

ICS \*\*.\*\*\*.\*\*\*  
C\*\*



# 团体标准

T/CACM \*\*\*\*\*—20\*\*

## 中成药上市后临床有效性研究指南

Guidelines of Effectiveness Research for Post-marketing Chinese Patent  
Medicine

（文件类型：公示稿）

（完成时间：2022 年 6 月）

20\*\*-\*\*-\*\*发布

20\*\*-\*\*-\*\*实施

中华中医药学会发布

# 目次

目次.....	II
前言.....	I
引言.....	II
1 范围.....	3
2 规范性引用文件.....	3
3 术语和定义.....	3
4 基本原则.....	4
4.1 合规性.....	4
4.2 科学性.....	4
4.3 伦理性.....	5
4.4 遵循全生命周期研究理念.....	5
4.5 中医药理论、人用经验和临床试验相结合.....	5
5 研究选题决策.....	5
5.1 明确研究用途.....	5
5.2 分析药品特点.....	5
5.3 评估研究基础.....	6
5.4 提出临床定位.....	6
5.5 明确研究目的.....	6
5.6 实施分类研究.....	6
6 一般要求.....	6
6.1 设计类型.....	6
6.2 研究对象.....	6
6.3 样本量.....	7
6.4 观察时点.....	7
6.5 疗效指标.....	7
6.6 偏倚.....	8
6.7 数据缺失.....	8
6.8 证据级别及适用性.....	8
7 分类研究的要点.....	8
7.1 证候中药及中药证候疗效评价研究.....	8
7.2 以临床价值为导向的效应机制研究.....	8
7.3 不同给药途径的中成药有效性研究.....	89
附录 A.....	10
参考文献.....	11

## 前言

本文件按照GB/T1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》规定的规则起草。

本文件由中国中医科学院中医临床基础医学研究所提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件负责起草单位（按拼音排序）：安徽中医药大学、北京大学医学部、北京中医药大学、北京中医药大学第三附属医院、北京中医药大学东方医院、北京中医药大学东直门医院、成都中医药大学附属医院、广东省中医院、广州中医药大学第一附属医院、江苏省中医院、江西青峰药业有限公司、兰州大学、上海中医药大学曙光医院、首都医科大学附属北京佑安医院、首都医科大学附属北京中医医院、四川大学华西医院、天津中医药大学、天津中医药大学第一附属医院、中国医学科学院药用植物研究所、中国中医科学院、中国中医科学院广安门医院、中国中医科学院望京医院、中国中医科学院西苑医院、中国中医科学院中医临床基础医学研究所。

本文件主要起草人：谢雁鸣、王志飞、唐健元、张俊华、孙鑫、杨忠奇

本文件起草人（按拼音排序）：陈薇、陈卫衡、程金莲、杜守颖、樊长征、高蕊、郭军、郭蓉娟、黎元元、李杰、李秀惠、连凤梅、刘建平、刘健、刘静、吕朗、马堃、马晓昌、苗青、戎萍、孙晓波、孙鑫、唐健元、王丽霞、王连心、王志飞、魏戌、温泽淮、吴圣贤、谢雁鸣、阎博华、杨克虎、杨忠奇、元唯安、詹思延、张俊华、张声生、赵瑞华、支英杰、邹冲。

## 引言

上市后有效性研究是药品全生命周期研究的重要组成部分。2019 年颁布实施的《中华人民共和国药品管理法》中专设“药品上市后管理”一章，明确要求药品上市许可持有人应主动开展上市后研究，对药品的安全性、有效性和质量可控性进行进一步确证。对于中成药而言，其有效性研究尤为重要。由于历史原因和学科特点，除了药品上市前研究的一般局限之外，部分中成药还缺少上市前的临床研究资料，导致了中成药普遍存在着适应症宽泛、临床定位不明确的问题，因而需通过上市后的有效性研究明确其临床定位，确证其疗效，并进一步验证其在广泛的用药人群、复杂疾病、联合用药等情况下的临床疗效。但是，目前该领域尚缺乏相关指导文件，致使研究水平参差不齐，因而亟需制定符合中成药特点的上市后有效性研究技术指南。

为解决上述问题，国家重点研发计划项目“十种中成药大品种和经典名方上市后治疗重大疾病的循证评价及其效应机制的示范研究（2018YFC1707400）”及课题“中药上市后临床研究共性技术及方法技术体系研究（2018YFC1707410）”邀请全国范围内的政策法规专家、临床医学专家、药学专家、流行病学专家和循证医学专家等开展本文件的研制，旨在为中成药上市后有效性研究提供通用的方法学指导，进而提高中成药上市后有效性研究决策和实施的整体水平，提高有效性研究结果的科学性。

本文件参照国际药品上市后研究的模式和理念，在我国相关法律法规和技术指导文件的框架下，充分考虑中成药自身特点以及我国国情，兼顾药品上市许可持有人、临床研究者、药品监管部门及药品使用者的多重视角，从研究决策、基本要求和分类研究三个层面指导中成药上市后有效性研究的开展。本文件的重点在于规范研究决策的路径和中成药上市后有效性研究中的特殊设计，对于研究开展的细节不予详述。研究中的质量控制、数据管理、统计分析、结果发表等无特殊要求的，也不予详述。本文件需与其他相关技术指南、规范以及循证医学的指导文件等配合使用，即本文件根据政策法规要求、伦理要求、中成药及上市后研究的特点，提出研究设计类型的建议，而后研究者根据其他相应的技术指南、规范以及循证医学的指导文件，开展具体的有效性研究，从而产出高质量的循证医学证据。

