

·标准与共识·

中药人用经验研究专家共识

杨忠奇^{1*}, 高蕊², 胡思源³, 元唯安⁴, 张磊⁵, 唐健元⁶, 邹冲⁷,
李博⁸, 李晓晖⁹, 唐雅琴¹, 鲁路¹, 倪世豪¹

- (1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405; 2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091;
3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 4. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021;
5. 上海中医药大学, 上海 201203; 6. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610032;
7. 江苏省中医院, 江苏 南京 210029; 8. 首都医科大学附属北京中医医院/北京市中医研究所/
北京中医药循证医学中心, 北京 100010; 9. 厦门市中医院, 福建 厦门 361001)

[摘要] 人用经验对于中药新药研发具有重要意义,为获得可靠的人用经验数据,中国药学会中药临床评价专业委员会组织专家起草《中药人用经验研究专家共识》。强调人用经验研究目的要明确,围绕临床适应症和处方阐述中医药理论依据;通过处方临床定位、目标人群分析临床优势或治疗特点,阐述临床价值;评估处方饮片剂量和药味数量,说明制备工艺及与中药新药工艺路线基本一致,分析工艺未来大生产的可行性,说明剂型选择的合理性,初步评估处方中药材资源。制定合理的人用经验研究方案,在人用经验临床资料收集中要符合医学伦理学要求和避免利益冲突,根据不同临床资料特点采用不同的收集方法;制定质量控制措施保证临床数据真实、准确、完整、可靠和可溯源。临床数据相关定义应统一明确,采取措施避免偏倚,数据经过治理后方可开始统计分析。通过人用经验研究明确处方临床定位、应用人群、常用剂量、疗程、初步的有效性和安全性,从而对人用经验数据开展讨论,形成规范的中药人用经验研究报告。

[关键词] 中药新药; 人用经验; 专家共识

Expert consensus on human use experience research of traditional Chinese medicine

YANG Zhong-qi^{1*}, GAO Rui², HU Si-yuan³, YUAN Wei-an⁴, ZHANG Lei⁵, TANG Jian-yuan⁶, ZOU Chong⁷, LI Bo⁸,
LI Xiao-hui⁹, TANG Ya-qin¹, LU Lu¹, NI Shi-hao¹

- (1. *the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China*; 2. *Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China*; 3. *First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China*; 4. *Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China*; 5. *Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*; 6. *Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610032, China*; 7. *Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China*; 8. *Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University/Beijing Institute of Chinese Medicine/Beijing Evidence-based Chinese Medicine Center, Beijing 100010, China*; 9. *Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361001, China*)

[Abstract] Human use experience (HUE) is important for the research and development of Chinese medicine. For the sake of more reliable data, the Professional Committee for Clinical Evaluation of Chinese Medicine of Chinese Pharmaceutical Association drafted the *Expert Consensus on Human Use Experience Research of Traditional Chinese Medicine*. It highlights that the research on HUE should

[收稿日期] 2022-05-24

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1707401);广东省药品监督管理局科技创新项目(2020JDB07);广州市科技计划项目(202102010013)

[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

have clear purposes, describe the theoretical basis of traditional Chinese medicine (TCM) for the clinical indications and prescriptions and the clinical value of prescriptions, especially the advantages or characteristics in clinical orientation and target population, evaluate the dosages and number of medicinals of prescriptions, verify the accordance with the preparation process of new Chinese medicine, analyze feasibility of the process for large-scale production and the rationality of the dosage form, and assess the medicinal material resources. Moreover, such research should have reasonable protocol and the collection of clinical data on HUE must comply with medical ethics and avoid conflicts of interest. The collection method should be selected depending on the characteristics of clinical data. Quality control measures should be formulated to ensure the authenticity, accuracy, completeness, reliability, and traceability of clinical data. The definitions on the clinical data should be uniform and clear, and methods should be adopted to avoid bias. The data can be statistically analyzed after the processing. Through the study of HUE, the clinical orientation, target population, commonly used dosage, course of treatment, preliminary efficacy and safety of Chinese medicine prescriptions will be clarified. On this basis, the data on the HUE should be discussed and conclusions will be drawn. Finally, a standardized report will be formed.

