

中成药上市后临床有效性研究指南

编制说明

提出单位：中国中医科学院中医临床基础医学研究所

归口单位：中华中医药学会

主要起草单位：中国中医科学院中医临床基础医学研究所

主要起草人：谢雁鸣、王志飞、唐健元、张俊华、孙鑫、
杨忠奇

二〇二二年四月

目次

一、工作简况.....	1
二、指南编制原则和关键技术内容.....	2
三、主要工作过程.....	3
四、与国内外同类指南的对比和最新指南采用情况.....	23
五、与现行强制性国家标准或政策法规的关系.....	23
六、代表性分歧意见的处理经过和依据.....	24
七、宣传、贯彻指南和后效评价指南的要求和措施.....	24
八、相关附录.....	26

中成药上市后临床有效性研究指南编制说明

一、工作简况

1. 任务背景

药品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，是保证临床用药有效的一个重要环节，同时也是为了评价上市后药品是否有临床推广价值。近年来，国家在政策法规方面对于药品上市后再评价中有效性的重视度日渐增加，根据《中华人民共和国药品管理法》要求，药品上市许可持有人应主动开展上市后研究，对药品的有效性进行进一步确证。但基于循证评价理念的药品上市后再评价以及为再评价提供主要依据的药品上市后临床研究却没能在系列法规文件中得到较为详尽的体现。中成药上市后有效性研究是基于中医药学发展当前最新水平，从药理学、药剂学、临床医学、临床流行病学、循证医学及药品政策等方面，对已批准上市的中成药在社会人群中的疗效、用药方案、稳定性等是否符合有效的合理用药原则做出科学评价，结果可用于评估药品在普通和特殊人群中使用的效益和风险，并综合评估药品的安全性、有效性、经济性以及合理性。

然而，大多数中成药上市前研究存在一定局限性，一方面来自于药品上市前的常见局限性，如病例少、研究时间短、研究对象范围窄（如年龄限制、如排除老年和儿童患者）、用药条件控制较严（如心肝肾功能异常、妊娠、精神异常、造血系统异常的患者不参加试验）、观察指标只限于试验所规定内容、主要考察药品效力；另外一方面由于历史原因，大部分中成药缺少上市前的临床研究资料，导致中成药普遍存在适应症宽泛、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。

目前该领域尚缺乏相关指导文件，致使相关研究的水平参差不齐，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。

2. 任务来源

本指南由中国中医科学院中医临床基础医学研究所提出，中国中医科学院中医临床基础医学研究所谢雁鸣首席研究员牵头编制。任务来源于科技部 2018 年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）”及子课题“中药上市后临

床研究共性技术及方法技术体系研究（2018YFC1707410）”。

3. 指南起草单位

指南的主要起草单位：中国中医科学院中医临床基础医学研究所、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、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。

二、指南的编制原则和关键技术内容

1. 指南的编制依据和原则

《中成药上市后临床有效性研究指南》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。

2. 指南的关键技术内容

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。本文件根据政策法规要求、伦理要求及中成药上市后研究的特点，提出研究设计的类型，描述从分析药品特点、评估研究基础、提出临床定位、明确研究目的和实施分类研究等选题决策的基本步骤，明确研究的设计类型、研究对象、样本量确定、观察时点、疗效指标、偏倚、数据缺失和证据等级及适用性等一般要求，并阐述证候药及中药证候疗效评价研究、以临床价值为导向的效应机制研究、不同给药途径的中成药有效性研究的分类研究要点。

3. 修订指南时，应增列新旧指南水平的对比

中成药上市后临床有效性研究指南为首次制定，并非修订版，故不适用新旧指南水平的对比。

三、主要工作过程

（一）提案、申请、立项

提案：2019 年 4 月 12 日，中国中医科学院中医临床基础医学研究所谢雁鸣首席研究员进行了提案。在国家药监局药品评价中心，由任经天处长主持召开了《中成药上市后有效性评价指南》专家讨论会，邀请了国家药品监督管理局药品评价中心沈传勇主任、夏东胜副处长、朱兰主管药师、中国中医科学院西苑医院翁维良首席研究员等 17 名专家，对指南的研制目的、意义和价值，以及应用领域、适用范围、可解决的问题等研讨。

申请：2019 年 4 月，中国中医科学院中医临床基础医学研究所作为发起单位，谢雁鸣首席研究员作为主要起草人撰写中华中医药学会团体标准申请书，在申请书中详细描述了基本信息、起草单位信息、起草人信息、工作基础、拟解决的标准问题、指南背景、意义和目的和宣贯承诺书。向中华中医药学会递交了团体标准立项申请书文件。经中华中医药学会对重复、需求、题目、应用范围、标准用户、制标团队、工作基础及推广方案形式审查后，合格予以通过。

立项：2019 年 5 月 28 日，在北京贵州大厦召开了立项答辩会，主要起草人谢雁鸣首席研究员进行了中华中医药学会团体标准《中成药上市后临床有效性研究指南》的立项汇报，专家全票通过。2019 年 6 月 17 日，中华中医药学会予以《中成药上市后临床有效性研究指南》立项批件，并在中医药标准化平台，发布了立项公告。2019 年 7 月 12 日，在国际实践指南注册平台进行了双语注册。



图 1 立项答辩现场



图2 立项答辩现场

(二) 成立指南起草组

1. 指南起草组成立方式

本指南起草负责人根据指南的主题和内容，在全国范围内采用召开腾讯会议、面对面沟通和电话沟通相结合的方式成立指南工作组，共计起草组成员起草组43名。为了促进项目各阶段的顺利实施，起草工作组包括专家组、主要起草组，并设指南秘书，兼顾日常会议联系、指南资料收发和整理等工作。

(1) 指南起草组组成情况

指南起草组包括24家起草单位，均符合起草单位的标准要求；单位级别涵盖政府决策部门、医疗机构、科研院所、第三方评估机构；专家的专业领域涵盖了政策法规专家、药物上市后临床研究专家、循证医学专家、药学专家、临床专家等，专家职称为教授或研究员等具备高级技术职称人员。

(2) 指南起草组成员名单及分工

以表格形式列出，见表1。

表1 指南起草组成员及其工作内容

序号	姓名	单位	职务/职称	专业	学位	工作内容
1	孙塑伦	北京中医药大学	教授	脑病	博士	指导专家
2	翁维良	中国中医科学院西苑医院	首席研究员	心血管病	学士	指导专家
3	唐旭东	中国中医科学院	主任	脾胃病	博士	指导专家
4	谢雁鸣	中国中医科学院中医临床基础医学研究所	首席研究员	中西医结合	学士	负责人
5	王志飞	中国中医科学院中医临床基础医学研究所	研究员	中西医结合	博士	撰写人
6	唐健元	成都中医药大学附属医院	研究员	中西医结合	博士	药品审评专家

7	张俊华	天津中医药大学	教授	临床疗效评价	博士	方法学专家
8	孙 鑫	四川大学华西医院	研究员	循证医学	博士	方法学专家
9	杨忠奇	广州中医药大学第一附属医院药物临床试验机构	教授	中医内科	博士	临床专家
10	陈薇	北京中医药大学中医学院	副研究员	循证医学	博士	疗效评价专家
11	陈卫衡	北京中医药大学第三附属医院	教授	老年病	博士	临床专家
12	程金莲	首都医科大学附属北京中医医院药物临床试验机构	教授	康复科	博士	临床专家
13	杜守颖	北京中医药大学	教授	中药系	博士	药学专家
14	樊长征	中国中医科学院西苑医院	副主任医师	呼吸科	博士	临床专家
15	高蕊	中国中医科学院西苑医院	主任医师	中药临床药理	博士	中药临床药理专家
16	郭军	中国中医科学院西苑医院	主任医师	中医男科	博士	临床专家
17	郭蓉娟	北京中医药大学东方医院	教授	心理学	博士	临床专家
18	黎元元	中国中医科学院中医临床基础医学研究所	研究员	中医临床基础	博士	方法学专家
19	李杰	中国中医科学院广安门医院	主任医师	肿瘤科	博士	临床专家
20	李秀惠	首都医科大学附属北京佑安医院	教授	中西医结合	博士	临床专家
21	连凤梅	中国中医科学院广安门医院药物临床试验机构	教授	内分泌科	博士	临床专家
22	刘建平	北京中医药大学循证医学中心	教授	循证医学	博士	方法学专家
23	刘健	安徽中医药大学第一附属医院	主任医师	免疫学	博士	临床专家
24	刘静	首都医科大学附属北京安贞医院	主任医师	心血管	博士	临床专家
25	吕朗	江西青峰药业有限公司	学术总监	药学	博士	药学
26	马堃	中国中医科学院西苑医院	主任医师	中医妇科	博士	临床专家
27	马晓昌	中国中医科学院研究生院	主任医师	中西医结合	博士	临床专家
28	苗青	中国中医科学院西苑医院	主任医师	肺病科	博士	临床专家
29	戎萍	天津中医药大学第一附属医院	主任医师	儿科学	博士	临床专家
30	孙晓波	中国医学科学院药用植物研究所	研究员	中药药理	博士	药学专家
31	王丽霞					
32	王连心	中国中医科学院中医临床基础医学研究所	研究员	药物警戒	博士	方法学专家