本文件在国家重点研发计划项目“十种中成药大品种和经典名方上市后治疗重大疾病的循证评价及其效应机制的示范研究（2018YFC1707400）”及课题“中药上市后临床研究共性技术及方法技术体系研究（2018YFC1707410）”资助下完成，所有成员均无利益冲突。

# 中成药上市后临床有效性研究指南

## 1 范围

本文件提出了中成药上市后临床有效性研究的选题决策、基本原则、分类研究的重点内容和关键环节。

本文件适用于发起或开展中成药上市后临床有效性研究的药品上市许可持有人、制药企业、药品经营企业、医疗及科研机构，可供从事中成药上市后有效性研究的人员使用。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

国家药监局药审中心（2021）27 号《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》

国家药监局药审中心（2021）《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则（征求意见稿）》

国家药监局（2021）6 号《药物临床试验适应性设计指导原则（试行）》

国家药监局药审中心（2020）60 号《药物临床试验富集策略与设计指导原则（试行）》

国家药监局、国家卫健委（2020）57 号《药物临床试验质量管理规范》

国家药监局（2020）1 号《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》

国家药监局（2018）109 号《证候类中药新药临床研究技术指导原则》

国家药监局通告（2016）93 号《药物临床试验的生物统计学指导原则》

国家药监局通告（2015）83 号《中药新药临床研究一般原则》

世界医学协会（2013）《世界医学协会赫尔辛基宣言》

国食药监注（2012）122 号《健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的估算指导原则》

国食药监注（2011）472 号《已上市中药变更研究技术指导原则（一）》

国家卫计委令（2016）11 号《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》

国家卫健委（2021）《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法(试行)》

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

**效力 efficacy**

效力是指干预措施在理想医疗环境中显示的疗效。

### 3.2

**效果 effectiveness**

效果是指干预措施在实际或接近实际医疗环境中显示的疗效。

### 3.3

**临床定位 clinical orientation**

中成药能够发挥主要临床价值的疾病、人群、证候、症状、病理环节及用法；以及通过一系列研究聚焦中成药的目标人群，明确其所能发挥主要作用的疾病、证候、症状或病理环节，并确定最佳用法的过程。

### 3.4

### **真实世界研究 real world study, RWS**

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数据(真实世界数据)或基于这些数据衍生的汇总数据,通过分析,获得药物的使用情况及潜在获益-风险的临床证据(真实世界证据)的研究过程。

[来源:国家药监局(2020)1号《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》]

### **3.5**

#### **主方案 master protocol**

是一个被设计为解决多个问题的整体性试验方案。主方案可设计为在多种疾病中评估一种或多种干预措施,也可在单一疾病中评估多种干预措施,每种干预措施靶向一种疾病亚型或一个由生物标志物定义的特定人群。主方案包括伞式试验(Umbrella trial)、篮式试验(Basket trial)和平台试验(Platform trial)三种不同的设计方案。

### **3.6**

#### **加载设计 add-on-design**

加载设计是指所有研究对象在接受标准治疗的基础上,随机给予研究药物或安慰剂治疗。

### **3.7**

#### **天花板效应 ceiling effect**

加载试验中,由于标准治疗的疗效较好,致使目标药物可呈现的治疗作用有限,需较大样本量的研究才能体现出加载方案与标准治疗在疗效上的统计学差异,或其差异不具有临床意义,称为加载试验的天花板效应。

### **3.8**

#### **模拟目标试验 emulate a target trial**

观察性研究的设计与统计分析过程中,在对常规混杂因素控制的基础上,通过实现研究对象的入组、干预措施分配及随访开始时间的同步以控制永恒时间偏倚和现使用者偏倚,从而实现观察性研究对相对应RCT的模拟,称为模拟目标试验。

### **3.9**

#### **目标值法 objective performance criteria**

是指检索大量历史数据或其他可靠资料以获得被广泛认可的该研究结局指标的临床性能标准,将所要开展临床研究的终点结局与所获取的性能标准进行比较分析,从而评价干预措施有效性或安全性的方法。

## **4 基本原则**

### **4.1 合规性**

中成药上市后临床有效性研究应以法定药品说明书为依据,干预性研究的设计应符合药品说明书所载功能主治或适应症、适应人群、用法用量等;临床试验可以在药品说明书的框架下进一步聚焦或细化,但在一般情况下不宜开展超说明书用药的试验干预性研究。

观察性研究可以选择说明书规定之外的用药人群为研究对象,收集真实世界数据从而进一步分析其新的临床定位;若需进一步开展干预性研究,则必须按照《药品注册管理办法》等相关法规获得药品管理部门批准后实施,并应有适当的设计依据。

明确相关疾病尚无有效或更好治疗方法等的情况下,且确有必要开展超说明书用药的干预性研究,则必须遵循《中华人民共和国医师法》的要求,可在相关循证医学证据的支持下,按照干预性研究的要求,由已经建立相关管理制度的医疗机构开展研究,同时必须通过伦理审查且可取得研究对象的知情同意。

