



中国中药杂志
China Journal of Chinese Materia Medica
ISSN 1001-5302, CN 11-2272/R

《中国中药杂志》网络首发论文

题目： 中药人用经验研究质量管理指南
作者： 唐雅琴, 杨忠奇, 唐兆安, 元唯安, 唐健元, 邹冲
DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20240529.501
收稿日期: 2024-04-11
网络首发日期: 2024-05-31
引用格式: 唐雅琴, 杨忠奇, 唐兆安, 元唯安, 唐健元, 邹冲. 中药人用经验研究质量管理指南[J/OL]. 中国中药杂志.
<https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20240529.501>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

中药人用经验研究质量管理指南

唐雅琴^{1,2}, 杨忠奇^{1,2}, 唐兆安³, 元唯安⁴, 唐健元⁵, 邹冲⁶

(1.广州中医药大学 第一附属医院, 广东 广州 510405; 2.广东省中医临床研究院, 广东 广州 510405; 3.湖南中医药大学 第一附属医院, 湖南 长沙 410007; 4.上海中医药大学 附属曙光医院, 上海 200021; 5.成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075; 6.江苏省中医院, 江苏 南京 210029)

*通信作者 杨忠奇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医药临床研究/中医心血管内科, E-mail: yang_zhongqi@163.com

摘要 2023年2月国家药品监督管理局发布《中药注册管理专门规定》, 明确提出鼓励在中医临床实践过程中开展高质量的人用经验研究, 获得支持中药注册的充分证据; 同时提出人用经验研究应符合相关要求, 并接受药品注册核查。为规范中药人用经验研究, 获取高质量支持注册申请的人用经验数据, 促进研究规范化和标准化。按照国家相关法律法规和国家药品监督管理局药审中心人用经验研究技术指导原则要求, 充分考虑中医药临床特点, 中国药学会中药临床评价专业委员会组织制定《中药人用经验研究质量管理指南》, 包括开展人用经验研究医疗机构条件、研究者、申办者、药学关键信息及要求、研究方案、伦理审查要点、研究实施过程的要求、人用经验研究风险管理与受试者保护等内容。该文件经过专家多轮征求意见, 最终形成适用于支持药品注册的中药人用经验研究指南性文件, 用以指导规范开展中药人用经验研究。

关键词 人用经验; 质量管理; 指南

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20240529.501

Guidelines for quality control of human use experience studies on traditional Chinese medicine

TANG Ya-qin^{1,2}, YANG Zhong-qi^{1,2}, TANG Zhao-an³, YUAN Wei-an⁴, TANG Jian-yuan⁵, ZOU Chong⁶

(1.the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2.Guangdong Clinical Research Academy of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 3. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 4. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China; 5. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 6. Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract National Medical Products Administration released the *Special provisions on the administration of registration of traditional Chinese medicine (TCM)* in February 2023, encouraging high-quality human use experience (HUE) studies in TCM clinical practice to obtain sufficient evidence for TCM registration support. The provisions suggested that the HUE study should meet the relevant requirements and accept the drug registration verification. This paper aims to standardize the HUE study, obtain high-quality HUE data to support registration applications, and promote the standardization of research. In accordance with the relevant laws and regulations of the state and the requirements of the technical guidelines for the HUE study in the drug review center of the National Medical Products Administration, the clinical characteristics of TCM were considered, and the Clinical Evaluation Committee of Traditional Chinese Medicine of the Chinese Pharmaceutical Association organized and formulated the *Guidelines for quality control of human use experience studies on traditional Chinese medicine*, including the conditions of medical institutions carrying out HUE study, researchers, sponsors, key information and requirements of pharmacy, research programs, key points of ethical review, requirements of the research implementation process, risk management, and subject protection of HUE study. After several rounds of consultation with

收稿日期: 2024-04-11

基金项目: 广东省中药监管科学研究基地项目(2020JDB07); 广东省中药人用经验临床评价技术重点实验室项目(2022ZDB06); 广东省药品监督管理局科研项目(粤药监2023950); 2023年度广东省中医药局科研平台专项(20233011, 20233012)

作者简介: 唐雅琴, 博士研究生, E-mail: tangyaqin02@126.com

网络首发时间: 2024-05-31 16:47:16 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.2272.R.20240531.1529.001>

experts, a guideline document suitable for supporting drug registration and guiding HUE study on TCM was finally formed.