33	魏戌	中国中医科学院望京医院	主治医师	脊柱科	博士	方法学专家
34	温泽淮	广东省中医院	研究员	疗效评价	博士	方法学专家
35	吴圣贤	北京中医药大学东直门医院	教授	脑病	博士	临床专家
36	杨克虎	兰州大学循证医学中心	研究员	循证医学	博士	方法学专家
37	杨忠奇	广州中医药大学第一附属医院药物临床试验机构	教授	中医内科	博士	临床专家
38	元唯安	上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药物临床试验机构	教授	骨伤科	博士	临床专家
39	詹思延	北京大学公共卫生学院	教授	卫生统计学	博士	方法学专家
40	张声生	首都医科大学附属北京中医医院	主任医师	消化科	博士	临床专家
41	赵瑞华	中国中医科学院广安门医院	主任医师	中医妇科	硕士	临床专家
42	支英杰	中国中医科学院中医临床基础医学研究所	研究员	中西医结合临床	博士	方法学专家
43	邹冲	江苏省中医院	主任医师	中西医结合临床	博士	临床专家

3. 利益冲突声明

在指南制定过程中, 指南工作组成员, 以及其他参加指南制定会议的专家或顾问不存在经济利益冲突与非经济利益冲突, 且在正式参与指南制定相关工作前完成。

(三) 确定指南的题目和范围

针对中成药上市后临床研究的实际需求, 朝向解决中成药上市后临床研究的方法学问题确定选题。研究指南用以指导针对获得批准文号且上市销售的中药的临床有效性研究指南的制修订, 不用于指导饮片和中药材临床研究的技术指南的制修订。本指南所规定基于中成药上市后临床有效性研究的一般原则和方法, 适用于开展中药上市后临床有效性研究的机构, 可供从事中成药上市后临床有效性研究的设计、实施与评价者使用。

(四) 构建指南问题

1. 专家访谈

(1) 访谈方案确定过程及方法

在确定指南撰写的基本框架前, 或指南制定过程中出现重大分歧时, 或撰写指南草案时, 通过专家访谈收集代表性专家的意见或想法, 为指南制定提供咨询建议或为决策提供参考意见。2019年11月8日, 在辽宁沈阳召开了《中药上市

后临床有效性研究指南》及《中药上市后临床研究方法技术体系及应用》的启动会，开展了专家访谈，见图 3。



图 3 专家访谈现场

访谈问题：

1 中成药上市后开展有效性研究需考虑注意事项有哪些？

（1）要考虑中药与西药的不同。有些中成药如经典名方没有做过效能的研究，没有与安慰剂做过比较，因此上市后有效性研究也可以考虑效能评价的方式，也可推荐 ERCT；（2）考虑上市后研究的特点，效能、效果的研究都要有；没有可靠的效能研究时，要避免在研究之前下很肯定的结论；（3）研究模式和技术方法要与研究目标相匹配；（4）推荐的方案要明确适用条件。

2 中成药在开展有效性研究前的核心问题所在？

虽然中成药被广泛应用，但部分中医专家仍选择汤剂，并针对不同患者或不同阶段进行加减，对中成药的使用并不多，这体现了中医专家辨证论治的思维。中成药是固定组方，批量生产，其在临床上应用在哪个阶段，哪种病情上更能起效，这是我们指南应该阐释的重点。也就是说，临床定位是中成药上市后评价的核心问题，如何选定适用人群、适用阶段、治疗窗口，建议在指南中更详细阐述，以便于中成药的推广而应用。

3 如何认识中成药上市后有效性研究指南所能起到的作用？

本指南须遵循法规要求、符合循证原则、反映前沿科技，目标明确，路径清晰，上下衔接，点到为止。所谓“目标明确，路径清晰”，是指不同研究目的，所采取的模式、技术、方法都有不同，因此撰写中应注意明确目标，在一个明确的目标下，清晰地论述该采取什么样的研究路径。所谓“上下衔接，点到为止”，是说本指南是搭建研究的宏观需求（上）和采取的具体方法（下）之间的桥梁。需要明确中成药的上市后评价如何与宏观需求和具体方法相衔接，对二者只需

“点”出其如何衔接，最多讨论一下应用时的注意事项，对宏观需求和具体方法本身都不必详述，谓之“点到为止”。

4 中药有效性指南中研究组织开展分为哪些情况？

(1) 先要明确有效性评价是基于什么来做？比如基于药审中心的要求，比如基于评价中心的要求，如果不是基于监管部门提出来的，就有不一样的考虑。如果基于监管机构的要求开展，要按监管机构的具体要求来做。用于商业的证据与用于监管的证据不一样。(2) 分几种情况：早先上市，基础较差；监管机构带尾巴的；补充申请，新增适应症、人群、课题变更。(3) 要作为注册用的证据，要提前与监管机构沟通。(4) 团体标准比监管机构更开放一些。要把监管部门的声​​音反映到这里边来，或把药审等监管部门专家纳入进来，达成更广泛的共识。(5) 两种写法，结合监管，从上往下；完全基于循证评价，从证据入手来写。

5 在中成药有效性指南中如何确定疗效评价指标？

疗效指标中，中医疗效指标难以确定，建议在符合临床实际的前提下，指南的疗效指标部分写的更为详细。例如是以西医疾病、中医疾病、还是以病证结合为主。在临床实验中，是以西医的病、中医的证、或某一指标和病程，还是病症结合等

(2) 受访专家名单

建议表格的形式列出，见表 2。

表 2 专家访谈受访专家名单

姓名	单位	职务/职称	专业
温泽淮	广东省中医院疗效评价团队	主任	临床疗效评价
杨明会	解放军总医院	主任	临床专家
任经天	国家药品监督管理局药品评价中心	主任	临床疗效评价
荆志伟	中国中医科学院	主任	临床疗效评价
聂小燕	北京大学药学院	主任	中药药学

(3) 访谈提纲

①访谈目的：通过专家访谈收集代表性专家的意见或想法，为指南制定提供咨询建议或为决策提供参考意见。在确定指南撰写的基本框架前和指南制定过程中出现重大分歧时以及撰写指南草案时，通过访谈资深专家可以获得指导性建议。

②访谈专家遴选：访谈的专家围绕与中成药有效性研究指南主题相关的学科内遴选，多学科交叉，或是同一学科的不同专业或不同研究方向。资质为研究领域的权威专家，具有丰富的理论或实践经验，对访谈主题能提供有价值的意见。专家遴选条件可以要求为从事本专业 20 年以上，在相关领域专业学会担任副主任委员以上职务，或针对研究主题发表过重要的学术论文或著作。访谈专家数量

根据指南内容由指南负责人确定，应遵循信息饱和原则。

③访谈内容：访谈内容根据指南研究计划书确定。一般围绕指南的主题、内容、关键问题及存在意见分歧的内容进行访谈，访谈内容不宜过多，应遴选为20个问题以内。

④访谈实施：访谈的实施者应具备研究相关的专业知识，熟悉访谈内容，应预先进行培训。访谈应取得受访者的知情同意，按照事先制定的访谈提纲进行，并进行录音/录像，做好访谈记录。访谈应记录受访专家的基本信息（姓名、年龄、专业、职称、工作单位、工作年限）、访谈时间及地点、访谈人、访谈提纲及专家意见要点，访谈后应进行整理、分析，为下一步的指南内容确定提供依据。

⑤访谈分析：访谈内容应按照访谈分析技术方法进行整理、分析。

(4) 访谈结论

本指南目标对象是发起或开展中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，可供从事中药上市后有效性研究的人员。指南的重点在于规范研究决策的路径和中药上市后有效性研究中的特殊设计，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配合使用，开展具体的有效性研究，从而产出高质量的循证医学证据。

2. 指南问题原始清单

列出根据专家访谈及临床调研结果形成的指南问题原始清单，一般包括基础问题和临床问题，基础问题不能按照 PICO 化原则构建，临床问题需按照 PICO 化原则构建，详见表 3。