[Key words] new drug of traditional Chinese medicine; human use experience(HUE); expert consensus

DOI:10.19540/j.cnki.cjmm.20220601.501

临床实践是中药新药处方的主要源泉,中药新药往往在研发前即具有一定的临床应用基础。2019年颁布的《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》要求“改革完善中药注册管理,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”,首次在官方文件出现“人用经验(human use experience, HUE)”。2020年国家药品监督管理局发布《关于促进中药传承创新发展的实施意见》,明确中药注册审评采用“中医药理论、人用经验和临床试验相结合”的证据体系,综合评价中药的临床有效性与安全性。2022年国家药品监督管理局药品审评中心发布《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则》,明确基于人用经验的中药新药临床研发路径,强调高质量人用经验数据重要性。

中药人用经验是指在长期临床实践中积累的用于满足临床需求,具有一定规律性、可重复性的关于中医临床诊疗认识的概括总结。具有良好人用经验数据的中药新药可申请豁免非临床有效性研究、I期临床试验和II期临床试验等^[1]。因此,人用经验对于缩短中药新药研发周期和提高研发成功率具有重要意义。在“三结合”的中药注册审评体系中,“中医药理论”和“临床试验”已有比较成熟的指导原则,但如何收集和总结中药人用经验,形成良好人用经验数据的技术体系尚待完善。由于中医临床实践以辨证论治为主,中医证型复杂多样,临床处方灵活化裁,简单归纳总结临床资料往往难以得到高质量的人用经验数据。为获得良好的人用经验数据以支持中药新药研发,结合前期学术探讨与具体品种实践经验,中国药学会中药临床评价专业委员会组织专家起草共识,强调中药人用经验研究应以目标为导向,通过人用经验研究为新药研发提供指导,申请豁免非临床有效性研究、部分非临床安全性研究、I期临床试验和II期临床试验等,据此设计合适的研究方案并组织实施。

1 处方的中医药理论依据

中医药理论是在古代哲学思想指导下,以整体观为指

导、以阴阳五行为框架、具有鲜明传统文化特征的理论体系,涵盖中医的健康观念、疾病认识、用药理念、诊疗行为和价值取向等诸多方面,形成了辨证论治、灵活兼顾的处方用药特点。开展人用经验研究,首先要讲清楚拟开发处方的理论依据。

中医临床思维是辨病与辨证相结合,通过临床实践积累发现疾病发生发展普遍规律,针对疾病核心病机提炼出统一处方,或是针对中医证型特点提炼出统一处方,处方统一才可能进行人用经验总结。因此开展中药人用经验研究,首先要梳理拟开发处方临床适应症涉及的中医药理论,包括病因、病机、中医证型及其演变规律、治法治则。病机是中医对疾病共性规律的认识,病机是相对恒定的和有规律的;充分阐述掌握疾病的病机,“谨守病机,各司其属”,形成基于核心病机的固定处方,是进行中药人用经验总结和新药开发的基础^[2];之后再对拟定处方进行分析,梳理处方与剂量形成、演变、固定过程和方解,阐述药物性味、归经、配伍和剂量,总结处方的辨证、治则治法、功能主治和使用人群;围绕处方临床适应症相关著作、医案、医论、医话等资料进行整理,对学术流派形成、发展和传承脉络进行归纳,总结出其临床诊疗思维和处方立论,分析其临床适应症病因病机、辨治规律、组方原则和用药特点。

对于某些民间验方或临床医生经验方,可能尚没有形成完善的理、法、方、药中医药理论体系,但如在临床应用中观察到较好疗效,也可以开展中药人用经验研究,不宜将处方是否具有合理的中医药理论解释作为开展中药人用经验研究的前置条件。

2 临床需求评估

临床需求是所有新药研发出发点,中药新药研发应基于“满足临床需求,发现临床价值”,以“中医临床价值观”指导,通过研究发现中药新药多元临床价值,具体包括中药新药的治疗作用、辅助治疗作用、改善疾病症状、提高生活质量、治未病、给患者提供治疗选择、使用方便和药物经济学优势,也可以是和西药合并使用减毒增效等方面;与之对应中