Key words human use experience; quality control; guideline

中药新药研发的显著特点是“源于临床，用于临床”，名老中医处方、经典名方和医院制剂具有丰富的临床应用数据，是中药新药主要来源。近年来国家药品监督管理局颁布系列文件和技术指导原则，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，以全面综合评价中药的临床有效性和安全性^[1]。国家药品监督管理局于 2023 年 2 月发布《中药注册管理专门规定》，鼓励在中医临床实践过程中积极开展高质量的人用经验研究，以获得支持中药注册的充分证据，同时要求人用经验研究应符合相关要求，必要时接受药品注册现场核查^[2]。

为规范中药人用经验研究，获取高质量支持注册申请的人用经验数据，促进研究规范化和标准化，中国药学会中药临床评价专业委员会组织制定《中药人用经验研究质量管理指南》，邀请全国范围内临床专家、药学专家、方法学、伦理学及药物临床试验质量管理规范等学科专家研制和起草《中药人用经验研究质量管理指南》（以下简称“本指南”），其主要参考《中药注册管理专门规定》《药物临床试验质量管理规范》等有关文件要求制定。

本指南受广东省药品监督管理局、广东省中药人用经验临床评价技术重点实验室、广东省中药监管科学研究基地和中医证候国家重点实验室资助，将随着法律法规和研究成果更新而予以修订。

1 范围

本指南确立中药人用经验研究质量管理的总体原则，适用于为支持药品注册而进行的中药人用经验研究，明确人用经验研究医疗机构、研究者、申办者、药学关键信息要求、研究方案、伦理审查要点、研究实施过程的质量控制、人用经验研究风险管理与受试者保护等内容，用以指导规范开展中药人用经验研究。

2 引用文件

以下文件的内容被规范性引用，构成本指南必要的条款：中药注册管理专门规定[国家药品监督管理局（2023 年第 20 号）]、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）[国家药品监督管理局药品审评中心（2022 年第 24 号）]、基于人用经验的中药复方制剂新药药学研究技术指导原则（试行）[国家药品监督管理局药品审评中心（2023 年第 53 号）]、药物临床试验质量管理规范[国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会（2020 年第 57 号）]、药品不良反应报告和监测管理办法[中华人民共和国卫生部（2011 年卫生部令第 81 号）]、涉及人的生物医学研究伦理审查办法[中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会（2016 年国家卫生和计划生育委员会令第 11 号）]、科技伦理审查办法(试行)(国科发监[2023]167 号)。

3 术语与定义

下列术语和定义适用于本指南。

3.1 中药人用经验

指通常在临床实践中积累，具有一定的规律性、可重复性和临床价值，包含在临床用药过程中积累的对中药处方或者制剂临床定位、适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益等的认识和总结^[3]。

3.2 研究者

指实施人用经验研究并对研究质量及受试者权益和安全负责的研究现场的负责人。处方提供者或医院制剂发明人，可担任该处方或医院制剂的人用经验研究者。

3.3 申办者

指负责人用经验研究的发起、管理和提供研究经费的个人、组织或者机构。处方提供者、医院制

剂发明人和医疗机构均可作为申办者发起人用经验研究。

3.4 受试者

指参加人用经验研究并作为研究药物的接受者。人用经验研究受试对象为患者，一般情况下不应纳入健康受试者。

4 人用经验研究医疗机构与研究者的

开展人用经验研究的医疗机构，应经过卫生行政部门批准取得医疗机构许可证，具有开展人用经验研究对应的诊疗科目。开展人用经验研究场所应具备相应的设施设备和急救能力，人用经验研究使用的医疗设备的检定、校准和日常维护符合要求；设有人用经验研究资料管理场所，保证研究原始资料储存的完整性和可溯源性；鼓励在药品监管部门备案的药物临床试验机构中开展人用经验研究^[4]。