表 3 指南原始问题清单

基础问题	
序号	问题
1	中成药大多临床适应症宽泛，如何确定临床定位？
2	设计中成药的临床研究应需遵循哪些基本原则？
3	在有效性研究中研究对象应考虑哪些因素？
4	如何确定临床研究的疗效指标？
5	如何处理研究中数据缺失问题？
6	如何确定中成药研究的观察时点？
7	如何控制研究中偏倚风险？
8	临床研究根据研究用途的不同可分为哪几类？
9	如何开展证候药及中药证候疗效评价研究？
10	如何以临床价值为导向的效应机制研究？

3. 指南问题

(1) 指南问题形成方法

指南秘书组根据专家访谈内容的汇总分析，结合指南项目组对研究指南所涉领域的总体把握，明确指南拟解决的研究问题，形成备选的研究问题清单。

(2) 指南问题清单

采用专家会议投票法，通过举手表决确定研究问题清单。将文献检索和专家访谈的相关材料提交给共识会议。会议秘书陈述投票清单，并讲解每个条目的细节及支撑材料，邀请 43 位专家（包括项目负责人、方法学专家）投票；当某研究问题的“同意”票数 $\geq 70\%$ （大于 30 票）时，则该问题列入确定的研究问题清单。见表 4。

表 4 指南问题清单

序号	问题	投票结果
1	中成药临床定位需要考虑哪些情况，如何寻找定位线索？	40
2	是否考虑研究人群其他因素，如收入、教育程度等？	39
3	如何确定临床研究的主要疗效指标与次要疗效指标数量？	41
4	如何处理研究中数据缺失问题？	43
5	如何确定中成药研究的观察时点？	40
6	如何控制研究中偏倚风险？	38

(五) 证据的检索、筛选、提取与综合

1. 证据检索

(1) 检索方法

政策法规从国家相关行政管理部门的官方网站获取，包括国家药品监督管理局官方网站（www.nmpa.gov.cn），国家中医药管理局（www.satcm.gov.cn），等。学术论文通常检索的中文数据库包括：中国知网数据库（CNKI）、重庆维普中文科技期刊数据库（VIP）、万方数据库（WanFang）、中国生物医学文献数据库网络版（SinoMed），英文数据库包括 Cochrane Library, PubMed, EMBASE。临床试验注册平台：ClinicalTrials.gov 可检索到世界范围内已注册临床试验。

① 中文数据库检索式

#1 中成药 or 上市后中药 or 中药；#2 临床研究设计；#3 偏倚；#4 结局指标；
#1 and (#2 or #3 or #4)

② 英文数据库检索式

#1. Chinese patent medicine or post marketing traditional Chinese medicine or traditional Chinese medicine# 2 clinical study design# 3. Bias# 4. Outcome indicators;

(2) 检索结果

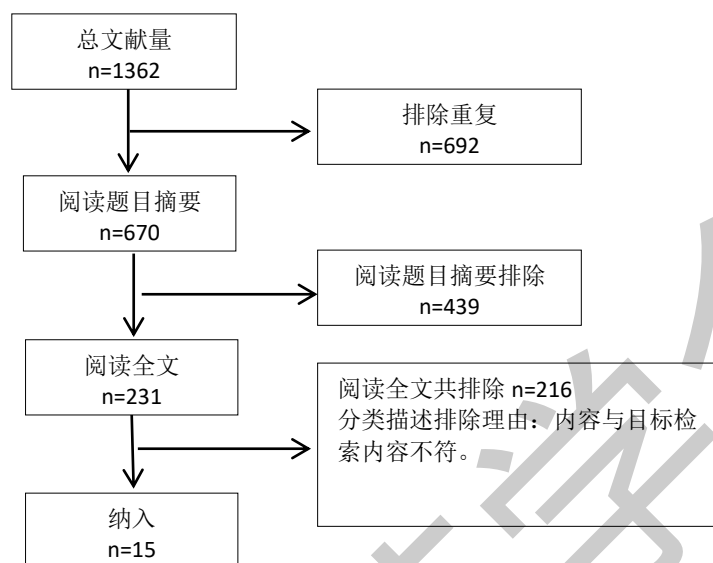


图 4 证据筛选流程图

2. 证据筛选和资料提取

(1) 确定适合中药特点的临床定位，①中药临床定位应重视既往人用经验的挖掘，科学客观评价前期人用经验的特点及优势，应考虑同病异治、异病同治的特点。②选择具有中药特点的临床定位应着眼于未被满足的临床需求，注意选择中医的优势病种，考虑解决现代医学手段不能解决的临床问题或联合现代医学解决复杂的临床问题。③应根据药物作用特点考虑定位于疾病的何种阶段或解决哪些问题。

(2) 如果使用 PRO 工具作为临床试验主要疗效指标，应该特别注意主要疗效指标与临床试验目的的一致性。临床试验拟定的患者临床获益的评价是否是只能通过 PRO 才能较为准确反映。临床试验中，虽然通常指定 1 个主要疗效指标，但有时也需要选择多个主要疗效指标。在选择多个主要疗效指标时，临床试验设计中需要根据适应证特点预先确定好临床试验结果分析的方法。

(3) 对于随机丢失和完全随机丢失情况下，可以根据其出现情况删除缺失值的数据，同时，随机缺失可以通过已知变量对缺失值进行估计。对于非随机丢失情况下，删除包含缺失值的数据可能会导致模型出现偏差，同时，对数据进行填充也需要格外谨慎。

(4) 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。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。

(5) RCT 使用 Cochrane 推荐的偏倚风险评估，队列研究、病例对照研究可使用 NOS 量表等。对于 RWS，可以从研究设计和统计分析上采用分层、匹配、多变量分析模型、倾向评分匹配等多种方法，对于研究中可能存在的无法测量的未知混杂，还可以采用工具变量的方法。

(六) 撰写指南草案

本指南草案的主要负责人为谢雁鸣首席研究员，主要执笔人为王志飞研究员，包含对指南草案的意见修改。指南多次召开工作会，线上与线下面对面的形式沟通指南草案，其他起草组成员讨论的焦点主要集中在上市后临床有效性研究决策路径。最终起草组讨论确定了：研究选题决策，具体细分为 6 个步骤（明确研究用途、分析药品特点、评估研究基础、提出临床定位、明确研究目的、实施分类研究）；明确一般要求，具体细分为 8 点（设计类型、研究对象、样本量、观察时点、疗效指标、偏倚、数据缺失、证据级别及适用性）和 3 种研究分类（证候药及中药证候疗效评价研究、以临床价值为导向的效应机制研究、不同给药途径的中成药有效性研究）。

(七) 征求意见

广泛征求意见：通过网上邮件、函审、微信交流、问卷星的形式，广泛征求国内方法学、临床、政策研究等领域 33 名专家。由秘书负责汇总所有意见，将收到的反馈意见归纳汇总递交给执笔专家处理，给出“采纳”“部分采纳”或“未采纳”的处理意见，汇总形成意见汇总处理表。对于“未采纳”和“部分采纳”的反馈意见，应当说明理由。见表 8。

表 8 征求意见汇总处理表

序号	章条编号	草案内容	提出单位和姓名	反馈意见内容及理由	意见处理情况
1	1	范围	世界中医药学会联合会，刘强	与上一段重复	采纳，已删除。
2	2	规范性引用文件	中国中医科学院；荆志伟	修改或删除两项征求意见稿文件。	未采纳，理由：保留征求意见稿文件，仅作为目前指南参考内容。
3	2	规范性引用文件	北京大学，王胜锋	需要明确上市后研究参考了临床试验的哪些内容，以便判断。	未采纳，理由：文件名称仅为引用参考，不作详述。
4	3.1	真实世界研究	北京大学，王胜锋	真实世界研究的概念不局限在药物，措辞建议调整下。	未采纳，理由：本指南仅对中成药而言，不作其他干预措施评价。

