,还应考虑中药新药临床试验本身的特点,针对这些特点制定有针对性的质量控制措施,以切实提高我国中药新药临床试验的整体质量,对促进我国中药新药研发具有重要的战略意义。

**[关键词]** 中药新药; 临床试验; 质量控制; 专家共识

## Expert consensus on key issues of quality control in clinical trials of new drugs of traditional Chinese medicine

YUAN Wei-an<sup>1</sup>, TANG Jian-yuan<sup>2</sup>, GAO Rui<sup>3</sup>, HU Si-yuan<sup>4</sup>, ZHAO Yan-ling<sup>5</sup>, ZOU Chong<sup>6</sup>, LI Bo<sup>7</sup>,  
ZHANG Jun-hua<sup>8</sup>, ZHANG Lei<sup>9\*</sup>, YANG Zhong-qi<sup>10\*</sup>

- (1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 3. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 4. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300192, China; 5. the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410000, China; 6. Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 7. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 8. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 9. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 10. the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510407, China)

**[收稿日期]** 2021-01-27

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09304002);上海市促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划项目(20CR4003B)

**[通信作者]** \* 杨忠奇,教授,主任医师,博士生导师,主要从事中医药临床研究/中医心血管内科,E-mail: yang\_zhongqi@163.com; \* 张磊,博士,教授,主要从事中药新药临床评价,E-mail: zhanglei37@sina.com

**[作者简介]** 元唯安,博士,主任医师,主要从事中药新药临床评价,E-mail: weian\_1980@163.com

**[Abstract]** Since "the implementation of good clinical practice" (GCP), especially after 2015, the overall quality of new drug clinical trials in China has made significant progress, but compared with developed countries, there are still some obvious quality problems in clinical trials in China. Clinical trials of new drugs of traditional Chinese medicine are an important part of clinical trials of new drugs in China. In addition to some common problems in all clinical trials, there are also some special quality problems. In terms of security data, such as the collection of human safety data is not standardized, the management and judgment of unexpected serious adverse reactions (SUSAR) were not professional and timely, the relationship between adverse events and trial drug was not fully judged by investigator. In terms of effective data, such as primary efficacy outcome of the scale cannot be traced, TCM syndrome data cannot meet the requirements of "source data" in the revised GCP and the quality of traditional Chinese medicine placebo is not high, in terms of overall quality system construction, the sponsors and research institutions have not established a quality assurance system that conforms to the characteristics of new drug research of traditional Chinese medicine, etc. The quality of clinical trials of new drugs of traditional Chinese medicine is based on the current GCP and ICH-GCP in China, we should also consider the characteristics of clinical trials of new traditional Chinese medicine drugs, and formulate targeted quality control measures according to the characteristics of these new drugs of traditional Chinese medicine, to improve the overall quality of clinical trials of new drugs of traditional Chinese medicine in China, which has important strategic significance for promoting the research and development of new drugs of traditional Chinese medicine in China.

**[Key words]** new drugs of traditional Chinese medicine; clinical trial; quality control; expert consensus

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20210219.501

中药是我国药品的重要组成部分,也是我国药品概念与世界上其他国家和地区相比较具有特色之处。我国法律对药品的概念有着明确的定义,即“药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药、化学药和生物制品等”<sup>[1]</sup>。与之对应的中药新药研发也是我国新药研发的重要组成部分,我国相关法规,如2019年12月1日开始实施的新修订《中华人民共和国药品管理法》<sup>[1]</sup>、2017年7月1日开始实施的《中华人民共和国中医药法》<sup>[2]</sup>、2020年7月1日起施行的《药品注册管理办法》(2020年国家药监局令 第27号)<sup>[3]</sup>、2020年9月28日发布的《中药注册分类及申报资料要求》(2020年第68号)<sup>[4]</sup>、2020年12月25日发布的《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》(国药监药注[2020]27号)<sup>[5]</sup>,都高度关注中药新药研发,鼓励“基于临床价值”的中药新药研发。2017年我国加入了人用药品注册技术要求国际协调会议(International Conference on Harmonization of Requirements for Registration Pharmaceuticals for Human Use,简称“ICH”)<sup>[6]</sup>,并于2020年7月1日正式实施的新修订《药物临床试验质量管理规范》(国家药监局 国家卫生健康委 2020年第57号)<sup>[7]</sup>(以下简称“新修订GCP”),总体来看新修订GCP在体例及内容上都与ICH-GCP非常接近,这就要求我国新药临床试验的质量管理与国际接轨,尤其是新修订GCP中对“源文件”“源数据”都提出了明确要求。中药新药临床试验作为我国新药临床试验中的重要组成部分,也必须按照新修订GCP的要求进行质量管理。但现实情况是当前中药新药临床试验某些质量问题与新修订GCP的要求还存在一定差距,最典型的如中药新药临床试验的中医证候源数据问题,一般中医证候源数据的获取是靠中医师通过望、闻、问、切来完成,但是在中药新药