承担人用经验研究的医疗机构应有相关部门负责管理工作，对研究过程进行全面管理。医疗机构应参照药物临床试验质量管理规范制定相应的质量管理体系，加强对研究者监督，定期对人用经验研究进行检查和评估，以确保研究过程的规范性，保证数据和结果的科学、真实、可靠，保护受试者的权益和安全。

参与人用经验研究各环节的研究人员应具有医学或药学执业资格、相应的专业知识和能力，其中主要研究者应具有高级职称，按照《药物临床试验质量管理规范》要求履行研究者职责^[5]。

5 申办者

申办者是人用经验研究的责任主体，与医疗机构和研究者共同签署合同，明确人用经验研究期间的权利和义务，履行《药物临床试验质量管理规范》中申办者的职责^[5]。开展人用经验研究时，如涉及其他机构或单位的研究、检测等工作，申办者必须签署委托合同，明确委托方的责任和义务。人用经验研究如涉及人类遗传资源，按照相关管理规定执行。医疗机构自主立项开展人用经验研究，应承担申办者全部责任。处方提供者或医院制剂发明人发起的人用经验研究应获得所在医疗机构同意，并由该医疗机构承担申办者责任。申办者应组织临床专家、药学与药理学专家、方法学专家和药物临床试验管理专家等共同制定人用经验研究方案，保证人用经验研究方案的科学性、合理性和可行性。

6 药学关键信息及要求

人用经验研究的药学关键信息包括处方药味（包括药材基原、药用部位、炮制等）及其用量、辅料、制备工艺、剂型、用法用量等。开展人用经验研究前应当明确人用经验所用药物的药学关键信息，中药复方制剂新药的药学关键信息及制剂质量应当与人用经验所用药物基本一致，药学关键信息应可溯源^[6-7]。

如开展协定处方或临床经验方的人用经验研究，须是固定处方，同时明确处方饮片的成分、剂量、煎煮要求和用法用量。同时，所使用的中药饮片应具备合法来源的证明文件，标明饮片药材基原、药用部位、炮制方法。如开展医院制剂的人用经验研究，应明确医院制剂所用药材基原、药用部位、制备方法、剂量和质量标准，以及批准使用的辅料、制备工艺、剂型和用法用量，提供药品监管部门批准的证明文件和资料。如开展已上市药品的人用经验研究，应提供药品来源证明文件和提供符合要求的药品运输和储存资料。在人用经验研究期间应当对处方饮片、医院制剂或药品的管理进行记录并保存资料^[4]。

7 人用经验研究方案

7.1 人用经验研究目的

包括为中药新药研发选题立项提供依据、指导制定中药新药研发技术路线、申请豁免非临床有效性研究、申请豁免部分非临床安全性研究、申请豁免 I 期临床试验和 II/期临床试验等。此外，人用

经验研究还可用于支持已上市药品申请增加临床适应证或增加适用人群；支持新的医院制剂研发，完善已批准的医院制剂临床资料，提升医院制剂的质量，推动医院制剂新药转化^[3]。

7.2 根据研究目的制定研究方案

研究方案通常包括基本信息、研究背景资料、研究目的、研究设计（如观察性研究、真实世界研究设计）、受试者的选择和退出、给药方案、访视和随访计划，以及实施方式（方法、步骤）等内容。研究方案的制定可参考国家药品监督管理局药品审评中心发布的《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则》、中国药学会中药临床评价专业委员会发布的《中药人用经验研究专家共识》等文件制定。

7.3 有效性与安全性指标

有效性指标应是公认的临床疗效评价指标，通常设有主要疗效指标 1 个，次要疗效指标数个，人用经验研究方案应该详细描述研究有效性指标的评价、记录、分析方法和时间点。人用经验研究的安全性指标通常包括生命体征、体格检查、理化检查（如心电图、血常规、肝功能、肾功能等）、不良事件、严重不良事件、不良反应、严重不良反应等；人用经验研究方案应该详细描述安全性指标的评价、记录、分析方法和时间点，不良事件记录、报告、随访方式与期限。