5	3.4	临床定位	成都中医药大学附属医院，阎博华	删除目标人群，定位主要针对目标人群的疾病或证候	未采纳，理由：保留目标人群，该部分也是临床精准定位的表现。
6	3.4	临床定位	天津中医药大学第二附属医院，王保和	最大改为主要，因为最大不好评判并难以形成共识	采纳，改为主要。
7	3.5	母方案	北京大学，王胜锋	建议明确参考来源，目前的翻译有些含义不清	采纳，已明确参考来源。
8	3.6	天花板效应	北京大学，王胜锋	建议对加载试验进行解释	未采纳，理由：采取加载设计开展的试验即加载试验。
9	3.7	模拟目标试验	北京大学，王胜锋	建议补充权威依据，另外模拟目标试验不仅仅是在统计分析阶段，从设计阶段就要考虑。	采纳，已补充依据以及设计和统计分析阶段。
10	3.8	目标值法	北京大学，王胜锋	修改『建议查阅最新的权威文献进行概念更新』	未采纳，理由：概念无太大变动。
11	4.1	合规性	首都医科大学公共卫生学院，张玲	改为“观察性研究可以选择”	采纳，改为观察性研究可以选择。
12	4.1	合规性	天津中医药大学第一附属医院，马融	修改：并经伦理委员会审批。超说明书使用，并做群体性观察，要符合伦理的要求	采纳，经伦理委员会审批，符合伦理的要求
13	4.1	合规性	北京大学，王胜锋	干预性研究要按照实验性研究的流程走	采纳，按照干预性研究的要求。
14	4.1	合规性	成都中医药大学附属医院，闫博华	修改：倒数第二行研究对象写重了。	采纳，已修改
15	4.1	合规性	北京大学，王胜锋	修改：存在语句撰写错误	采纳，已修改
16	4.1	合规性	首都医科大学公共卫生学院，张玲	修改：最后一句话”研究对象“删除一个	采纳，已删除
17	4.1	合规性	北京大学，王胜锋	修改：需要给出政策依据，什么政策规定了两个主体的责任？报告阶段也要考虑，同时相关部门具体指？	部分采纳，理由：删除了主体的责任；采纳了考虑到统计分析报告阶段；因涉及多个相关部门，具体不作详述。
18	4.2	科学性	北京大学，王胜锋	需要介绍上市后效应机制研究具体指？为什么多项研究要根据前期结果调整？如何论证？和	采纳，上市后效应机制研究主要指运用现代科学技术开展的关于疗效的作

				谁论证？	用机制研究等，例如信号通路、代谢组学。因为方案制定都要有依据，完成新的研究依据可根据前期结果调整。研究者在研究开展前可邀请政策法规、GCP、统计学、临床医学等专家开展会议进行论证。
19	4.2	科学性	北京中医药大学，刘存志	必须在国际或国内临床试验注册网站上注册研究方案，在研究开展前必须进行必要性、科学性和可行性的论证。临床试验注册是医学研究伦理的需要，是临床试验研究者的责任和义务。	采纳，补充了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。
20	4.3	伦理性	北京大学，王胜锋	修改：申办方具体指？	未采纳。理由：申办方主要是指发起一项临床试验，并对该试验的启动、管理、财务和监查负责的公司、机构或组织。
21	4.3	伦理性	北京大学，王胜锋	修改：获取知情同意会影响有效性，可以豁免知情同意，这一条的依据是？	未采纳。理由：一般是涉及调用临床医疗数据或使用既往留存血样时可以用免除知情同意的方式。参照《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》。
22	4.3	伦理性	世界中医药学会联合会，刘强	修改：“建议参考”改为“伦理审查应符合”。	采纳，修改为伦理审查应符合。
23	4.3	伦理性	北京大学，王胜锋	修改：建议对常见特殊个体后高风险群体进行列举。	未采纳。理由：一般指老年人、儿童、孕妇或患严重心脑血管疾病等群体。
24	4.3	伦理性	北京大学，王胜锋	修改：建议补充对人类遗传资源保护相关的条目的考量。	未采纳。理由：不涉及人类遗传资源的伦理。

25	4.4	分类与分步实施	北京大学，王胜锋	研究类型的描述存在分类交叉，建议更加明确归属和分类	未采纳，该部分内容已删除
26	5.2	分析药品特点	北京大学，王胜锋	修改：写的有点虚，建议再明确下，没有看出上市后的特色。	采纳，补充了中药来源、组方等多个方面特色。
27	5.3	评估研究基础	北京大学，王胜锋	修改：直接作用与协同作用的部分，建议再解释下。	未采纳，理由：直接作用是对疾病产生直接治疗效应的方式，协同作用是联合其他药物产生的提高疗效的效应。
28	5.4	提出临床定位	北京大学，王胜锋	修改：建议明确定位的含义	未采纳，理由：术语与定义3.3有明确的含义。
29	5.5	研究目的	北京大学，王胜锋	修改：几个或者之间的逻辑存在交叉】	采纳，已修改相关措辞。
30	5.6	实施分类研究	北京大学，王胜锋	修改：用途分类的划分维度不太一致，相互不互斥，建议再考虑下。	采纳，修改根据已有研究基础与用途实施分类研究。
31	5.6	实施分类研究	天津中医药大学第一附属医院，马融	儿童等特殊人群是否可考虑真实世界研究。CDE发布“真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则（试行）”文件	部分采纳，理由：描述中已罗列相应等情况包含在内，故未采纳。采纳发布的文件。
32	6.1	设计类型	上海中医药大学附属龙华医院，崔学军	修改：必须以安慰剂作为对照。	未采纳，理由：未明确效力研究，须以安慰剂作对照，但须考虑伦理要求，应以安慰剂作为对照。
33	6.1	设计类型	河南中医药大学第一附属医院，王永霞	修改：或者参考相关疾病最新诊疗指南。	未采纳，理由：指南针对研究的设计，并非是疾病的诊疗。
34	6.1	设计类型	北京大学，王胜锋	修改：临床试验尤其上市后阶段，应尽可能以标准治疗为对照，安慰剂对照不符合伦理要求。	未采纳，理由：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。

35	6.1	设计类型	北京中医药大学, 刘存志	应该基于研究对象的疾病特征, 在考虑伦理的前提下开展效力评价, 同时注意安慰剂的选用和设置, 否则应该选择标准治疗作为对照组, 或考虑双盲双模拟。	采纳, 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。
36	6.1	设计类型	北京中医药大学, 费宇彤	考虑等效性试验吗?	未采纳, 理由: 非劣效性临床设计包含等效性试验。
37	6.1	设计类型	北京中医药大学, 刘存志	基于伦理的需要, 安全性和效果是中成药上市后临床有效性评价的重点	采纳, 主要针对有效性而言, 但安全性和有效都是要考虑的。
38	6.1	设计类型	北京大学, 王胜锋	注册登记研究不是设计类型, 建议梳理清楚研究类型。RWD 的适用性评价包含了很多维度, 和目前的完整准确等有交叉	未采纳, 理由: 注册登记研究设计类型属于其中之一, 完整是个面, 准确是个点, 透明是个体, 适用是符合要研究的实际。
39	6.1	设计类型	北京大学, 王胜锋	修改: 建议明确加载设计的含义	未采纳, 理由: 在术语与定义部分, 有加载试验含义。
40	6.1	设计类型	北京大学, 王胜锋	建议写清楚什么场景下的上市后研究需要适应性设计?	未采纳, 理由, 适应性设计有相关药物临床试验适应性设计指导原则文件, 可配合使用, 此处不多详述。
41	6.2	研究对象	北京大学, 王胜锋	修改: 收入、教育等都是 indicator, 这些因素如何考量建议再明确下。	未采纳, 理由: 可通过电子病历数据的收集, 通过倾向性评分控制变量因素。
42	6.3	样本量	北京大学, 王胜锋	修改: 上市后研究也包括非试验研究, 需要兼顾	未采纳, 理由: 本指南针对的是实验性研究, 不考虑非非试验研究中样本量的特殊情况。
43	6.3	样本量	北京大学, 王胜锋	修改: 基于已有数据的需要补充把握度分析	采纳, 基于数据库中已有数据的回顾性研究, 虽无法预

					先估算样本量，但应计算统计效能，从数据量的角度分析研究结论的论证强度。
44	6.3	样本量	北京中医药大学，费宇彤	修改：基于数据库的回顾性研究，有的也可以计算样本量。比如回顾队列或病例对照。	未采纳，一般回顾性队列样本量选取的较大，超过估算的样本量。
45	6.3	样本量	北京大学，王胜锋	修改：因果关系不太成立	采纳，中成药上市后研究观察广泛人群的有效性应适当增大样本量。
46	6.4	观察时点	北京大学，王胜锋	修改：建议修改措辞，不一定是实验性研究	采纳，临床研究
47	6.4	观察时点	北京大学，王胜锋	修改：建议采用硬终点作为结局事件，患者自报结局作为次要终点。	未采纳，理由：患者自报告结局是判断观察时点，并非确定疗效指标。
48	6.4	观察时点	北京大学，王胜锋	修改：数据模型指的是？	未采纳，理由：如 Logistic 模型
49	6.5	疗效指标	北京大学，王胜锋	修改：建议尽量选择客观指标	采纳，主要指标应采用现代医学疾病的疗效指标。
50	6.5	疗效指标	北京中医药大学，费宇彤	修改：对证候作为疗效指标存疑	未采纳，理由：可将证候转化为积分
51	6.5	疗效指标	北京大学，王胜锋	修改：应考虑疗效指标的测量方法，...	采纳，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。
52	6.5	疗效指标	北京大学，王胜锋	修改：现代医学疾病的疗效指标指的是？和症状体征理化指标有交叉？	部分采纳，理由：现代医学疾病的疗效指标有些是体征理化指标，有些不是如生存周期，抑制率，有效率。
53	6.5	疗效指标	北京中医药大学，费宇彤	修改：如果选择多个主要结局，要再需要做到结果统计时的统计学相关要求。	采纳，多个主要结局指标，都应符合当前国内外共识。
54	6.5	疗效指标	北京大学，王胜锋	修改：上市后研究未必是实验性研究	采纳，本指南只针对开展的实验性研究。

