

基于“三结合”注册审评证据体系下的 沟通交流指导原则（试行）

2022年4月

一、概述

中药复方制剂一般来源于中医临床实践，具有传统中医药理论的支持和指导，在总结个体用药经验的基础上，在临床实践当中逐步明确适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益，形成固定处方，研发制成适合群体用药的中药新药。

2019年10月印发的《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》提出了“构建中医药理论、人用经验、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，2020年9月发布的《中药注册分类及申报资料要求》已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，以切实促进传承精华、守正创新。

本指导原则在《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》（以下简称《沟通交流管理办法》）基础上，明确了在“三结合”审评证据体系下研发的中药新药，不同注册分类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。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。如同时涉及药学及药理毒理方面内容，可按照《中药新药研究过程中沟通交流会的药学资料要求（试

行)》及其他指导原则要求一并提出沟通交流申请。

本指导原则中所涉及的沟通交流情形，除《沟通交流管理办法》明确规定的新药临床试验申请前会议（Pre-IND）、药物 II 期临床试验结束/III 期临床试验启动前会议（End of Phase II）、新药上市许可申请前会议（Pre-NDA）按照《沟通交流管理办法》中的 II 类会议提出沟通交流申请外，其他情形可按照《沟通交流管理办法》中的 III 类会议提出。对于涉及药品加快上市注册程序、重大公卫事件以及审评过程中沟通交流（专业审评问询函、发补通知、异议解决）等情形的品种，以及按照其他审评证据体系研发的中药新药，应按照相应的程序提出沟通交流。

目前，“三结合”审评证据体系仍在构建和探索中，通过沟通交流，监管机构将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。随着审评实践经验的积累和相关法规的更新，本指导原则也将随之更新与完善。

二、“三结合”审评证据体系下中药新药沟通交流的关注点

（一）“1.1 中药复方制剂”沟通交流关注点

1.1 类中药的注册申请，依据研发不同阶段，临床方面需要提供中医药理论、人用经验、临床试验等方面的申报资料。

在 1.1 类中药研发各关键阶段，申请人应基于所研发品种的中医药治疗优势和特点，紧扣临床定位，持续动态评估已有研究资料对拟定功能主治、有效性和安全性的支持情况，能够回答哪些药物上市必须回答的临床问题，对注册申请事项的支持程度，并根据品种特点合理规划研发路径。

1. 中医药理论

申请人应按照《中药新药复方制剂中医药理论申报资料撰写指导原则（试行）》提交会议资料。

如拟定的中医证型、治则治法与传统中医药理论认识以及当前诊疗实际存在差异，在会议资料中，建议重点就理法方药一致性、与传统认识存在的差异及其合理性作出说明。

民族药品种的研制应符合民族医药理论，鼓励申请人在正式申报前提出沟通交流，建议结合民族地区的使用情况，针对民族医药理论支持情况、临床定位合理性等问题进行讨论。为充分发挥民族医药专家在审评中的作用，建议邀请民族医药专家共同参加沟通交流会议；或在提出会议申请前，就拟沟通交流问题征求民族医学专家意见。

有关中医药理论的沟通交流，建议在关键研发阶段（II 类会议），与其他拟沟通交流问题一并提出申请。

2. 人用经验

获取人用经验的过程即为逐步探索明确中药复方制剂

有效性、安全性特点以及临床价值的过程，其研究可以贯穿药物研发的始终。申请人可按照以下两个阶段提出沟通交流申请：

（1）人用经验研究方案的沟通

如处方组成符合中医药理论，鼓励在早期研发阶段获取人用经验数据。申请人可针对人用经验研究方案的设计与药审中心进行沟通交流。鼓励采用真实世界研究（RWS），或应用以患者为中心的药物治疗（PFDD）、患者报告结局（PRO）等能够体现中医药特点的新工具、新方法。

会议资料方面，应提供拟获取人用经验的研究方案，明确研究类型，并针对目标人群基本特征、样本量、对照的选择、主要有效性指标确定的依据、采集数据的范围、采集方法及标准、数据来源、数据治理或数据管理计划、质量控制措施和统计分析方法等方案设计关键环节的确定依据进行说明。同时，建议对拟申报品种处方、工艺演变情况进行梳理，并评估与拟申报品种处方、工艺之间的相关性。

（2）人用经验数据的沟通

已获得人用经验的，申请人应针对已有中医药理论和人用经验数据对注册申请事项的支持程度进行评估，包括样本量、适用人群特征（年龄、性别、中医证候、疾病种类及严重程度、病程、需排除的禁忌等风险人群）、功能主治和临床