药新药可以是病证结合、专病专药或证候类新药等^[3]。开展人用经验研究前要确定处方的临床需求并开展评估,包括目标适应症流行病学情况和治疗方法,与已有上市药品和其他治疗手段进行比较,唯有较好临床价值与应用前景的处方,才适合开展人用经验研究。目前已有上市中药品种众多,许多产品功能主治雷同,因此处方临床需求评估目的就是挖掘处方独特的临床价值,分析其临床优势或治疗特点,避免中药新药开发低水平重复。

一般而言日常临床实践描述的临床适应症或主治范围比较宽泛,处方功能主治界定可能存在主次不清,与中药新药开发技术要求有较大距离。因此,人用经验处方评估的关键在于临床定位精准,目标人群清晰,包括年龄、性别、疾病的病情、病程、分期、分型或分级、中医证候等信息,这样就能够评判该产品是否是临床所需求的,对剂量、疗程、临床疗效和安全性数据评价就有了标准。

3 药学基础评估

处方应按方解中的“君、臣、佐、使”排列,书写科学规范的炮制品名称,注意处方的统一性、完整性和有序性^[4]。在回顾处方从产生、使用、发展、变化的历程基础上,对处方药味、饮片剂量的合理性进行分析评估。遇以下情形需更加关注安全性问题,在开展人用经验研究前一般应开展必要的毒理学评价:①含有毒药材或现代研究公认有毒性药味的处方与制剂;②处方中存在“十八反”“十九畏”等配伍禁忌;③处方饮片剂量明显超过药典规定;④处方包含无法确定标准的饮片;⑤特殊人群或特殊给药途径。

确保处方药味及用量、制备工艺一致是开展人用经验总结及后续研究的前提。中药制备工艺分传统制剂工艺和现代制备工艺,传统制备工艺包括中药饮片经粉碎或仅经水或油提取制成的固体(丸剂、散剂、丹剂、锭剂、茶剂等)、半固体(膏滋、膏药等)和液体(汤剂、合剂、搽剂、洗剂等)传统剂型;由中药饮片经水提取制成的颗粒剂以及固定处方水煎剂;中药饮片经粉碎后制成的胶囊剂;由中药饮片用传统方法提取制成的酒剂、酊剂等^[5];现代制备工艺往往涉及分离纯化工序,或者采用现代制剂和特殊给药途径。无论采用传统制剂工艺还是现代制备工艺,应评估药用物质基础及其吸收、利用的变化对人用经验研究结论的影响。

应根据不同人用经验研究的目的,满足与之相适应的生产过程及制剂质量控制要求。拟申请豁免非临床有效性研究的应至少保证投料饮片符合法定标准;无法定标准的原料应开展必要的毒理学评价,并研究制定质量标准。拟申请减少长毒实验动物种类或豁免Ⅰ期临床试验的,处方中不得含有毒性药材且仅限于外用制剂和口服制剂,应完成中试以上规模的生产工艺验证,制剂质量标准应与新药临床试验申请(investigational new drug application, IND)技术要求相当。拟申请豁免Ⅱ期临床试验的,制剂所用样品一般应采用生产规模制备的样品,生产应符合药品生产质量管理规范的要求。

申请豁免临床试验直接上市的(如注册分类3.1和3.2的制剂),应完成全部药学研究工作,明确生产工艺及关键工艺参数的合理范围,建立基本完善的质量控制方法,保证上市后药品批间质量一致。建议在立项早期关注处方中药味原料的供给稳定性和质量可控性,及生产工艺实现大规模生产的可行性。还应考虑目标人群用药特点及需求,评估不同剂型载药量、稳定性、顺应性、可携带性等方面的优点和缺陷,科学合理选择剂型等^[6]。