55	6.5	疗效指标	北京中医药大学，费宇彤	修改：及其他国际公认结局	采纳，但都应符合当前国内外共识。
56	6.6	偏倚	北京大学，王胜锋	修改：随机分组和对照属于设计阶段，分析阶段的策略要补充。统计分析需要 PP、ITT 和 AP 都报告。	未采纳，理由：本文件的重点在于规范研究决策的路径和中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。
57	6.6	偏倚	北京中医药大学，费宇彤	修改：为什么在这里提 ITT？如果要提，为什么只提 ITT？控制各类偏倚的方法还有多种。	未采纳，理由：本文件对研究中的质量控制、数据管理、统计分析、结果发表等无特殊要求的，也不予详述
58	6.6	偏倚	北京大学，王胜锋	ROB 有最新更新版，非干预性的推荐 NOS 量表。	采纳，ROBINS-I。
59	6.6	偏倚	北京中医药大学，费宇彤	修改：等国际公认工具	采纳，等国际公认工具
60	6.7	数据缺失	北京大学，王胜锋	修改：需要考虑缺失比例，方可填补。	未采纳，理由：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。
61	6.8	证据等级及适用性	北京大学，王胜锋	修改：适用性评价，不需要考虑 PICOS	未采纳，理由：不对具体细节详述。
62	7	分类研究的要点	北京大学，王胜锋	修改：划分维度不互斥。	未采纳，理由：只考虑特殊情况。
63	7.1.2	基于注册用途临床研究	世界中医药学会联合会，刘强	可参考《已上市……》，改为“应参考《已上市……》，基于注册用途，应参考药监局指导原则，而不是可参考可不参考。	未采纳，理由：该部分内容已删除。
64	7.1.3	研究者或学术机构发起的临床研究	北京大学，王胜锋	修改：划分维度不互斥	未采纳，理由：该部分内容已删除。
65	7.2	证候药及中药证候疗效评价研究	中国中医科学院，荆志伟	修改：证候药的提法不准确	未采纳，理由：证候药就是功能主治以中医证候为主的中成药。

66	7.2	证候药及中药证候疗效评价研究	北京大学，王胜锋	修改：影响因素研究属于疗效评价的范畴？不太确定	未采纳，理由：影响因素在疗效评价时须考虑。
67	7.2	证候药及中药证候疗效评价研究	北京中医药大学，费宇彤	修改：对证候当做疗效指标存疑，修改证候类中药的疗效需要看证候改变，但未必是主要结局吧？	未采纳，理由：可以采用证候积分作为次要疗效评价指标。
68	7.3	以临床价值为导向的效应机制研究	北京大学，王胜锋	修改：人体生物样本库具体指？如何充分利用？	未采纳，理由：生物样本库主要是指标准化收集、处理、储存和应用健康和疾病生物体的生物大分子、细胞、组织和器官等样本。
69	7.4	不同给药途径的中成药有效性研究	北京大学，王胜锋	建议明确给药途径的常见分类。	采纳，口服中成药应考虑首过效应的影响；而注射剂应考虑调配方法、给药速度等对疗效的影响，外用中成药或黏膜给药应考虑皮肤或黏膜吸收速度对疗效的影响。

（九）送审

由指南工作组组长负责，向中华中医药学会标准化办公室提交指南送审稿、编制说明、推广应用方案及专家意见汇总表。2022年6月11日中华中医药学会标准化办公室组织专家就上述文件进行会议审查，全票通过。答辩通过后指南工作组仍然需要对答辩过程中审查专家的意见做出修改或解释，并形成指南报批稿。指南的报批稿由中华中医药学会标准化办公室工作人员审核通过后正式发布。

四、与国内外同类指南的对比和最新指南采用情况

（一）描述国内外是否有已发布且正在实施中的同领域指南？本指南与其相比，有什么区别？

否，本指南重点在于规范研究决策的路径和中药上市后有效性研究中的特殊设计，对于研究开展的细节，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不予详述。本指南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。

（二）是否引用相关指南？引用的内容是什么？

本指南未引用其他相关指南。

五、与现行强制性国家标准或政策法规的关系

本指南遵照中华中医药学会团体标准撰写。

1. 明确相关疾病尚无有效或更好治疗手段等的情况下,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。

2. 开展有效性研究应遵循《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。如果使用可识别身份的人体材料或数据开展研究,需参照《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》的相关要求。

3. 中成药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,需参照《中药新药临床研究一般原则》。开展真实世界研究,需参考《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》和《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》。采用适应性设计提高研究效率,应注意避免增大Ⅰ类错误,参考《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,参考《药物临床试验富集策略与设计指导原则(试行)》。

4. 基于监管用途的中药上市后研究,相关技术要求可参考《药品注册管理办法》、《药品再评价管理办法(草案)》等法规以及《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)》。

5. 用于支持药品相关注册申请事项,主要技术要求应参考《已上市中药变更研究技术指导原则》。

6. 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》、《医疗机构管理条例》、《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》、《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)》等法律法规框架下开展。

7. 开展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》。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,建议充分利用人体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》。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》。

六、代表性分歧意见的处理经过和依据

1. 代表性分歧意见:在编制过程中部分专家认为本指南技术内容较为宏观,缺少具体的操作层面的内容,缺乏条理化、层级化,可操作性的、指导性的流程图。

处理经过和依据:本指南编制的重点在于规范研究决策的路径和中药上市后有效性研究中的特殊设计,并不是一个面面俱到的,而是一个宏观的、框架性的指南,故对于研究开展的细节不予详述。但可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。

2. 代表性分歧意见:临床试验尤其上市后阶段,应尽可能以标准治疗为对照,

安慰剂对照不符合伦理要求。而有专家认为，尚未确定临床效力的中成药，必须以安慰剂作为对照。

处理经过和依据：尚未确定临床效力的中成药，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。

七、宣传、贯彻指南和后效评价指南的要求和措施

（一）宣传、贯彻指南的措施

1. 指南的实施单位（组外）

本指南发布后，拟在临床机构、科研院所和制药企业等单位实施：长春中医药大学附属医院、山东中医药大学第一附属医院、河南中医药大学第一附属医院、长春中医药大学第一附属医院、辽宁中医药大学附属第二医院、河南省中医药研究院、天津中医药大学第二附属医院、上海中医药大学附属龙华医院、首都医科大学公共卫生学院、制药企业如江苏康缘药业股份有限公司、天津中新药业集团有限公司、广西梧州制药（集团）股份有限公司、国药集团同济堂（贵州）制药有限公司。

2. 其他宣传、贯彻本指南的措施

标准培训：指南发布后两年内召开 100 人以上培训会 2 场，均采用线上+线下相结合的形式。

标准应用：为政府决策部门、医疗机构、科研院所等在开展有关中成药上市后有效性评价研究的设计、实施和评价方面提供参考和依据。

媒体宣传：在中国中医药报、健康报、等行业内有影响力的报纸、网络平台等媒体开展报道。

论文发表：在核心期刊以上杂志发表论文 1 篇。

（二）指南的用户评价

指南发布 2 年后，采用调查问卷的形式，开展指南的用户评价，包括适用性和应用性评价。

（三）指南的修订

指南发布 2 年后，根据应用情况及时对本指南进行更新或修订，及更新或修订所遵循的标准参照指南修订标准。若新的政策法规出台，导致研究指南的相关内容与之相矛盾；或新的政策法规出台，导致研究指南需增加新的内容；或出现了新的适宜性的方法技术；或出现新证据证明推荐的方法技术不适用，需临时更新。任何更新都需要经过中华中医药学会标准化办公室的审核并通过。

八、相关附录

附件 1 组内处理意见汇总

表 9 征求意见汇总处理表

序号	章条编号	草案内容	提出单位和姓名	反馈意见内容及理由	意见处理情况
1	1	范围	中国中医科学院西苑医院，马晓昌	和上一条内容相同，可删。	采纳，已删除。