7.4 数据管理与统计分析

人用经验数据通常包括回顾性研究数据和前瞻性研究数据，应根据不同研究设计制定相应的数据治理计划和统计分析方案。由于人用经验数据源自临床实践，因此必须严格控制偏倚和混杂的影响。为确保数据的质量和可靠性，必须经过规范的数据治理过程，包括对数据类型、结局评价、偏倚评估、混杂因素及缺失值等进行逐一处理，涉及数据脱敏、提取、清洗、转化、传输和存储等环节。数据治理后符合要求则按照研究方案的要求进行统计分析^[3]。

7.5 人用经验研究质量控制

人用经验研究方案应当包括实施人用经验研究质量控制和保证措施，包括人用经验研究方案的设计、实施、记录、评估、结果报告和文件归档，必要时可以引入监查、稽查。应当考虑人用经验研究各个环节的可操作性，采用清晰简洁流程。

7.6 研究者手册

申办者根据已有的资料制定研究者手册，包括已经确定的药学关键信息、已有的临床前信息、临床有效性和安全性数据等资料。

8 伦理审查

开展人用经验研究前应获得医学伦理委员会批准。医学伦理委员会开展项目审查应确保到会人员数量和背景符合要求。审查过程应遵循相关法规，伦理委员会的表决票和审查结论应保存完整，并与伦理审查批件一致^[8-9]。医学伦理委员会应对人用经验研究的科学性和伦理性、研究者的资格进行审查，关注受试者的损害是否得到及时的医学处理；对于已上市品种开展超出产品说明批准范围的人用经验研究，应认真评估其已有的研究基础、研究的科学性和风险；监督申办者、研究者及时兑现给予患者的补偿或赔偿。

人用经验研究数据来源于处方提供者、医院制剂发明人及其团队或由相关医疗机构提供，在产品开发或转让过程中，处方提供者、医院制剂发明人及其团队或相关医疗机构是受益方，因此在人用经验研究医学伦理审查中应坚持独立性，重视利益冲突原则。

伦理委员会有权暂停、终止未按照伦理审查要求实施的人用经验研究，定期跟踪审查，必要时暂停或终止出现严重不良事件的人用经验研究。

回顾性人用经验研究可向伦理委员会申请豁免知情同意，但是研究者应严格遵守伦理要求和法律法规，保护患者的权益和隐私，研究资料应该被妥善保存和管理。

9 人用经验研究实施过程的要求

知情同意书的签署应符合《药物临床试验质量管理规范》的规定。应按照医学伦理委员会批准的人用经验研究方案执行。患者入组应遵守方案规定的入选/排除标准，研究如涉及随机、盲法，应符合相关规定程序；如实记录合并用药或合并治疗，保证数据的准确性并保存相关记录^[5]。

规范人用经验研究安全性信息处理与报告，所有与患者相关的医学判断和临床决策由临床医生执行，并详细记录。研究者应完整记录并统计研究期间的不良事件，并确定其与处方、医院制剂或药品是否相关。发生不良事件的患者应予以及时治疗，严重不良事件应及时向伦理委员会报告。

规范人用经验研究数据记录和报告应确保人用经验研究记录文件符合医疗管理要求，并将相关医疗记录准确地载入门诊或住院病历中^[10]。对源数据和病例报告表中的数据修改应规范，严禁掩盖初始数据，记录修改理由并签名。记录患者失败、脱落、中止、退出和剔除的实际情况，并保存原始记录，以确保数据的完整性。病例报告表及其他报告中的数据必须准确，与源文件保持一致。

人用经验研究数据应可溯源，病例报告表中记录的信息与研究源数据一致。病例报告表中的来自医疗机构的医学检查数据可在该机构的医疗信息系统或仪器设备中溯源。合并用药、治疗等可在医疗信息系统、医疗记录中或患者日记卡中溯源；经研究者评估得出的疗效和安全性数据的溯源有原始评估记录。