中成药上市后临床有效性研究的开展应遵循法律和行政法规要求。还应遵循国家药品监督管理局、地方各级药品监管部门和国家卫生健康委员会发布的规章制度和工作文件。

建议中成药上市后临床有效性研究的发起者在研究筹备、设计、实施、质控、数据管理、统计分析等各个阶段都应与相关部门保持沟通,以保证最终的研究证据可被采信。

### **4.2 科学性**

中成药上市后有效性研究的方案设计应以上市前的药理、毒理、临床研究,以及上市后开展的临床试验和效应机制研究为依据,充分考虑前期研究结论对方案设计的支撑。研究计

划也需考虑已有研究结果对后续研究设计的支持。如果研究计划中包含多项研究,则后续开展的研究方案应根据前期结果予以调整。

研究者应在国际或国内临床试验注册网站上注册研究方案,并建议在公开发行的期刊上发表。

建议研究者在研究开展前进行必要性、科学性和可行性的论证。

### 4.3 伦理性

应遵循《赫尔辛基宣言》及相关伦理学要求,将研究对象的权益和安全作为考虑的首要因素。申办方是研究的最终责任方。申办方、研究者/机构、伦理委员会各方均应确保自身具备足够能力以承担研究对象保护责任,并采取有效措施落实相关工作。

临床研究必须通过伦理委员会批准,也应获取研究对象的知情同意。如果使用可识别身份的人体材料或数据开展研究,研究者无法获得或者难以获得研究对象的知情同意,或者获取知情同意会影响研究的有效性时,经过伦理委员会的审查和批准后可豁免知情同意。建议参考《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》的相关要求。

中成药上市后临床有效性研究往往关注药品在更加广泛的人群中使用的效果,常常涉及更加多样化的研究群体。开展研究时,应当充分识别研究中可能涉及的弱势或高风险人群,并系统全面地评估潜在的风险,并对这些特殊个体和人群提供针对性的保护措施。

大数据与数据共享理念下,无论是干预性研究还是观察性研究均应注重研究对象的隐私保护。

### 4.4 遵循全生命周期研究理念

中成药上市后临床有效性研究是中成药全生命周期研究的一个环节,开展上市后有效性研究也要遵循全生命周期研究理念。有效性研究是一个持续深化的过程,既可能是观察性研究、干预性研究、动物实验、体外实验等不同研究类型的相互组合,也可能是同一研究类型针对不同研究问题的渐进式探索。这些研究之间存在着相互依存的逻辑关系,应首先开展顶层设计,基于产品发展的总体规划,理清其逻辑关系,制定各项研究的实施细则,并根据人力、物力和时间投入等规划相关研究开展的顺序,分步实施。

### 4.5 中医药理论、人用经验和临床试验相结合

中成药上市后临床有效性研究应在中医药理论指导下开展,除了临床试验之外还要重视人用经验的积累。建议将人用经验作为中成药的临床试验设计的依据之一,同样临床试验的证据也要结合人用经验考虑其适用性。

## 5 研究选题决策

### 5.1 明确研究用途

首先应明确研究结果最终的应用场景,主要包括基于监管目的研究、基于注册目的的研究、研究者或学术机构发起的研究等。不同用途的研究需遵循不同的要求。

基于监管目的的研究是注册研究的继续,旨在对提前上市药品非完全性批准的进一步补充和对完全批准药品上市后监管要求的进一步说明。部分符合附条件批准的中成药,按要求需在上市后一定时间内完成Ⅲ期确证性临床试验;完全批准的中药新药,上市后需在 3-5 年不等的监测期内完成Ⅳ期临床试验。建议参考《中药新药临床研究一般原则》、《药品上市后临床试验指导原则(草案)》。

基于注册目的的临床研究用于支持相关注册申请事项,主要包括已上市中成药增加功能主治或适应症、已上市中成药变更用法用量、变更适用人群,以及国家药品标准处方中的药材替代和工艺变更等。建议参考《已上市中药变更研究技术指导原则》。

研究者或学术机构发起的临床研究不用于支持药品注册申请,主要用于规范临床治疗、合理用药以及发现药品新的临床价值,需在《执业医师法》、《药物临床试验质量管理规范》、《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法(征求意见稿)》等法律法规框架下,结合国家相关临床研究技术指导原则的要求开展。

### 5.2 分析药品特点

中成药自身固有的特点是其临床有效性研究的根本出发点。应从来源、组方、配伍、方解、历代医家的应用经验、制剂工艺、药理、毒理、临床研究、真实世界用药情况等多方面来综合考虑,从而深入挖掘其自身特点中所蕴含的临床优势和价值。

### 5.3 评估研究基础

在中成药工艺稳定、质量可控的基础上，评估中成药是否明确了针对主要功能主治或适应症的效力，是否明确了其在实际临床应用中的效果，是否明确了其在治疗合并疾病时的效果，是否明确了其在指南/共识/临床路径中的直接治疗作用或与指南/共识/临床路径方案的协同治疗作用。

### 5.4 提出临床定位

从药品、疾病、患者等维度，综合考虑中成药、目标适应病/证/症和目标人群的特点以及相互关系。基于真实世界临床用药情况、病理学和药理学研究、目标疾病治疗的研究进展，结合已开展的临床试验，分析定位线索，开展初步验证，提出临床定位。