2	2	规范性引用文件	广东省中医院，温泽淮	应该引用的是里面提到的文件。应直接提到的文件名称，而不是通知或通告。	未采纳，理由：政府机构通告或告知是较为正式官方来源，既包括具体的附件文件名称，也包括公告的内容。
3	3.4	临床定位	天津中医药大学第一附属医院，戎萍	若有出处，最好列到参考文献	采纳，已列入参考文献。
4	3.5	母方案	广东省中医院，温泽淮	修改主方案	未采纳，理由母方案即主方案。
5	4.1	合规性	广东省中医院，温泽淮	超说明书用药的干预性研究应有适当的设计依据。	采纳，补充在明确相关疾病尚无有效或更好治疗方法等的情况下，且有必要开展。
6	4.1	合规性	天津中医药大学第一附属医院，戎萍	并经伦理委员会审批，超说明书使用，并做群体性观察，要符合伦理的要求。	采纳，补充必须通过伦理审查且可取得研究对象的知情同意。
7	4.3	伦理性	北京中医药大学东直门医院，吴圣贤	建议明确提出什么样的真实世界研究不需要知情同意，以提高效率，保障真实性。	采纳，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
8	5.4	提出临床定位	天津中医药大学第一附属医院，戎萍	分析定位线索，提出临床定位，建议并可通过专家论证讨论进一步明确临床定位。	未采纳，理由：初步的临床定位可不进行专家论证讨论。
9	5.6	实施分类研究	天津中医药大学第一附属医院，戎萍	修改：在最后一句前面建议加上，也可开展中药针对特定症状的研究。	未采纳，理由：在分类研究中有相关症状证候类研究描述。
10	5.6	实施分类研究	北京中医药大学东直门医院，吴圣贤	修改：建议病证结合等多种研究模式。	未采纳，理由：根据已有研究基础与用途实施分类研究，病证结合只是一种研究模式。
11	6.3	样本量	广东省中医院，温泽淮	修改：检验效能括号内的 β 删去。	未采纳，理由：检验效能 $(1-\beta)$ 。

12	6.3	样本量	四川大学华西医院，孙鑫	修改：临床试验的比较类型包括优效性、等效性、非劣效三种，差异性检验放进来是否合适？上面提到 Δ ，但差异性检验不需要设 Δ ，这样前后描述就不太一致，建议进一步优化。	未采纳，理由：合适，为两种类型，均涉及样本量的计算。在统计推断中，差异性检验只针对样本量，不关注 Δ 。
13	6.3	样本量	广东省中医院，温泽淮	修改：然后之前加：考虑多重性问题，多结局指标涉及多重性问题，诸如二选一或综合评价的问题，回顾性研究，虽无法事先估算样本量，但应主要统计检验效能，并从数据量...	采纳，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。基于数据库中已有数据的回顾性研究，虽无法预先估算样本量，但应计算统计效能，从数据量的角度分析研究结论的论证强度。
14	6.4	观察时点	天津中医药大学第一附属医院，戎萍	指导患者记录症状改善情况，从而找到更加准确的起效点；建议改为指导患者记录症状日志卡上信息；不应该说“改善情况”这似乎主观已经评价有效了。	采纳，改为指导患者记录症状改变情况。
15	6.5	疗效指标	广东省中医院，温泽淮	疗效指标的选择应依据研究目的、临床定位确定。研究目的是关键。	部分采纳，疗效指标应依据中药的临床定位确定，研究目的就是判断临床有效性。
16	6.5	疗效指标	广东省中医院，温泽淮	这里提到识别，不确定是不是指结局指标的测量。但结局指标的测量是重要的。	采纳，识别是考虑疗效指标的测量和归类。
17	6.5	疗效指标	广东省中医院，温泽淮	修改：疗效指标转化为痊愈率、显效率、有效率或总有效率等复合指标，应有科学合理的包含各成分的算法和明确的定义。修改，核心结	部分采纳，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

				局指标集。	误，补充核心结局指标集。
18	6.6	偏倚	北京中医药大学，陈薇	队列研究和病例对照研究可以采用 NOS 量表。	采纳，考虑建议参考 ROBINS-I 等国际公认工具，包含 NOS 量表。
19	6.8	证据等级及适用性	四川大学华西医院，孙鑫	建议去掉这部分内容，GRADE 主要是对 Meta 分析中单个指标的证据质量进行评价，本指南重点是对如何开展中成药上市后原始研究，使用 GRADE 评价证据质量可能欠妥。	未采纳，理由：对指南开展研究进行评价证据及判断适用环境。
20	7.1.2	基于注册用途临床研究	天津中医药大学第一附属医院，戎萍	修改：变更适用人群建议改为，变更或者增加适用。	未采纳，理由：变更即包括增加或减少。
21	7.2	证候药及中药证候疗效评价研究	天津中医药大学第一附属医院，戎萍	修改：删除同病异治	未采纳，理由：母方案中的篮式设计、伞式设计进行异病同治、同病异治相对应。

附件 2 重要节点会议纪要

中华中医药学会《中药上市后临床有效性研究指南》立项会议纪要

时间：2019 年 5 月 28 日 14:00-17:00

地点：北京贵州大厦遵义厅

参会专家：

孙塑伦	教授	国家中医药管理局医政司
孙晓波	研究员	中国医学科学院药用植物研究所
陈榕虎	教授	国家中医药管理局
刘建平	教授	北京中医药大学
张冰	教授	北京中医药大学
吴久鸿	教授	中国人民解放军第 306 医院
肖小河	研究员	中国人民解放军第 302 医院
高颖	教授	北京中医药大学东直门医院
付强	教授	中国标准化研究院
张力	主任药师	北京中医药大学东方医院
陶立波	教授	北京大学
郝瑞福	教授	北京中医药大学
王秀华	经理	天士力控股集团有限公司
苏瑞强	经理	鲁南厚普制药有限公司
解素花	经理	北京同仁堂中药配方颗粒投资有限公司

会议内容摘要：

2019 年 5 月 28 日下午，在北京贵州大厦召开了《中成药上市后临床有效性研究指南》立项答辩会，指南主要起草人谢雁鸣首席研究员指出《中成药上市后临床有效性研究指南》属于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）之一，以团标形式在中华中医药学会标准化办公室立项并发布。前期指南的申请书经中华中医药学会对各项标准审核，已经通过形式审查，接下来，对中华中医药学会团体标准《中成药上市后临床有效性研究指南》的进行了立项汇报，主要包括立项依据、研制内容、制标团队、标准问题、标准范围和推广方案。敬请各位专家对申请书项目中的需求是否存在、项目价值、研究基础、技术路线清晰、可行、制标团队合理性、推广方案可行、落地几部分内容进行讨论论证。

孙晓波研究员指出，中成药上市再评价意义非凡，只有循证研究证明其有好的疗效，才能具备好的临床价值的可能，才能创造好的市场价值，才能更好地为人民健康保驾护航。创新药物研发和审评应以临床价值为导向，既关注物质基础的新颖性和原创性，更应重视临床价值的评判。药品再评价有 3 个价值，临床价值、科学价值、市场价值、关联。国家相关政策要求，中药作为药品之一，引导药品上市许可持有人主动开展中药上市后研究和上市后评价，相关部门也要制定监管药品、淘汰药品的标准。因此，有必要系统梳理产品的资料，根据中药的全生命周期，从出生状态、现存状态、使用状态，甚至具体到细态。加强药材、饮片、生产工艺、质量标准等全过程的质量控制研究，建立完善符合中药特点的全过程质量控制体系，并随着对产品认知的提高和科学技术的不断进步，持续改进产品生产工艺、质量控制方法和手段，促进产品质量持续提升，从而促进有效性的提升。

陈榕虎教授指出，通过上市后有效性再评价，有助于临床用药的精准，有利于提高我国临床用药科学性，聚焦人民的健康和医疗需求，为保障国民健康提供理论实际支撑。《纲要》

中提到，未来十五年中医药发展的重点任务之一是完善中医药科研评价体系。建立和完善符合中医药特点的科研评价标准和体系，研究完善有利于中医药创新的激励政策。开展中医临床疗效评价与转化应用研究，建立符合中医药特点的疗效评价体系。

刘建平教授指出，作为药物上市临床价值判断的主要临床依据为临床确证性试验。因此，确证性临床试验设计，尤其是确证性临床试验中主要疗效指标的设计显得十分重要。因为在进行药物的确证性临床试验设计时，往往疾病目标人群已经确定，在此种情况下，提供药物临床价值的判断的主要因素就是临床研究目的确定，而临床试验目的与临床试验的主要疗效指标密切相关。临床试验中主要疗效指标就是反映药物临床价值的指标。因此，确证性临床试验主要疗效指标的设计显得十分重要，需要有直接或间接的证据表明主要疗效指标是可以反映药物临床价值的。该指标往往要求与同一疾病、相同的研究目的药物取得国内外共识的主要疗效指标一致。如果是自行设计的主要疗效指标，比如中医证候，则需要提供充分的科学证据说明其可以合理预测患者的临床受益和临床价值。