临床试验中对这些源数据如何做到溯源以确保研究者判断是否符合试验方案目前还无法实现。上述中药新药临床试验中存在的质量相关问题可能是中医学学科本身的特殊性造成的,也有中药新药临床试验整体质量与化学药物等存在差距的原因所造成,前期已经对相关中药新药临床试验的质量问题进行了分析<sup>[8]</sup>。因此有必要对当前中药新药临床试验质量相关的一些关键问题进行厘清并形成解决共识,否则长期来看会对我国中药新药的整体研发水平造成潜在影响。本文将就我国中药新药临床试验中的一些质量问题进行论述,并就相关问题与行业内从事具体的专家一起提出应对策略,以期提高我国中药新药临床研究的整体质量。

## 1 中药新药临床试验整体质量要求

**1.1 申办者负责建立临床试验整体质量管理体系** 新修订GCP对申办者提出了更高的要求:申办者负责制定、实施和及时更新有关临床试验质量保证和质量控制系统的标准操作规程,确保临床试验的实施、数据的产生、记录和报告均遵守试验方案、本规范和相关法律法规的要求<sup>[7]</sup>。因此建议:①申办者应当建立临床试验的质量管理体系。申办者应在临床试验实施前形成《\*\*\*中药新药临床试验整体质量管理体系》书面文件,并请相关医学专家、GCP专家、统计及数据管理专家等进行全方位论证后实施,在试验实施过程中要根据实际情况及时调整改进质量管理措施;②质量管理体系的内容应包括新修订GCP规定的涵盖临床试验全过程,包括临床试验的设计、实施、记录、评估、结果报告和文件归档之外,考虑到中药新药临床试验的特殊性,还应在中药新药临床试验质量的特殊点建立有针对性质量管理体系,例如对中医药物临床试验机构、主要研究者的遴选标准、中药新药临床试验盲法质量控制措施、中医证候信息数据的质量控制方案等;③申办者应建立独立的数据监察委员会,委员会成员

的专业背景至少应涵盖医学、统计学、中药毒理学、临床试验质量等专业背景人员。数据监察委员会的人员组成、运作方式要透明公开。

**1.2 研究机构建立适合中药新药的质量保证体系** 我国新修订 GCP 的一大特色就是在研究者部分对研究机构的职责也进行了一些界定。因此建议:①研究机构应建立专门的药物临床试验质量保证部门,并配备专职质量保证工作人员,要建立临床试验质量保证日常工作制度及相关标准操作规程(SOP)。针对中药新药临床试验,研究机构需制定相关质量保证措施,重点要围绕中药新药临床试验中医证候数据质量及可溯源性等关键环节建立有针对性的措施;②要关注研究者中医证候数据质量相关培训,在西医药物临床试验机构开展中药新药临床试验的,项目中需要授权有中医专业背景研究者,要对拟参加试验的中医背景研究者进行试验相关内容培训,培训内容应涵盖研究方案纳入标准中医证候诊断及中医证候疗效评价,培训结束后应进行培训效果考核,合格者方可参加试验,同时要保留相关培训证据;③建立研究机构层面的整体中医证候数据质量保证体系。中医证候数据如果是纸质源文件要关注文件的受控管理、如果是电子源文件要关注电子系统本身的安全性、可靠性及是否经过相关信息验证。