某些中成药的适应症，随着医学认识的提高已不再适合成为适应症，也应考虑重新定位。

### 5.5 明确研究目的

中成药上市后临床有效性研究的目的应兼具科学价值和社会价值。基于临床定位，根据卫生政策要求和产品发展需求确定其研究目的，或是对已有临床定位的确证性研究，或是针对产品某一功能主治或适应症的效力研究，或是对产品在扩大人群、复杂疾病环境下的效果研究。

### 5.6 实施分类研究

中成药上市后临床有效性研究应根据已有研究基础与用途实施分类研究。基于已有研究基础，若上市前临床研究的相关基础欠缺，临床疗效未获得确切评价时，推荐首先开展解释性随机对照试验（exploratory Randomized Controlled Trial, eRCT）明确其效力；若上市前临床研究的相关资料完备，已被证实疗效确切，但存在诸如药品说明书适应症宽泛、同类产品较多、剂量不确切等临床定位不明确的情况，可直接开展上市后真实世界研究。

## 6 一般要求

### 6.1 设计类型

根据研究目的选择设计类型。

尚未确定效力的中成药，应首先开展效力评价。可选择 eRCT，应以安慰剂作为对照，并实施盲法，开展随机、双盲、多中心、平行对照的优效性临床试验。如果该中成药具有突出的安全性或经济性，也可考虑开展非劣效试验设计。无论是优效性临床设计，还是非劣效性临床设计，均应设置合理的临床界值。建议参考《中药新药临床研究一般原则》。

已确定了效力的中成药，应进一步评价其效果。推荐首选实效性随机对照试验（pragmatic Randomized Controlled Trial, pRCT），一般应采用标准对照，也可根据不同的研究目的采用医保、基药或其他目录的同类产品作为对照。如果不适宜采用随机分组，则可选择非随机对照试验（non-Randomized Controlled Trial, non-RCT）以设计。真实世界研究中，若无法实施对照，可采用单臂试验，推荐结合目标值法（Objective Performance Criteria, OPC），通过对权威指南、系统评价、高质量随机对照试验等的考察确定其临床效果。建议参考《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》。

观察性研究也可用于临床效果评价。可采用前瞻性队列研究设计，也可采用基于历史性数据的队列研究设计、模拟目标试验（Emulate a target trial）设计等。观察性研究用于临床效果评价应充分考虑混杂因素的影响；基于历史性数据的观察性研究，还应充分考虑数据的完整性、准确性、透明性和适宜性，应审慎地评价研究结果的内部真实性。建议参考《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》。

评价药物的协同作用或中成药在一个治疗方案中的作用可以采用加载设计。加载设计须事先规定标准治疗，并注意天花板效应。

可采用适应性设计提高研究效率，但应注意避免增大 I 类错误。建议参考《药物临床试验适应性设计指导原则（试行）》和《药物临床试验的生物统计学指导原则》。

开展中成药的剂量研究或探讨量效关系可采用适应性富集试验设计。建议参考《药物临床试验富集策略与设计指导原则（试行）》。

### 6.2 研究对象

有效性研究纳入的研究对象应能代表实际用药人群。要充分考虑中成药在儿童、老年人、孕产妇、哺乳期妇女等特殊人群中的用药特点及有效性；也要考虑不同的性别、种族/族裔、



体质、地域、气候，以及个体代谢、免疫等差异的影响；经肝、肾代谢的药物，还应考虑在肝、肾功能不全的用药人群中的有效性与安全性。

应考虑研究人群因经济水平、支付能力、受教育程度、职业差异等因素所导致的有效性的不同。

### 6.3 样本量

样本量的确定既要满足统计学要求，又需符合法规要求，还应考虑其实施的可行性（例如，罕见病患者或少数群体患者的招募相对困难）。

根据研究目的来确定样本量，主要疗效指标是样本量估算的依据；具有多个研究目的的临床研究，应针对每个特定目的的主要疗效指标估算样本量，且每个估算结果都应符合统计学要求。根据具体临床问题确定合适的检验水准（ $\alpha$ ）和检验效能（ $1-\beta$ ），确定具有临床意义的比较界值（ $\Delta$ ），并应关注优效性、等效性、非劣效性和差异性检验对样本量的不同要求。

样本量估算一般基于主要结局指标，有时也需兼顾次要结局指标及安全性指标。如果需兼顾多个效应指标，应对每个效应指标进行样本量估算，然后取其样本量最大者为研究的最终样本量。

估算样本量还须考虑耗损（包括失访、退出、无应答），应根据对患者依从性的估计增加 10%-20% 的样本量。涉及分层分析的，应按照每层所需的样本量进行估算。pRCT 的混杂因素较多时，样本量估算还应考虑混杂因素的组间均衡。如果采用真实世界研究设计，且所纳入的观察对象是某个有限总体时，可将该总体人群全部纳入研究。基于数据库中已有数据的回顾性研究，应计算统计效能，从数据量的角度分析研究结论的论证强度。