4 研究方案制定与医学伦理学审查

通过对拟开发处方调查评估,具有较好开发前景的,组织专家制定中药人用经验研究方案。中药人用经验研究方案应包括基本信息、背景资料、研究目的、研究设计、人用经验临床资料的收集方法、具体内容、步骤和实施路径等;描述临床目标适应症的有效性指标和安全性指标;描述人用经验临床数据质量控制和保证措施,说明试验数据的采集与管理流程,拟采用统计方法和分析软件。

应用已有临床数据开展人用经验回顾性研究,由于不存在治疗措施干预、不影响患者常规临床诊疗路径与诊疗权益,根据《涉及人的生物研究伦理审查办法》经医学伦理委员会审查批准后,可以免除签署知情同意书,同时要对人体材料的身份信息去识别、匿名化。前瞻性人用经验数据无论是临床观察、观察性研究或干预性研究,知情同意书仍是受试者权益保护的核心,其临床研究方案应该通过医学伦理委员会批准,获取受试者知情同意并做好受试者权益保护。在人用经验临床观察中要特别注意临床决策诱导问题,避免研究者可能并未根据患者病情选择最合适的诊疗方案而选择研究治疗方案;或者给患者选择指定处方导致临床决策偏倚,或者为了临床观察额外增加患者费用等,关注是否及时发现、处理、追踪和救治不良事件/严重不良事件,并对是否属于不良反应作出判断,及时告知受试者和向医学伦理委员会报告^[7]。

人用经验临床数据主要来源于名老中医本人或其团队,或者由相关医疗机构提供。在产品开发或转让中,名老中医本人或其团队,或者相关医疗机构是受益人。因此,强调医学伦理和利益冲突原则在人用经验研究中十分重要。医学伦理委员会不仅要审查研究方案,必要时也可以对人用经验研究报告开展审查并提供独立的审查意见。对处方所有人及相关机构提供的人用经验临床数据,无论是回顾性数据还是前瞻性数据,建议申办方委托独立的第三方进行现场核查与数据分析,避免出现临床数据选择性偏倚、夸大疗效与隐藏不良事件,现场核查与数据分析人员应签署利益冲突声明并对委托人负责。

5 人用经验临床资料收集

人用经验临床资料来源众多,收集方法各异,应根据不同资料特点有目的地收集整理。对处方提供者、代表性专家、学术继承人和师承团队的访谈,注重询问其对临床适应

症的病因、病机、治法认识和组方原则,个人临床应用经验、心得体会和典型案例,保留受访专家个性和特色,访谈结束后加以概括,结合其医论、医话、论文、著作等,重点阐述处方的中医药理论依据。

病历是人用经验的重要信息载体,包括门诊病历和住院病历;合格的病历资料应具备患者姓名、性别、年龄等基本信息;具备病名诊断、中医证候、主诉、现病史、刻下症、初诊、复诊和处方用药信息;有体现治疗效果的描述;有病史、体检、理化检查指标、疗程等信息。病历书写不完整、缺失重要诊疗信息、处方用药不完整或不明确的病历不宜采用。病历整理属于回顾性研究,由于受临床病历记录完整性和准确性影响,开展人用经验总结应具备较多病案数量。除非事先有严格的规定,一般来说从病历中总结出处方有效性和安全性的准确数据比较困难,所以对临床病历总结重点在明确处方用人群、常用剂量和疗程,推测其临床有效性和安全性,据此评估处方的临床价值^[8]。

基于中医临床实际,人用经验研究有效性和安全性数据应主要来自观察性研究或随机对照试验,观察性研究根据是否设立对照组分为描述性研究和分析性研究。观察性研究存在研究人群异质性较大、数据来源较多、各类混杂因素和偏倚较多的特点,为保证观察性研究数据的可靠性,应制订数据采集的标准操作规程或者其他预先规定收集数据的文件。如已经开展了随机对照试验,可参照目前临床试验报告规范进行材料总结。由于临床研究并非以申报新药注册为目的,可能会出现某些观察指标差异的情况,在材料总结时应予以说明。通过对观察性研究或随机对照试验总结,重点在初步明确处方有效性和安全性,从而为后续研究提供支持。