## 2 中药新药临床试验安全性数据

安全性是新药临床试验的核心关注点之一,如何在新药临床试验中科学、可靠地收集安全性数据是新药临床试验质量保证的核心内容之一。安全性信息直接关系着受试者安全和临床试验的质量,也为上市后药品说明书中安全性事项说明提供可靠依据<sup>[9]</sup>。在遵循新药临床试验安全性数据收集与判断的一般原则基础上,还要根据中药新药临床试验的实际特点,制定关于中药安全性数据质量有针对性的解决措施。

**2.1 中药新药既往人用经验安全性数据的收集** 不同于化学药物或其他生物制剂的新药研发,中药新药很多有前期人用经验,因此在正式实施临床试验前,有关研究品种既往人用经验数据的收集对评估药物本身的安全性非常关键,同时对试验实施过程中为研究者判断不良事件与药物关系具有重要的参考价值。关于如何规范收集中药人用经验数据<sup>[10]</sup>,已进行了详细阐述。总体来说关于人用经验安全性数据收集,建议申办者在临床试验实施前把收集到的人用经验安全性数据形成书面报告。

为保证中药新药人用经验安全性数据收集的质量,应满足以下几点:①中药新药处方的来源,要说明来源于某位医生或者某医疗机构院内制剂;②数据收集的方式,要说明是来源于临床实践或者临床研究;③人用经验数据的样本量,如果是临床经验方或院内制剂要说明大体有多少数量级的患者使用,如果是既往临床研究要详细报告参加研究的受试者数量;④详细描述人用经验发生的安全性事件以及与药物

关系的判断,要尽可能全的收集临床使用期间发生的不良反应或者其他安全性事件,如果是临床研究要全部列出所发生的不良事件以及与药物之间是否有关;⑤人用经验数据与动物实验安全性结果一并作为安全性内容纳入《研究者手册》,以作为临床试验实施过程中安全性事件评估的重要技术依据;⑥在试验实施过程中任何新发现的人用经验安全性数据要进行实时收集,并及时将收集到的最新安全性数据更新到《研究者手册》中。

**2.2 申办者对可疑且非预期严重不良反应的判断与报告** 根据 ICH-GCP 及我国新修订 GCP 要求,申办者要负责组织对临床试验中发生的严重不良事件(serious adverse event, SAE)是否为可疑且非预期严重不良反应(suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR)进行判断。鉴于此,中药新药研发申办者在临床试验实施前应组建高水平的 SUSAR 判断团队。团队成员应由以医学专家、毒理学专家(尤其要有中药毒理专业背景者)为主的人员组成,应建立具有可操作性的书面运行管理机制。运行管理机制要明确:①组织工作章程;②组成人员名单及出席人数最低限制;③要形成正在研究的中药新药不良反应数据库资料,有助于快速、专业判断 SUSAR,如建立本次研究药物中药处方及所有单味中药既往报道数据库,一旦发生 SAE 能够快速检索;④接到 SAE 报告后如何快速响应,如第一时间团队成员能够快速响应并进行专业判断,一般要求申办者在接到研究者报告 SAE 的 24 h 内判断 SAE 是否为 SUSAR;⑤判断结果如何第一时间反馈所有参研单位;⑥如果判断是 SUSAR,如何及时规范上报监管部门;⑦争议解决机制,如团队成员对发生的 SAE 是否为 SUSAR 时出现争议如何解决。

针对当前我国新药临床试验中 SUSAR 报告中的信息收集、报告流程、报告时效等方面的问题,国内学者开展了讨论并提出了应对之策<sup>[9,11]</sup>。对临床试验中发生的 SUSAR,要求申办者及时、规范上报监管部门。具体要按照药品审评中心发布于 2018 年 5 月 1 日正式实施的《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》<sup>[12]</sup>进行报告,该程序接收国内外药物研发申办者经国家药品监督管理局许可进行的药物临床试验期间 SUSAR 个例安全性快速报告。

**2.3 研究者对临床试验实施过程中发生安全性事件的判断** 研究者在实施临床试验过程中要及时、完整收集所有发生的不良事件(adverse event, AE),发生 SAE 要第一时间报告申办者及所在研究机构伦理委员会,要完整记录 AE 的开始时间、结束时间、处理及最后结局。考虑到中药多成分、多靶点特点,而且对多数中药基础毒理研究并不深入,因此中药中可能存在不少既往未被关注到的 AE,建议中药新药临床试验中对 AE 与药物关系秉承“审慎”原则,所谓“审慎”是在基于前期人用经验安全性数据及动物实验安全性基础上研究者判断 AE 与药物关系应偏向保守,如试验过程中发生肝功能异常,且无明确其他原因导致肝功能异常,尽管无既往