定位、用法用量（单独使用/联合用药、疗程、用药剂量、用药频次）、有效性结果（主要疗效指标或主要结局终点、观察期和随访节点、临床获益情况）、安全性结果（暴露时间，安全性事件发生的性质、情况和频次）等方面。

如申请人评估认为已有研究资料可以回答上述所有临床问题，会议资料方面应提供获取人用经验的研究方案、数据治理或数据管理计划书、数据统计分析方案、总结报告、支持注册申请事项的评估等资料。

如现有数据尚不能回答上述所有临床问题，则可提交人用经验研究资料，并针对后续获取人用经验的研究方案或临床试验设计关键问题进行沟通交流，会议资料应一并提供后续研发计划、研究方案等。

对于人用经验数据的沟通交流，建议在关键研发阶段（II类会议），与其他拟沟通交流问题一并提出申请。

3. 临床试验

Pre-IND 会议： 申请人应结合中医药理论、人用经验，初步评估现有研究结果已经回答了哪些临床问题，后续还需要针对哪些问题开展临床试验，并提供临床试验方案。

应重点关注临床定位的合理性和科学性。临床定位应能够体现中医药治疗优势和特点，清晰明确，需要考虑目前临床需求和拟解决的临床问题。

EOPII 会议： 申请人应综合评估中医药理论、人用经验以及已完成临床试验结果，评估现有研究结果已经回答了哪些临床问题，后续还需要针对哪些问题继续进行人用经验研究或开展临床试验。

Pre-NDA 会议： 申请人应综合评估中医药理论、人用经验以及临床试验结果，评估现有数据是否满足药品上市有效性和安全性的要求，说明能够充分回答哪些临床问题，评估所选适用人群的风险/获益情况以及临床应用后可能存在的主要安全性风险等。

以上“1.1 中药复方制剂”的沟通交流申请，应针对拟沟通的技术问题提交充分的研究资料，对于 Pre-IND 和 Pre-NDA 会议，原则上资料应包括拟用于正式申报的全套资料，并按照《中药注册分类及申报资料要求》整理。

（二）“3.1 按古代经典名方目录管理的中药复方制剂”沟通交流关注点

3.1 类中药的上市许可申请，临床方面需要提供药品说明书、起草说明及依据。

国家中医药管理局、国家药品监督管理局已发布的《古代经典名方关键信息表》中，明确了部分古代经典名方出处、处方、制法及用法、功能主治、用法用量、折算剂量等关键信息，但未包括说明书【方解】【历代医评】内容以及【不良

反应】【禁忌】【注意事项】等安全性信息，且提出了折算剂量可能与日服用量不一致等情况。

因此，在以上内容尚未形成共识，或申请人拟定说明书内容与已上市同品种说明书内容(如有)存在差异的情况下，鼓励围绕说明书起草的关键信息及其依据进行沟通交流。

按照相关规定，3类中药由古代经典名方中药复方制剂专家审评委员会进行技术审评并出具技术审评意见。对于3.1类中药的沟通交流，申请人应按照《古代经典名方中药复方制剂说明书撰写指导原则(试行)》要求，提交《3.1类中药沟通交流会议资料》(附件1)，包括说明书样稿、起草说明及依据，为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作准备。

建议重点关注确定用法用量(用药方法、剂量、用药频次等)的具体依据，拟定说明书项目与已上市同品种说明书(如有)或已发布《古代经典名方关键信息表》不一致的具体考虑，安全性信息的起草是否具有中医药理论、既往临床实践或文献报道、非临床安全性评价等方面依据。

(三)“3.2 其他来源于古代经典名方的中药复方制剂”沟通交流关注点

对于递交上市许可申请前的沟通交流，申请人应按照《中药注册分类及申报资料要求》以及相关指导原则要求，

提交全套申报资料，为申报资料能够满足专家审评需要作准备。

如拟在早期研发阶段，针对人用经验方案进行沟通，可参照“1.1 中药复方制剂”有关人用经验的会议资料要求、关注点，提出沟通交流申请。

（四）其他分类和注册情形

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的中药新药，可根据拟申报品种情况，参照本指导原则有关“1.1 中药复方制剂”沟通交流的会议资料要求、关注点，提出沟通交流申请。

三、需要关注的其他问题

对于在“三结合”审评证据体系下研发的中药新药复方制剂，沟通交流旨在讨论研发过程中的关键技术问题，确定符合拟申报品种特点的研发路径，而非替代申请人对品种研发策略作出评估，或针对品种的有效性和安全性进行全面技术审评。