真实世界研究是指针对预设的临床问题,在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的真实世界数据,通过分析获得药物的使用情况及潜在获益/风险的过程,其数据来源于卫生信息系统、医保系统、疾病登记系统和药品不良反应监测系统等。与西医有比较明确的诊断标准、病名、临床指南和治疗规范比较,目前中医临床实践中医病名宽泛,某些情况下以症状作为病名,中医证型没有明确诊断标准,证型命名可由医生自由组合且变化甚多,治疗方案更是强调因人而异,因此难以产生格式化数据。对这类真实世界数据进行治理与分析,可提供一些中药安全性数据,但较难提供有效性数据。因此,鼓励医疗机构按照真实世界研究要求,构建符合真实世界数据要求的临床科研一体化系统,为未来开展基于真实世界的中药人用经验研究创造条件^[9]。

由于人用经验临床资料来源复杂多样,其原始数据全面、客观与真实性显得非常重要,是后续开展数据治理与统计分析的基础。因此倡导未来应建立中药人用经验质量管理规范(good experience practice of traditional Chinese medicines, GEP),以保证人用经验数据的可靠性。

6 人用经验临床数据管理与统计分析

人用经验临床数据管理首先要保证来源的合法合规,知识产权归属清晰,临床数据相关定义应统一明确,如疾病诊断按照《国际疾病分类(ICD10)》,中医证候诊断按照《中医临床诊疗术语国家标准》等。制定人用经验数据质量控制措施,保证数据真实、准确、完整、可靠;建立数据采集和录入的标准指南,确保录入数据与数据源的一致性,数据均应该可以溯源,提交数据与原始资料一致。由于人用经验数据来源于临床实践,如收集的不是一段时间内所有病例,或随机选择的治疗病例,可能产生选择偏倚。如果疗效指标为主观指标而未采用盲法,可能产生观察偏倚。因此人用经验数据的偏倚和混杂的控制十分重要,应采取严格措施减少选择偏倚、信息偏倚和混杂,尤其是倾向性评价。

在确定目标适应症和人群后,人用经验临床关键数据是临床疗效和安全性数据。临床疗效指标应该是同行认可的疗效标准,可以是疾病临床终点(如死亡)、重要临床事件(如脑卒中)和理化检查指标,或是中医证候、临床症状和体征改善。在安全性数据分析方面,有些临床检查可能缺失,相关记录尤其是门诊病例的随访与记录往往不完整,要特别注意避免安全性被低估。

由于临床观察往往采用较宽泛的诊断和排除标准,应尽可能提供较大样本量,才能够分析其临床疗效和发现常见的不良反应。人用经验临床数据存在不完整、数据标准/模型和描述方法不统一等问题,难以直接成为可分析数据,必须经过规范的治理过程,对数据类型、结局评价、偏倚评估、混杂因素及缺失值的逐一处理,涉及数据敏感、提取、清洗、转化、传输和存储等环节;经过治理后数据如符合分析要求,则按照研究方案要求选择相关统计方法进行分析^[10]。

7 人用经验研究讨论

通过中药人用经验研究获得的证据,目前看来不适合GRADE(the grading of recommendations assessment, development and evaluation)证据分级系统和牛津大学证据分级系统,也不适合国内有关学者提出的中医药证据分级系统,因此对于人用经验研究可按照“讲清楚,说明白”来开展讨论。“讲清楚”即指通过人用经验研究,讲清楚拟开发处方来源与中医药理论依据,处方组成、方解、功能主治、药材、制剂工艺及成药性,临床定位、目标人群、剂量和疗程。“说明白”即指通过人用经验临床数据分析,初步明确处方临床疗效和安全性,通过风险/受益评价,综合评估其临床价值,为申请豁免非临床有效性研究、I期临床试验和II期临床试验等提供支持,并指导后续研发方案。具体中药人用经验研究技术路径见图1。