试验药导致肝功能损伤的数据,但是研究者应基于审慎原则判断该肝功能损伤与试验药物的关系为“可能相关”,或者至少是“无法判断”,而不是“可能无关”或“肯定无关”,有助于最大限度早期发现试验药物潜在的安全性风险。

### 3 中药新药临床试验有效性数据

众所周知中医临床疗效评价研究是中医药领域的热点、难点问题,同样如何确保中药新药临床试验中有效性数据质量也是当前行业内的热点、难点问题。考虑到中药新药疗效评价指标的特点,多数中药新药临床试验中选择量表作为疗效指标,但是如何确保量表采集的数据是真实可靠的,以及如何通过技术手段实现对这些数据的溯源同样也是具有挑战性的一项工作。

**3.1 主要疗效指标数据的可溯源性** 主要疗效指标设计是否合理、数据质量是否能够得到保证、数据结果能否达到预期结果是决定新药能否上市的关键性因素。具体涉及中药新药临床试验,以量表等软性指标为主要疗效指标者较多,因此为保证临床试验的质量有必要对此类主要疗效指标数据采集方式进行规范。国内已经有很多学者关注到了此类问题,明确提出在中药新药临床研究中“创建电子化的患者报告结局”<sup>[13]</sup>,同时“移动信息技术应用于中药临床研究中质量控制的意义”“相比传统的量表、日志卡等方法,新的移动信息技术能更好的满足客观、定量、便捷、低成本和持续动态观测的要求,或可在一定程度上解决中医药临床试验质控方面的困难。但是这些技术的应用目前还存在诸多技术和伦理方面的问题,尚需全行业共同努力来解决这些问题”<sup>[14]</sup>。并且当前在国内开展的一些中药新药临床试验中已经在尝试用电子化工具采集主要疗效指标,也取得了较好的效果。

电子化患者报告临床结局(patient reported outcome, PRO),指的是通过电子化方式获取的患者报告,获取途径包括访谈、在线问卷、量表等<sup>[15]</sup>,但最主要的方式是通过电子化验证的量表来完成。PRO可以由第三方专业机构提供,第三方按照申办者、研究者的具体要求提供相应的PRO采集内容配置,并负责PRO日常运行及技术支持。美国FDA 2013年发表的《临床研究中的电子源数据》<sup>[16]</sup>也为临床试验中PRO系统的应用提供了行业支持。经过近几十年的发展,全球已经有上千种PRO量表应用于新药临床试验和其他各种临床研究,其中一些常用量表(如EQ-5D-5L<sup>[17]</sup>,SF-36<sup>[18]</sup>)已经经过电子化验证,现已被广泛应用。2018年10月中国首个PRO产品ePDataTM上市<sup>[19]</sup>,并开始用于结直肠癌患者管理项目,预期收集的数据包括生活质量量表、AE问卷及诊疗满意度问卷。之后多个产品相继上市,如太美医疗的eReport、医渡云PRO、百奥知患者报告结局系统,PRO数据采集系统在医药行业正在快速发展。

因此,建议对中药新药临床试验中的主要疗效指标应采用电子化量表采集系统进行数据采集,电子化量表采集系统

应满足如下总体技术要求:①能够实现数据溯源,并保留操作轨迹。包括数据采集时间、数据修改等相关轨迹都能够保存,能够最大限度确保数据是由谁采集、什么时间采集、数据有没有经过修改、数据由谁修改等信息;②电子化量表采集系统使用前应经过伦理委员会批准;③电子化量表采集系统应配备操作手册,使用前应对使用者进行操作培训,相关培训记录应保存在研究原始资料中;④电子化量表采集系统要对不同用户的权限进行明确限定;⑤电子化量表采集系统要经过准确性及稳定性验证,并保留相关验证报告或记录;⑥电子化量表采集系统要符合国家信息安全及个人信息保护相关法律规定。