### 6.4 观察时点

临床研究观察时点包括基线访视点、中间访视点、试验结束访视点、随访期的访视点等。可根据疾病演变规律、中药起效时间、治疗目的以及研究风险等由临床专业人员来确定观察时点。上市后有效性研究，尤其是适应症为慢性病的中成药有效性研究应考虑设置较长随访期的访视点，以观察中成药的中、远期疗效。设定访视点还应考虑研究的可行性与过多访视的负面效果，即频繁的访视可能会导致研究对象的依从性下降，脱落率上升，从而会增加临床研究按照预期实施的难度。

推荐根据实际需要设置患者日志卡，由研究者指导患者记录症状改变情况，从而找到更加准确的起效点；推荐采用手机移动应用程序、智能设备、可穿戴设备等新技术和新设备优化观察时点，以发现传统手段无法观察到的临床事件。

回顾性研究也要充分考虑疗效评价时点。涉及纵向数据分析的研究，观察时点的设置要考虑数据统计的要求。

### 6.5 疗效指标

疗效指标应依据中药的临床定位确定，应科学、客观、公认并具有可操作性。

疗效指标可设定为疾病的临床终点、重要的临床事件、反映患者社会参与能力（例如，生活质量等）、临床症状和/或体征、心理状态等，也可设定为中医证候疗效指标，也可兼用理化检查、影像学检查结果。此外，还应关注患者报告结局的应用，可参考《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则（征求意见稿）》。

应考虑疗效指标的测量和归类，用以评价结局事件的标准应加以定义。

根据中成药的功能主治不同，确定不同的疗效指标。主治为“病证结合”的中成药，主要指标应采用现代医学疾病的疗效指标，次要指标可采用中医证候疗效、临床症状、体征、生活质量、理化指标等。主治为“病”的中成药，推荐以现代医学疾病的指标为主要疗效指标。主治为“证候”的中成药，推荐以中医证候疗效为主要疗效指标，采用经信度、效度检验的中医证候量表评价。

主要疗效指标通常只设一个；若一个主要疗效指标不足以说明药物效应时，可采用两个或多个主要疗效指标，但都应符合当前国内外共识。次要疗效指标可设多个，应当与主要疗效指标之间有相应的逻辑关系。疗效指标不应简单地转化为痊愈率、愈显率、有效率、总有效率等复合指标，避免导致增加 I 类错误。

疗效指标的选择可参考已发表的相关中医药临床试验核心结局指标集（Core Outcome Sets, COS）及国际公认的其他结局指标。

## 6.6 偏倚

在研究设计、实施、统计分析、报告等各个阶段都应考虑对偏倚的控制和评估。在研究设计阶段应仔细分析各种可能的偏倚来源；在研究实施阶段应采取针对性的措施（例如，随机分配、设立对照等）控制和减少偏倚；研究完成后应仔细评价研究过程中偏倚的发生情况，探讨偏倚对研究结果的影响，做到严格、审慎地报告、评价和使用证据。

随机对照试验偏倚风险的考虑建议参考Cochrane偏倚风险评估工具 2.0（Cochrane risk of bias, ROB 2.0），非随机干预研究（例如，队列研究、病例对照研究等）偏倚风险的考虑建议参考ROBINS-I（Risk Of Bias In Nonrandomized Studies of Interventions）工具等国际公认工具。此外，研究者应该根据研究开展的具体情况，对研究可能存在的偏倚进行综合考量。

## 6.7 数据缺失

干预性研究和观察性研究都可能存在数据缺失的问题。数据缺失往往会降低统计效能，导致分析结果发生偏倚，应采用科学方法进行处理。应首先考虑通过溯源来填补数据；无法溯源时，应针对不同的缺失类型采用不同的处理方法。完全随机缺失（missing completely at random, MCAR）一般不会对研究结果产生影响，建议直接使用完全数据集分析而不做任何处理；随机缺失（missing at random, MAR）推荐使用多重插补法或删失逆概率加权法处理；非随机缺失（missing not at random, MNAR）没有较好的处理方法，建议详细描述其缺失分布、缺失程度、缺失原因及机制，并慎重考虑研究的论证强度。

## 6.8 证据级别及适用性

证据级别的评价应兼顾设计类型和研究质量，建议参考GRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）证据分级及推荐系统评价证据级别。应从用药人群、合并疾病、合并用药等多方面评价证据在目标应用场景中的适用性。

# 7 分类研究的要点

## 7.1 证候中药及中药证候疗效评价研究

证候中药的疗效评价一般应以证候改善为主要目的。证候中成药上市后的有效性评价关注的是实际条件下的应用效果，可包括：对原有功能主治或适应症疗效的再评价、明确临床用药剂量和疗程、研究实际应用中影响药物疗效的因素。建议采用症状体征改善、证候相关应答改善、患者报告结局以及其他替代指标评价其有效性。

证候中药的疗效评价要以中医证候为主，需观察中药对目标人群中中医证候的改善以及证候对疾病预后的影响，并应重视对其临床价值的评估。建议通过科学的方法和技术客观定量地呈现证候疗效的改善情况，可参考主方案中的篮式设计、伞式设计进行异病同治、同病异治的临床研究设计。

“以病统证”模式的研究应在明确西医疾病诊断的前提下，结合药品功能主治选择适应证候，以获得点对点的高质量临床研究证据；“以证统病”模式应以证候为出发点，将多种疾病归纳在证候之下进行研究。