拟沟通问题应具体、明确、有针对性。会议资料应以拟沟通交流的技术问题为导向，简要阐述提出问题的背景、目的、提出倾向性意见及相应的支持性依据等。一般情况下，申请人提供的沟通交流用幻灯片（PPT）内容应全面体现拟

沟通问题和相应依据，以提高沟通交流工作效率。

视沟通交流目的和专业需求，申请人可邀请中医药理论、方剂学、临床医学、统计学以及中药学、非临床研究等领域专家参加沟通交流会议。

沟通交流形式的确定取决于如何更好地解决拟沟通交流问题，如申请人的问题可以通过书面反馈意见的形式解决，则不再召开面对面/视频/电话等形式的沟通交流会议。

四、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. 2019.10.20

2.国家药品监督管理局.中药注册分类及申报资料要求.2020.09.27

3.国家药品监督管理局.药品注册管理办法.2020.03.30

4.国家药品监督管理局药品审评中心.药物研发与技术审评沟通交流管理办法.2020.12.10

5.国家药品监督管理局药品审评中心.中药新药研究过程中沟通交流会的药学资料要求（试行）.2020.11.10

6.国家药品监督管理局药品审评中心.中药新药复方制剂中医药理论申报资料撰写指导原则（试行）.2021.10.15.

7.国家药品监督管理局药品审评中心.古代经典名方中药复方制剂说明书撰写指导原则（试行）.2021.10.15.

8.国家中医药管理局.古代经典名方关键信息表（7 首方剂）.2020.10.15.

9.国家药品监督管理局.真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）.2020.01.03

10.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）.2021.04.13

附件 1

3.1 类中药沟通交流会议资料

一、药品说明书

二、药品说明书起草说明及依据

1. 《古代经典名方关键信息表》中的考证信息

2. 每味药日服饮片量、用法用量的撰写依据

应与《古代经典名方关键信息表》一致，如已发布《古代经典名方关键信息表》中日服饮片量、用法用量未明确，应提交以下资料：

(1) 古代度量衡与现代对应关系，估量单位折算方法等的说明。

(2) 古籍或文献资料中处方药味日服饮片量的演变情况，应当依据原文中相关内容，通过文字或表格（见下表）简述处方变化情况、使用情况及出处，并附证明性材料，包括古籍（封面、所涉及的目录、正文内容）、国家规划教材中每味药日服饮片量以及相关文献等资料。

处方变化情况表

处方	变化情况				变化出处
	药味、炮制及药量	功能主治和/或适用人群	用法用量	疗程	
处方 1					
处方 2					
...					

此外，应说明处方药味基原和炮制情况。

3.方解的撰写依据

可参考已上市 3.1 类中药产品说明书【方解】制定。尚无已上市 3.1 类中药的，应说明参考制定的出处，如古籍或国家规划教材，鼓励提供相关原文资料。

4.历代医评的撰写依据

系统梳理该处方在历代医家记载的对方剂的认识和临床使用情况，如历代医籍中记录的有关临床用药心得、医案等，整理总结现代学者对方方的研究应用情况，提供对历代医评考证的总结资料，应当依据原文中相关内容，通过文字或表格简述各朝代医家述评，并附证明性材料，包括古籍（封面、所涉及的目录、正文资料）、国家规划教材中功能主治表述以及相关文献等资料。

5.古籍、既往临床实践和文献报道中发现的不良反应、禁忌和注意事项相关的安全性信息的总结和相关原文信息等资料。如涉及现代药理毒理研究或临床应用发现有安全性风险的药味，应当一并列出。

附件 2

中药临床方面沟通交流会议类型

注册分类	拟沟通交流的技术问题	会议类型
1.1 中药复方制剂	拟开展/已开展临床试验，可在研发关键节点，针对中医药理论、人用经验数据及其他技术问题进行沟通交流。	II类： • Pre-IND 会议 • EOPII 会议 • Pre-NDA 会议
	尚未计划开展临床试验，拟针对人用经验研究方案进行沟通交流。	III类
3.1 按古代经典名方目录管理的中药复方制剂	说明书起草的关键信息及其依据。	II类： Pre-NDA 会议
3.2 其他来源于古代经典名方的中药复方制剂	拟针对人用经验研究方案进行沟通交流。	III类
	递交上市许可申请前进行沟通交流。	II类： Pre-NDA 会议
其他分类和注册情形： <ul style="list-style-type: none"> • 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 • 其他分类的中药新药 	参照“1.1 中药复方制剂”	

注：上表仅列出了中药临床方面沟通交流的一般常见情形，申请人应视品种研发实际情况，参照确定沟通交流申请的会议类型。