**3.2 中药新药临床试验中医证候数据的质量** 不同于其他化学药及生物制剂,对中医证候的诊断及疗效评价是中药新药临床试验所特有的<sup>[20-21]</sup>。既往对此类中医证候数据只是由研究者在试验实施过程中根据受试者实际情况填写相关中医证候数据,对中医的四诊关键信息如受试者的舌像、脉象、面色等均无图像或其他数据进行佐证,如果研究结束后对这些数据填写是否真实、有无误差等均无法进行有效核实,此种情况也无法达到新修订GCP对“源数据”的基本要求。上述情况对中医证候相关数据的质量控制带来的风险是显而易见的,长此以往没有有效的外部约束机制也会导致研究者、研究机构、申办者对中医证候相关数据质量的不重视。因此对中医证候数据质量进行规范是亟待解决的问题,关于中药新药临床试验中医证候客观化具有里程碑意义的事件:2013年11月16日在上海召开的由中华中医药学会中药临床药理分会主办的中医药临床研究证候测量客观化专题研讨会,会议邀请了中医证候测量与四诊客观化领域专家以及有关管理部门人员,就中医新药临床研究四诊客观化应用形成了专家共识<sup>[22]</sup>,对推动中医药临床研究四诊客观化应用进程,加强临床研究证候测量的质量控制具有重要意义。

鉴于上述分析,考虑到我国当前中药新药临床试验的研究现状,同时为了推动我国中药新药研发的可持续发展,中药新药临床试验中医证候数据质量应满足如下要求:①建议对中药新药临床试验中产生的中医证候源数据进行客观化记录及保留。试验实施过程中实时记录舌脉象原始采集图像及其相关特征参数,并保证数据的可溯源性。相关原始记录保存应符合国家药品监督管理部门原始研究资料保存要求,应能够有效接受现场核查;②建议中药新药临床试验中使用四诊采集仪,所选用四诊采集仪应是得到国家有关部门批准的合格医疗设备,同时要保留四诊采集仪试验期间的校准报告及效期证明;③建议将中药新药临床试验中采集的中医四诊信息能够实现与临床试验电子化系统进行数据接口,以实现相关中医四诊信息数据实时抓取。

**3.3 中药新药临床试验盲法的质量** 在符合伦理学原则下,为证明药物的疗效及考察试验的整体质量,中药新药临床试验设计一般推荐安慰剂作为对照<sup>[23]</sup>。有学者总结了中

药安慰剂的4大基本属性“安全性、适用性、相似性和可控性”<sup>[24]</sup>。考虑到中药新药药理学研究的实际情况,中药新药多以颗粒剂为主,但是在双盲试验中由于中药特殊的气味、性状及颜色,导致中药颗粒剂、口服液等安慰剂的制作非常困难,试验实施过程中极易破盲。由于中药安慰剂的制作存在较多技术难题,因此国内有学者专门以中药安慰剂的制作为研究方向。关于中药安慰剂的效果评价方法国内也有学者专门开展了研究<sup>[25]</sup>。

鉴于此,关于中药新药临床试验盲法的质量,建议:①中药新药盲法临床试验实施前要对拟使用的中药安慰剂进行盲法效果评价;②对中药安慰剂的相似性评价要从外观、性状、气味、味道等至少4个维度进行评价;③要设计相似性评价量表评价中药安慰剂与试验药的相似度,量表内容可以参考视觉模拟评分或者按照不同等级进行评价;④关于中药安慰剂的评价主体,目前较多采用人工评价,评价人可以为研究者、患者、药学专家或者其他独立专家,至少需要3个独立评价人完成评价,一致性评价的原始记录文件要留档保存。鼓励使用现代技术手段如电子鼻、电子舌等先进工具进行评价;⑤中药安慰剂建议至少保存至临床试验注册现场核查结束。

综上所述,中药新药临床试验质量在遵循我国新修订GCP及ICH-GCP的大前提下,还应考虑中药新药临床试验本身的特点,针对这些中药新药的特点制定针对性的质量控制措施,对促进我国中药新药研发具有重要的战略意义。