证候药及中药证候疗效评价可参考《证候类中药新药临床研究技术指导原则》。

## 7.2 以临床价值为导向的效应机制研究

针对中成药临床价值的疗效点开展相关的效应机制研究，应在中医学整体观念和辨证论治的理念指导下进行，采用基于人体生物样本的效应机制研究、动物实验、体外实验等模式。在符合医学伦理学要求的前提下，应首选基于人体生物样本的研究，建议充分利用生物样本库开展研究。人体生物样本的使用应符合《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》。

效应机制研究应关注生物样本中中成药成分及其代谢产物的生物活性。关注中成药对机体整体健康状态的调节。

复杂方案的效应机制研究应考虑不同药物之间的相互作用，建议参考《药物相互作用研究指导原则》。

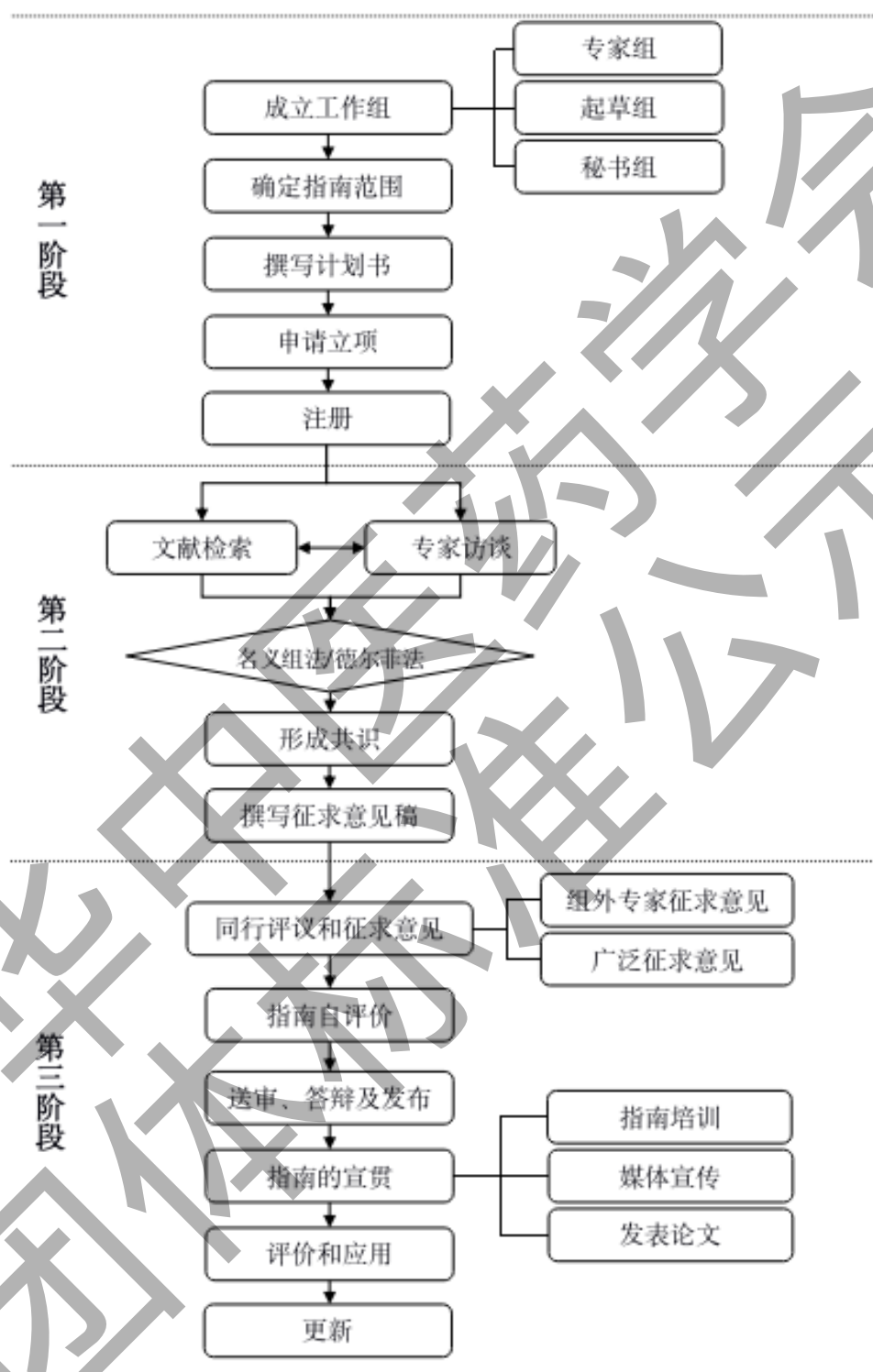
中成药因具有多成分、多靶点的特点，临床效应常呈现出复杂的网络作用机制，可综合网络（系统）药理学、基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学等方法阐释其作用机制。