本次论证会中，专家们都提出了非常宝贵的意见和建议，同时各位专家对《中成药上市后临床有效性研究指南》给予了肯定，专家全票通过。会后将根据专家的意见进一步修改完善指南，以确保该指南的科学性与实用性。

中药上市后研究三个指南工作推进会纪要

时间：2019 年 06 月 25 日 上午 10: 00-10:30

地点：中国中医科学院大白楼 431 会议室

参会人员：黎元元、王连心、廖星、王志飞

纪要撰写：王志飞

会议内容：

讨论并确定了三个指南的工作内容，拟定了完成的时间点，如下：

1. 2019 年 07 月 05 日：完成计划书的撰写。
2. 2019 年 07 月 12 日：完成“国际实践指南注册平台”注册；完成访谈提纲的撰写。
3. 2019 年 07 月 30 日：完成至少 5 位专家的访谈。
4. 2019 年 08 月 15 日：完成文献检索，保证指南内容对既有研究的覆盖度。
5. 2019 年 09 月上旬：第一次共识会议。
6. 2019 年 09 月下旬：第二次共识会议。
7. 2019 年 10 月中旬：第三次共识会议。
8. 2019 年 10 月下旬：完成征求意见稿。
9. 2019 年 11 月下旬：完成同行评议和征求意见。
10. 2019 年 12 月下旬：送审。

国家重点研发计划 2018YFC1707400 项目

中成药上市后临床安全性、有效性、经济学评价指南线上腾讯会议

会议纪要

会议时间：北京时间 2020 年 3 月 18 日上午 9:00-11:00

会议形式：线上腾讯会议

参会人员：

谢雁鸣	首席研究员	中国中医科学院中医临床基础医学研究所
史录文	教授	北京大学药学院
任经天	主任药师	国家药品监督管理局药品评价中心
朱兰	药师	国家药品监督管理局药品评价中心
聂小燕	教授	北京大学药学院
韩晟	教授	北京大学药学院
田夏	教授	北京大学药学院
王连心	研究员	中国中医科学院中医临床基础医学研究所
黎元元	副研究员	中国中医科学院中医临床基础医学研究所
刘垲	副研究员	中国中医科学院中医临床基础医学研究所
王志飞	副研究员	中国中医科学院中医临床基础医学研究所

纪要撰写人：王志飞

内容摘要：

本次会议聚焦三方面内容，确定指南制订的流程，确定指南专家组成员，确定完成时点。

1.针对草拟的会议流程，专家提出如下意见和建议：

(1) 文献检索应在专家访谈之前完成，根据文献检索的结果，有目的地开展专家访谈；也可通过专家访谈了解指南应解决的问题，然后有针对性地开展文献检索。

(2) 流程上应在专家访谈之后起草草案，再通过名义组法形成共识，然后再形成征求意见稿。

(3) 因为各个指南的情况不同，不要具体规定专家共识会的次数。

(4) 规定好重要环节和必备元素，在保证质量的前提下，根据每一个指南的具体特点和情况可做调整。

2.指南专家组成员根据核心专家组专家意见进行了调整，最新的专家名单见附件。专家名单可根据实施的情况随时调整。

3.完成时间点确定为 2020 年 6 月 30 日征求意见稿，2020 年 10 月 30 日前完成征求意见和同行评议，将送审稿和编制说明提交给学会。

4.共识还确定了每个共识的体量，最多两、三万字，少则一万二、三千字。

**国家重点研发计划 2018YFC1707400 项目
《中成药上市后临床有效性研究指南》专家座谈会
会议纪要**

会议时间：2020 年 4 月 3 日上午 9:00-11:00

会议形式：线上腾讯会议

参会专家：

唐健元	教授	成都中医药大学附属医院
史录文	教授	北京大学药学院
温泽淮	研究员	广东省中医院
李秀惠	主任医师	首都医科大学附属佑安医院
高蕊	研究员	中国中医科学院西苑医院
任经天	主任药师	国家药品监督管理局药品评价中心
马堃	研究员	中国中医科学院
王伽伯	研究员	解放军总医院第五医学中心
戎萍	主任医师	天津中医药大学第一附属医院
韩晟	教授	北京大学药学院
聂小燕	教授	北京大学药学院
田夏	教授	北京大学药学院
张建兵	副总经理	万邦德制药集团有限公司
吕朗	总监	江西青峰药业有限公司
王志飞	副研究员	中国中医科学院中医临床基础医学研究所

纪要撰写人：王志飞

内容摘要：

王志飞副研究员介绍了指南的背景及前期工作，专家就有效性研究指南应包括和避免的主题内容或内容及应推荐的模式、技术和方法等发表了观点，展开了讨论，意见如下：

温泽淮：（1）要考虑中药与西药的不同。有些中成药如经典名方没有做过效能的研究，没有与安慰剂做过比较，因此上市后有效性研究也可以考虑效能评价的方式，也可推荐 ERCT；（2）考虑上市后研究的特点，效能、效果的研究

都要有；没有可靠的效能研究时，要避免在研究之前下很肯定的结论；（3）研究模式和技术方法要与研究目标相匹配；（4）推荐的方案要明确适用条件。

高蕊：（1）建议根据不同的研究基础，出几种技术路线，不同的品种采用不同的技术路线；（2）可以参考药监局对院内制剂的指南。

李秀惠：（1）从临床来看，建议写作的体例要把内容和方法相匹配；（2）不同背景的上市药，应把先期的基础做一个梳理，从而决定应该开展什么内容的研究；（3）经典指标之外的指标，可能是上市后要开展深入研究的重要方面。

王伽伯：（1）要聚焦于框架性的东西，考虑到临床操作落地，要有路线图或流程图；（2）说明不同评价目的和情况下开展临床研究原则性的内容；（3）突出中药的特点和需求，把这它条理化、层级化，落实为可操作性的、指导性的流程图。

戎萍：（1）首先要明确指南的使用者是谁；（2）研究目的不一样，推荐的方案和方法也不一样。

韩晟：要申明研究目的，明确决策的层级，这是研究方法的选择的根据。

聂小燕：因为有效性的指南涉及到多个领域，各个领域情况也不太一样，应着眼点应该放在哪些分类、哪些元素是不可或缺的，是规范性的事，不用过多的笔墨写具体的方法应该如何开展等。应明确必须的组成部分、规范性、适用条件等。是一个关于架构和规范性的指南。

田夏：具体的领域有专业化的指南，那么就要对我们这个指南的适用性做出一个明确的界定；这个指南应该是一个方法学的建议，即在一个研究目的下，可供选择的研究方法。

张建兵：（1）上市后评价有效性主要目的应该是为了跟西医学接轨。中成药类型比较多，考虑一些类型是否适合现代医学的评价体系，比如纯中医证候的药物该如何评价可能是个难点。（2）如何选择评价品种方面，根据前期基础决定开展什么研究，应有较明确的指导。（3）梳理出哪些治疗领域是优势的，做出来结果是有机会有机会得到西医认可的。

吕朗：（1）企业的困惑主要是方法学的选择；（2）本指南主题上应包括适应症的评价、对适应症的拓展、量效关系的评价、特殊人群的评价等；（3）指南的目的是让使用者能够根据研究目的和指南给出的路线图，采用适宜的研究方法开展研究；（4）要与其他具体的指南对接。

史录文：（1）这个指南不是一个面面俱到的，而是一个宏观的、框架性的；（2）要明确指南的定位，这是指南其他内容的基础；（3）要充分考虑现有的西医学的评价系统如何结合中医理论。

唐健元：（1）先要明确有效性评价是基于什么来做？比如基于药审中心的要求，比如基于评价中心的要求，如果不是基于监管部门提出来的，就有不一样的考虑。如果基于监管机构的要求开展，要按监管机构的具体要求来做。用于商业的证据与用于监管的证据不一样。（2）分几种情况：早先上市，基础较差；监管机构带尾巴的；补充申请，新增适应症、人群、课题变更。（3）要作为注册用的证据，要提前与监管机构沟通。（4）团体标准比监管机构更开放一些。要把监管部门的声​​音反映到这里边来，或把药审等监管部门专家纳入进来，达成更广泛的共识。（5）两种写法，结合监管，从上往下；完全基于循证评价，从证据入手来写。

国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项
“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)”