8 人用经验研究报告结构与内容

良好的人用经验研究包括处方来源清晰,符合中医药理论,制备工艺合理,明确的临床适应症、临床定位、目标人群、用法用量和疗程,初步明确其临床有效性和安全性,风险/受

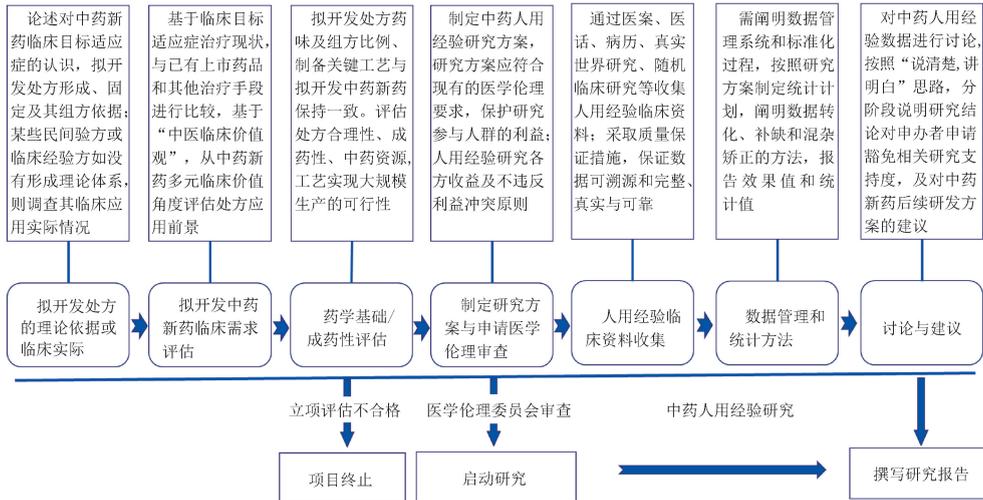


图 1 中药人用经验研究的技术路径

Fig. 1 Technical roadmap for human use experience (HUE) research of traditional Chinese medicine

益评估提示具有较好临床价值。建议中药人用经验研究报告结构和内容如下。

8.1 报告封面

包括处方名称、研究题目、研究类型、研究开始日期、研究完成日期、研究者、研究单位、统计学负责人及单位、药品注册申请人、联络人及联系方式、报告日期和原始资料保存地点。

8.2 签名页

研究者对报告的声明, 确认该报告准确描述了人用经验的研究过程、结果并签名。

8.3 报告摘要

应当简洁地说明人用经验研究要点, 通常不超过 3 页, 主要包括处方来源、处方提供者或代表性医家及其工作单位、中医药理论解析、制备工艺、临床适应病症、临床定位、目标人群、用法用量、疗程、数据治理方法、统计分析方法、临床有效性和安全性等。注明人用经验研究题目、主要研究者、研究单位、起止日期和研究目的。

8.4 报告目录

列出人用经验研究报告的内容目录和对应页码, 包括附录和列表资料等。

8.5 缩略语

应以列表形式提供在报告中所使用的缩略语、特殊或不常用的术语定义或度量单位。正文中首次出现的缩略语应规范拼写, 并在括号内注明中文全称。

8.6 伦理学与利益冲突声明

申明本研究遵守医学伦理准则, 经医学伦理委员会审核批准。附件须提供伦理委员会批准件、向患者介绍人用经验研究的材料和受试者知情同意书样本。申明人用经验研究各方人员可能获益情况, 承诺保证本研究独立、公正和客观。

8.7 研究机构与人员

列出参加人用经验研究医疗机构、合同研究组织和数据管理与统计分析等机构名称; 列出各单位主要研究者/负责人的姓名、学历、职称/职务。

8.8 报告正文

8.8.1 前言 介绍处方来源、处方提供者、代表性医家及其工作单位的基本情况, 临床适应症的流行病学情况、现有的治疗方法和临床需求。

8.8.2 研究目的 明确人用经验研究目的, 包括为新药研发提供指导, 申请豁免非临床有效性研究、部分非临床安全性研究、I 期临床试验和 II 期临床试验等。

8.8.3 阐述中医药理论 梳理临床适应症涉及的中医药理论, 包括病因、病机、中医证型及其演变规律、治法治则。分析处方与剂量形成、演变、固定过程, 与处方临床适应病症、病机相适合的方解。围绕临床适应症阐述名医临床思维和学术思想; 围绕处方阐述药物性味、归经、配伍、剂量、治则治法、功能主治、组方原则和用药特点等。