## 7.3 不同给药途径的中成药有效性研究

给药途径可直接影响药物的吸收、分布、代谢和排泄，影响药物的作用强度和起效时间，应考虑因此形成的疗效优势或作用特点。

胃肠屏障和首过效应会降低药物的生物利用度，从而影响药物的疗效，故口服中成药的有效性研究中应考虑胃肠吸收和肝脏首过效应的影响；而注射剂多加入到生理盐水或葡萄糖溶液等使用，其有效性研究中应考虑配液种类和方法、给药速度等对疗效的影响；外用或黏膜（含滴眼、滴鼻、腔道）给药中成药研究中应考虑皮肤或黏膜吸收速度对疗效的影响。

附录 A  
(资料性)  
指南制订的流程



## 参考文献

- [1]国家药品监督管理局药品审评中心.关于《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则(征求意见稿)》公开征求意见的通知[EB/OL].<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0d57bc91690c53db3d224e546bfda06f>,2021-9-3.
- [2]国家药品监督管理局药品评价中心.关于《上市后药品临床试验指导原则》网络征求意见的通知[EB/OL].[https://www.cdr-adr.org.cn/dczj\\_home/200902/t20090220\\_46057.html](https://www.cdr-adr.org.cn/dczj_home/200902/t20090220_46057.html),2009-2-20.
- [3]胥洋,丁呈怡,詹思延.中国药物流行病学研究方法学指南[J].药物流行病学杂志,2019,28(01):5-9.
- [4]刘佳,吴晔,程鲁榕.制定我国《药品再评价管理办法》的法律依据及有关问题分析[J].中国卫生法制,2005(06):10-11.
- [5]王浩,唐晓宇,王和平,等.ROBINS-I:评估非随机干预性研究偏倚风险的新工具[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(07):789-793.
- [6]Schober P,Vetter TR.Missing Data and Imputation Methods.Anesth Analg.2020,131(5):1419-1420.
- [7]Wirth FN,Meurers T,Johns M,et al.Privacy-preserving data sharing infrastructures for medical research:systematization and comparison.BMC Med Inform Decis Mak.2021,21(1):242.
- [8]孙鑫,谭婧,唐立,等.基于真实世界证据的上市后药品评价技术框架体系:思考与建议[J].中国循证医学杂志,2018,18(4):277-283.
- [9]Cornelis I,Cuijpers P,Donker T,et al.Addressing missing data in randomized clinical trials: A causal inference perspective.PLoS One.2020;15(7):e0234349.
- [10]曾繁典,郑永远,詹思延,等.药物流行病学 第2版[M].北京:中国医药科技出版社,2016.
- [11]中国医师协会中西医结合医师分会,中国中西医结合学会循证医学专业委员会.中医药与中西医结合临床研究方法指南[J].中国中西医结合杂志,2015,35(8):901-932.
- [12]赵颖,杨园园,王耀献,等.中药上市后临床有效性再评价技术规范(初稿)[J].中国中药杂志,2018,43(15):3211-3215.
- [13]郑颂华,吴泰相,商洪才,等.中药复方临床随机对照试验报告规范 2017—CONSORT 声明的扩展、说明与详述[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(01):1-14.
- [14]张晨,于明坤,唐金平,等.目标值法在中药上市后再评价中的应用[J].中国中药杂志,2021,46(08):1999-2003.
- [15]高培,王杨,罗剑锋,等.基于真实世界数据评价治疗结局研究的统计分析技术规范[J].中国循证医学杂志,2019,(07):787-793.
- [16]孙鑫,谭婧,王雯,等.建立真实世界数据与研究技术规范,促进中国真实世界证据的生产与使用[J].中国循证医学杂志,2019,(07):755-762.
- [17]彭晓霞,舒啸尘,谭婧,等.基于真实世界数据评价治疗结局的观察性研究设计技术规范[J].中国循证医学杂志,2019,(07):779-786.
- [18]单爱莲,蒋玉凤.新药IV期临床试验与药品上市后再评价的异同点以及存在的问题[J].中国临床药理学杂志,2014,30(05):387-390.
- [19]李博,高蕊,李睿,等.中成药上市后再评价临床试验政策法规及操作规范探讨[J].中国新药杂志,2014,23(06):650-653.
- [20]严卫丽.第六讲:非随机对照试验研究报告规范——TREND 清单解读[J].中国循证儿科杂志,2010,5(06):458-460.
- [21]詹思延.第三讲:如何报告观察性流行病学研究——国际报告规范 STROBE 解读[J].中国循证儿科杂志,2010,5(03):223-227.
- [22]曾宪涛,刘慧,陈曦,等.Meta 分析系列之四:观察性研究的质量评价工具[J].中国循证心血管医学杂志,2012,4(04):297-299.
- [23]唐金陵,杨祖耀.观察与实验效力与效果[J].中华流行病学杂志,2014,35(3):221-227.
- [24]朱晓博,崔蒙.中医临床疗效评价方法学研究思路探讨[J].中国中医药信息杂志,2011,(04):1-2.
- [25]杨松,马龙腾,张菁菁.中国临床医学真实世界研究施行规范[J].解放军医学杂志,2018,(01):1

-6.