生物样本管理所有涉及生物样本的采集、处理、储存和转运等环节必须遵守相应的规定，并且要记录每个环节的管理过程。

中心实验室和独立评估机构必须确保检测结果的可靠性，采取必要的措施来保证数据的准确性和一致性。如涉及临床数据的评估，评估人员必须具备相应的资质，并且符合评估机构的相关指南或章程要求。

规范人用经验研究数据采集与管理时，在纸质记录方面，必须保证记录清晰可辨，修改需注明修改人姓名、修改日期和修改理由。如采用电子数据采集系统，该系统应经过验证，并且能够有效地保护数据安全和受试者隐私。设置用户权限管理机制，不同用户具有唯一登录权限，并根据其职责和需要进行相应的权限控制。数据库锁定应规范，涉及盲法应在数据库锁定后才进行揭盲，避免影响研究结果的客观性。

10 人用经验研究风险管理与受试者保护

树立基于风险的人用经验研究质量管理理念，研究方案制定时应明确保护患者权益和安全。应当事先认识到可能影响研究结果可靠性的关键环节和关键数据，并予以重点关注^[4]。

11 利益冲突

本指南项目组成员均签署利益冲突声明书，声明无利益冲突。

指南执笔人：唐雅琴（广州中医药大学第一附属医院），杨忠奇（广州中医药大学第一附属医院），唐兆安（湖南中医药大学第一附属医院），元唯安（上海中医药大学附属曙光医院），唐健元（成都中医药大学附属医院），邹冲（江苏省中医院）。

制订专家团队（按照姓氏笔画排名）：王木兰（正大青春宝药业有限公司），元唯安（上海中医药大学附属曙光医院），杜彦萍（广州中医药大学第一附属医院），李晓晖（厦门市中医院），李博（首都医科大学附属北京中医医院），杨忠奇（广州中医药大学第一附属医院），杨铭（上海中医药大学附属龙华医院），邹冲（江苏省中医院），邹燕琴（中山大学孙逸仙纪念医院），张磊（上海中医药大学），陆芳（中国中医科学院西苑医院），陈晓云（上海中医药大学附属龙华医院），周杰（广州循证医药科技有限公司），赵艳玲（湖南中医药大学第一附属医院），胡思源（天津中医药大学第一附属医院），倪世豪（广州中医药大学第一附属医院），高蕊（中国中医科学院西苑医院），唐兆安（湖南中医药大学第一附属医院），唐健元（成都中医药大学附属医院），唐雅琴（广州中医药大学第一附属医

院), 蒋发焯(广东省人民医院), 鲁路(广州中医药大学第一附属医院), 訾明杰(中国中医科学院西苑医院), 谭波(博济医药科技股份有限公司)。

[参考文献]

- [1] 国家药品监督管理局. 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) [2024-04-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20201225163906151.html>.
- [2] 国家药品监督管理局. 中药注册管理专门规定[EB/OL]. (2023-02-10) [2024-04-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaowen/ypjgyw/20230210173554188.html>.
- [3] 杨忠奇, 高蕊, 胡思源, 等. 中药人用经验研究专家共识[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(18): 4829.
- [4] 唐雅琴, 杨忠奇, 凌燕, 等. 中药人用经验研究的质量要求[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(17): 4825.
- [5] 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020-12-25) [2024-04-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- [6] 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) [2024-04-11]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1682a8d37494732f7f441dd11f5af6>.
- [7] 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药学研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2023-10-18) [2024-04-11]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f7840a316591e68be0a0d9b5a4a66d72>.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法[EB/OL]. (2016-10-12) [2024-04-11]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5227817.htm?eqid=ad72c2a20001edcd0000006647d4f42.
- [9] 中华人民共和国科学技术部. 科技伦理审查办法(试行)[EB/OL]. (2023-09-07) [2024-04-05]. https://www.most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgknr/fgzc/gfxwj/gfxwj2023/202310/t20231008_188309.html.
- [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.