8.8.4 临床需求评估 分析处方临床定位, 明确目标人群, 包括年龄、性别、疾病的病情、病程、分期、分型或分级、中医证候等信息; 与已有上市药品和其他治疗手段进行比较, 分析潜在的临床优势或治疗特点, 阐述处方的临床价值。

8.8.5 药学基础评估 对方处方饮片剂量、药味数量进行合理性分析, 评估是否有合理的日服生药量和药味数量以保证临床治疗需求。详细说明制备工艺及与中药新药工艺路线与基本一致。如果处方已经形成医院制剂还应列出制剂质量控制标准。说明拟定工艺未来大生产的可行性, 能够满足未来大生产质量均一、稳定可控的需求, 说明剂型选择的合理性, 初步评估处方中药材资源。

8.8.6 医学伦理学与利益冲突 说明为保护患者隐私和受

试者权益采取的措施;说明人用经验研究各方和受益人关系,以及为避免利益冲突采取的措施。

8.8.7 人用经验临床资料收集 根据不同资料特点说明资料收集方法,包括访谈、文献研究、病历整理、观察性研究、随机对照试验或真实世界研究等。

8.8.8 人用经验临床数据管理与统计分析 临床数据相关定义统一明确,制定质量控制措施保证数据真实、准确、完整、可靠和可溯源,避免偏倚。经过治理后数据符合分析要求,列出统计分析方法,明确处方应用人群、常用剂量、疗程、初步的有效性和安全性。

8.8.9 讨论与结论 对于中药人用经验研究按照“讲清楚,说明白”的要求开展讨论并得出结论,结论应清晰明确,包括是否申请豁免,是否推荐继续研究或申报注册等。

8.8.10 参考文献与附件 列出本研究有关的参考文献和文件。

[利益冲突] 所有作者均申明不存在利益冲突。

[致谢] 本共识起草得到上海市药品监督管理局高敏洁、广东省药品监督管理局罗玉冰、南京医科大学于浩、上海医药集团股份有限公司刘雳、天津天士力制药股份有限公司何毅、浙江万邦德制药集团有限公司张建兵、正大青春宝药业有限公司王木兰、江苏康缘药业股份有限公司赵宾江、云南白药集团股份有限公司王京昆、华润三九医药股份有限公司刘晖、广州博济医药生物技术有限公司谭波、广州循证医药科技有限公司周杰、北京卓越未来国际医药科技发展有限公司辛毅的大力协助。

[参考文献]

[1] 国家药品监督管理局. 中药注册管理专门规定(征求意见稿)[EB/OL]. (2020-04-30) [2022-05-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xzgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.

gov. cn/zhuanti/ypzhcgblf/ypzhcgblfzhqyj/20200430154501315.html.

[2] 杨忠奇,汤慧敏,唐雅琴,等. 指导中药新药研发的理論思考[J]. 中国中药杂志,2021,46(7):1686.

[3] 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) [2022-05-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xzgk/ggtg/qtggtg/20201016144518188.html>.

[4] 国家药品监督管理局. 中药新药用材质量控制研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-10-10) [2022-05-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xzgk/ggtg/qtggtg/20201204153840138.html>.

[5] 国家药品监督管理局. 中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-12-04) [2022-05-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xzgk/ggtg/qtggtg/20201016144518188.html>.

[6] 卓静娴,丘振文,周杰,等. 基于人用经验的医疗机构中药制剂成药性评估[J]. 中国中药杂志,2022, doi:10.19540/j.cnki.cjcm.202204012.601.

[7] 黎欣盈,杨忠奇,唐洪梅,等. 中药人用经验数据应用的伦理学考量[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(14):1883.

[8] 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.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-04-13) [2022-05-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfo-Common/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539>.

[10] 国家药品监督管理局. 基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则[EB/OL]. (2022-05-05) [2022-05-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xzgk/ggtg/qtggtg/20220505092004149.html>.

[责任编辑 张燕]