- [26]王梅,王建华,张抗,等.中医药疗效评价队列研究的方法学质量评价[J].中医杂志,2016,(16):1379-1383.
- [27]赵芳,戴国华,高武霖,等.随机效应 Logistic 回归在多中心研究中医临床疗效终点事件评价中的方法学探析[J].辽宁中医杂志,2017,(04):718-720.
- [28]石清阳,李玲,任燕,等.实效性随机对照试验中的统计方法(II):解决结局缺失问题[J].中国循证医学杂志,2021,21(06):729-736.
- [29]Meyer EL, Mesenbrink P, Dunger-Baldauf C, et al. The Evolution of Master Protocol Clinical Trial Designs: A Systematic Literature Review. Clin Ther,2020;42(7):1330-1360.
- [30]赵晨,张晓雨,胡嘉元,等.中医同证候系疾病临床研究母方案设计方法[J].中医杂志,2018,59(02):111-115.
- [31]梁伟雄.中药临床研究应用加载设计常见问题及注意事项[J].中国临床药理学与治疗学,2014,19(01):96-100.
- [32]唐立,康德英,喻佳洁,等.实效性随机对照试验:真实世界研究的重要设计[J].中国循证医学杂志,2017,17(09):999-1004.
- [33]Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, et al. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. J Clin Epidemiol.2016,79:70-75.
- [34]张明妍,张俊华,张伯礼,等.中医药临床试验核心指标集研制技术规范[J].中华中医药杂志,2021,36(02):924-928.
- [35]王志飞,谢雁鸣.中药上市后“三维四阶”临床定位技术的构想与实践[J].中国中药杂志,2021,(08):1967-1972.
- [36]王永炎,谢雁鸣,王志飞.大数据时代中药上市后数据的整合与应用[J].中国中药杂志,2013,(18):2917-2918.
- [37]何伟,程淼.中药上市后临床有效性再评价试验设计流程及要点[J].中草药,2013,(05):637-640.
- [38]周霭,连凤梅.中药上市后特殊人群有效性及安全性评价的若干思考[J].中国中药杂志,2011,(20):2776-2778.
- [39]谢雁鸣,魏戌.中药上市后安全性及有效性再评价临床试验设计要求[J].中国中药杂志,2011,(20):2768-2770.
- [40]王昕,苏霞,于杰,等.中药上市后再评价的临床定位与若干思考[J].中国中药杂志,2011,(20):2893-2897.
- [41]田峰,付莹坤,谢雁鸣.中药上市后临床再评价试验样本含量估算方法探讨[J].中国中药杂志,2011,(08):1097-1102.
- [42]何伟,谢雁鸣,王永炎.中药上市后临床再评价研究若干问题思考[J].中国中药杂志,2010,(12):1641-1643.
- [43]谢雁鸣,田峰.中药上市后再评价关键问题商榷[J].中国中药杂志,2010,(11):1494-1497.
- [44]田峰,谢雁鸣.真实世界研究:中医干预措施效果评价的新理念[J].中西医结合学报,2010,(04):301-306.
- [45]FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Adaptive designs for clinical trials of drugs and biologics guidance for industry [EB/OL]. Washington (America):FDA, 2018-09 [2019-03-26].<https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm201790.pdf>.
- [46]王新陆,朱明军,王建茹,等.基于病证结合的中医经典名方上市后评价要点[J].中国中药杂志,2021,(08):2004-2009.
- [47]张晨,于明坤,唐金平,等.目标值法在中药上市后再评价中的应用[J].中国中药杂志,2021,(08):1999-2003.
- [48]杨忠奇,汤慧敏,杜彦萍,等.加载设计在中药上市后再评价中的应用[J].中国中药杂志,2021,(08):1994-1998.
- [49]宋卓,王志飞,吴煜,等.基于临床价值的经典名方类中成药上市后评价的思考[J].中国中药杂志,2021,(08):1988-1993.
- [50]王连心,谢雁鸣.激活数据学视角下的中成药精准机制研究思考[J].中国中药杂志,2020,(14):

3331-3335.

[51]黄娜娜,孙蓉.网络药理学与中成药再评价[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,(09):653.

[52]胡文,侯政昆,刘凤斌,等.关于大数据时代的中医药临床研究的思考[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,(08):1656-1661.

[53]李敏,时景璞.疗效比较研究的方法学应用及其实施过程[J].中华流行病学杂志,2012,(11):1184-1188.

[54]邢永发,王保和,黄宇虹.真实世界研究在中医药临床评价方面应用进展及数据质控[J].环球中医药,2018,(04):625-630.

[55]张晓雨,李敏,邱瑞瑾,等.系统评价方法在中成药上市后再研究评价中的应用误区及反思[J].中国中西医结合杂志,2017,(08):996-999.

[56]韦晓瑜,吴娜,龙继红.试析民族药品种上市后的再研究[J].中国药事,2017,(01):27-31.

[57]王胜锋,詹思延.大数据背景下观察性研究中对照选择的方法学进展[J].中华疾病控制杂志,2021,(01):16-19+120.

[58]谢丽,张维拓,张硕,等.中国临床研究方法学的现状与展望[J].中国临床研究,2019,(09):1302-1305.

[59]王梅.中医药疗效评价队列研究方法学探索[D].导师:刘建平.辽宁中医药大学,2016.

[60]孙蓉蓉,过伟峰,李婷婷.中医证候量表研制方法学研究进展[J].吉林中医药,2013,(02):212-214.

[61]赵晨,刘智,商洪才.中医临床疗效评价差异化策略的提出一个体化研究方法学元素初探[J].世界中医药,2017,(06):1221-1225.