**[致谢]** 本共识形成过程受中国药学会第一届中药临床评价专业委员会的技术支持。

#### [参考文献]

- [ 1 ] 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26)[2021-01-27]. [http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content\\_5424780.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm).
- [ 2 ] 中华人民共和国中医药法[EB/OL]. (2016-12-26)[2021-01-27]. [http://www.gov.cn/xinwen/2016-12/26/content\\_5152773.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2016-12/26/content_5152773.htm).
- [ 3 ] 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020-01-22)[2021-01-27]. [http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content\\_5512563.htm](http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5512563.htm).
- [ 4 ] 中药注册分类及申报资料要求[EB/OL]. (2020-09-28)[2021-01-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [ 5 ] 国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见[EB/OL]. (2020-12-25)[2021-01-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20201225163906151.html>.
- [ 6 ] 国家食品药品监督管理总局成为国际人用药品注册技术协调会成员[EB/OL]. (2017-06-22)[2021-01-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwgk/xwfb/20170622153001224.html>.
- [ 7 ] 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020-04-26)[2021-

01-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.

- [ 8 ] 彭朋,元唯安,胡慧慧,等. 中药新药临床研究中医证候质量控制思考[J]. 中华中医药杂志,2020,35(6):2722.
- [ 9 ] 曹丽亚,郭薇,谢林利,等. 临床试验中安全性信息收集存在的问题和探讨[J]. 中国新药与临床杂志,2020,39(8):468.
- [ 10 ] 杨忠奇,唐雅琴,汤慧敏,等. 试论中药人用经验资料收集、数据质量与证据形成[J]. 中国中药杂志,2021,46(7):1681.
- [ 11 ] 裴小静,崔欢欢,胡洋平,等. 药物临床试验期间可疑且非预期严重不良反应个例安全性报告常见问题分析与思考[J]. 中国新药杂志,2020,29(24):2761.
- [ 12 ] 药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序[EB/OL]. (2018-04-27)[2021-01-27]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=90755b9d6035c1b4>.
- [ 13 ] 孙昱. 符合中医药特点的中药新药评价思路探讨[J]. 中国药事,2020,34(7):749.
- [ 14 ] 宋彩梅,吕佳康,薛斐然,等. 移动信息技术在中药临床研究中的应用[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(22):3862.
- [ 15 ] 张艳宏,刘保延,何丽云,等. 病人报告的临床结局研究与实际应用[J]. 中西医结合学报,2008,6(11):1101.
- [ 16 ] Guidance for industry: electronic source data in clinical investigations[EB/OL]. (2014-02-07)[2021-01-27]. <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/fda-guidance-for-industry-electronic-source-data-in-clinical-investigations>.
- [ 17 ] J JASON L, STEPHEN J C, EMUELLA F, et al. Agreement among paper and electronic modes of the EQ-5D-5L[J]. Patient, 2020,13(4):435.
- [ 18 ] CHEN T H, LI L, SIGLE J M, et al. Crossover randomized controlled trial of the electronic version of the Chinese SF-36[J]. J Zhejiang Univ-Sc B, 2007,8(8):604.
- [ 19 ] 国内首款患者自诉 App 产品发布将助力新药研发上市[EB/OL]. (2018-10-30)[2021-01-27]. [http://www.xinhuanet.com/fortune/2018-10/30/c\\_1123637227.htm](http://www.xinhuanet.com/fortune/2018-10/30/c_1123637227.htm).
- [ 20 ] 马莲,王可彬,吴圣贤. 基于“理论创新”视角探讨证候类中药新药的研发[J]. 中国中药杂志,2020,45(20):5048.
- [ 21 ] 陈光,王阶. 证候类中药新药研发的中医理论基础探讨——基于古代文献的中医方药干预模式研究[J]. 中国中药杂志,2020,45(3):704.
- [ 22 ] 胡镜清,任德权,刘平,等. 中药新药临床研究四诊客观化专家共识[J]. 中国中药杂志,2014,39(2):327.
- [ 23 ] 中药新药临床研究一般原则[EB/OL]. (2015-11-03)[2021-01-27]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=e806afcc7fac7929>.
- [ 24 ] 吴飞,陆章琪,胡佳亮,等. 临床试验用中药安慰剂设计和质量控制研究进展[J]. 中国新药杂志,2018,27(11):1254.
- [ 25 ] 陆芳,唐健元,赵阳,等. 中药新药临床试验中安慰剂模拟效果评价与思考[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(11):1163.