《中药上市后临床有效性研究指南》讨论会纪要

会议时间：2020 年 6 月 23 日 下午 15:30-17:00

会议形式：在线腾讯会议 会议 ID：940 947 661

参会专家：

谢雁鸣 首席研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

孙晓波 研究员 中国医学科学院药用植物研究所

唐健元 教授 成都中医药大学附属医院

温泽淮 研究员 广东省中医院

吴圣贤 主任医师 北京中医药大学东直门医院

杜守颖 教授 北京中医药大学

马堃 研究员 中国中医科学院

费宇彤 教授 北京中医药大学

刘强 研究员 世界中医药学会联合会

王连心 研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

戎萍 主任医师 天津中医药大学第一附属医院

王志飞 副研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

吴昌昊 博士 北京中医药大学

主持人：王连心 研究员

纪要撰写：王志飞 副研究员

讨论摘要：

2020 年 6 月 23 日下午 15:30-17:00，《中药上市后临床有效性研究指南》专家组以腾讯会议的方式召开了线上讨论会，就指南目次设置的合理性、指南撰写

内容的权衡和尺度的把握、各自负责部分的思路和难点进行了充分讨论，现将主要问题及观点摘要如下，请各位专家审阅补充完善，作为指南目次进一步修订的依据。

1. 进一步明确指南的读者，修改目次，扩大专家论证的范围，保证指南达成广泛的共识和认可；
2. 企业、研究者、临床单位、监管部门发起的研究都要包括在本指南的范围内；
3. 决策路径是关键，应加入顶层设计，对于品种有一个整体的规划，分解规划，分步实施；
4. “基于临床生物样本的有效性研究要点”应融入各部分研究之中，不宜单独列出；或改为“以临床价值为导向的效应机制研究”；
5. 超说明书的有效性研究也包括在本指南中；
6. 文献研究融入决策路径部分；
7. “特殊人群用药的有效性研究要点”表述不妥；
8. 若干伦理问题，可请刘老师在伦理专家群里先征求意见。

国家重点研发计划 2018YFC1707400 项目组

2020 年 6 月 24 日

中药上市后安全性、有效性、经济学研究指南推进会

会议纪要

会议时间：2021 年 1 月 29 日（星期五）下午 16:00-17:00

会议形式：腾讯会议（700 334 133）

参会人员：

谢雁鸣	首席研究员	中国中医科学院临基所
史录文	教授	北京大学药学院
韩晟	教授	北京大学药学院
田夏	教授	北京大学药学院
朱兰	主管药师	国家药品监督管理局药品评价中心
王志飞	副研究员	中国中医科学院临基所

纪要撰写人：

张强	博士	中国中医科学院临基所
----	----	------------

会议要点：

2021 年 1 月 29 日（星期五）下午 16:00-17:00，中药上市后安全性、有效性、经济学研究指南核心组以腾讯会议的形式召开了三项研究指南的推进会。

1. 谢雁鸣首席研究员提出指南定稿的注意事项

谢雁鸣首席研究员强调今年是 2018 年重点研发计划项目的关键攻坚年，三项指南是项目考核的硬性指标，必须完成；指南要突出中医本身的优势特色并遵从中医内在发展规律，凸显应用的价值。

2. 史录文教授对中药的药物经济学模型构建提出问题

史录文教授指出，由于中药多靶点、多组分、多因素的特点，关注证候的动态变化和病理阶段的演变，注重生活质量的改善和远期疗效，其药物的评价与西药的评价存在较大差异，因此有必要参考有效性、安全性指南的内容和体例制定中药药物经济学指南，保证三个指南风格和内容上的统一。谢雁鸣首席研究员指出中药的评价应从资源、种植条件、临床应用、药理、疗效和结局等多方面考虑，构建符合中药自身特点的评价体系。

3.时间点限定

根据中华中医药学会的相关评审工作要求，与会专家达成共识如下：

（1）中药上市后安全性、有效性、经济学研究指南的送审时间定为3月底。

（2）送审之前，需召开1次内部讨论会和3次专家论证会。内部讨论会定于春节之后举行；2月份和3月份各组分头组织召开两次专家论证会；3月份总项目组统一召开1次专家论证会。

**国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项
“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)”**

《中药上市后临床有效性研究指南》讨论会纪要

会议时间：2021 年 8 月 30 日 下午 14:00-15:00

会议形式：在线腾讯会议 会议 ID：969 822 256

参会专家：

谢雁鸣 首席研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

温泽淮 研究员 广东省中医院

任经天 主任药师 国家药品监督管理局药品评价中心

李秀惠 主任医师 首都医科大学附属北京佑安医院

史录文 教授 北京大学药学院

王志飞 研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

黄仟 博士 广东省中医院

朱广辉 博士 中国中医科学院广安门医院

张潇潇 博士 中国中医科学院广安门医院

主持人：王志飞 研究员

纪要撰写：乔萌 硕士

讨论摘要：

2021 年 8 月 30 日下午 14:00-15:00，《中药上市后临床有效性研究指南》专家组以腾讯会议的方式召开了线上讨论会。王志飞研究员汇报了指南初稿的结构和内容，与会专家展开了热烈讨论，提出意见和建议如下：

史录文教授：虽然中成药被广泛应用，但部分中医专家仍选择汤剂，并针对不同患者或不同阶段进行加减，对中成药的使用并不多。这体现了中医专家辨证论治的思维。中成药是固定组方，批量生产，其在临床上应用在哪个阶段，哪种

病情上更能起效，这是我们指南应该阐释的重点。也就是说，临床定位是中成药上市后评价的核心问题，如何选定适用人群、适用阶段、治疗窗口，建议在指南中更详细阐述，以便于中成药的推广而应用。

李秀惠主任医师：指南的提出对未来国家战略有重要意义，对于中成药上市后再评价也十分重要，期望能够通过指南来指导临床研究，产出高质量的证据彰显中成药的临床价值。疗效指标中，中医疗效指标难以确定，建议在符合临床实际的前提下，指南的疗效指标部分写的更为详细。例如是以西医疾病、中医疾病、还是以病证结合为主？在临床实验中，是以西医的病、中医的证、或某一指标和病程，还是病症结合等？

谢雁鸣首席研究员：2018 重点研发项目是以中成药上市以后的有效性为切入点进行评价，有效性的评价指南尤为重要。指南要在两个要点上突出出来，一是疗效指标要引用核心指标集，一是中成药评价要突出证候评价。

温泽淮研究员：科学、可靠、有临床价值的中药上市后证据能够更好地指导临床用药，改善人民的健康水平，也能促进卫生决策的科学化，避免医疗资源的浪费。上市后中药的适用性评价要综合考虑效果、证据质量、目标人群、医疗实践环境、社会经济等因素的影响。首先，适用性是建立在高质量的有效性证据基础上的。其次，上市后中药的使用一般要遵循辨证论治的基本原则（除了针对症状治疗的药物之外），目标人群的病证分类诊断应当符合药品的主治范围。药证不符的不合理用药既难以发挥中药的疗效，也易引起不良反应。当前上市后中药主治范围的描述普遍存在过于宽泛且严重趋同的问题，在前期临床试验中需要进一步明确药物的临床定位，应有针对性地设计相应疗效评价指标，善于发掘同类药物个性化的疗效特点。再次，在不同的医疗环境下，患者的病情病期、合并使用的治疗措施，关注的不同疾病结局等都会影响中药具体应用。在基于说明书范围的基础上，要注意继续随访评价，利用真实世界研究方法进一步明确适用性的问题，通过不断迭代、更新证据以优化决策。最后，外部环境、社会经济因素在很大程度上影响着患者的价值观和意愿，经济因素尤其制约着证据的应用。因此，卫生经济学评价也是上市后中药适用性评价的一部分，上市后中药的临床应用须考虑各方的医疗费用支付能力和意愿。

黄仟博士：适用性评价和史录文教授所提到的临床定位可能相关，可以考虑

是否相结合并扩展更多的内容。

张潇潇博士：在疗效指标方面，同时评价多个指标时，是否需要设置各个疗效指标的权重，且如何权衡疗效指标改变？例如肿瘤患者的疗效指标，生存质量和生存期，二者的数据应当如何处理？

国家重点研发计划 2018YFC1707400 项目组

2021 年 8 月 30 日

中药上市后临床有效性研究指南（征求意见稿）征求意见会

会议纪要

会议时间：2021 年 9 月 28 日（星期二）下午 14:00-17:00

会议形式：线下会议

会议主题：针对中药上市后临床有效性研究指南（征求意见稿）内容征求专家意见和建议。

会议地点：北京 贵州大厦 4 楼龙宫厅

参会人员：

谢雁鸣 首席研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

李秀惠 教授 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心

吴圣贤 临床研究中心主任 北京中医药大学东直门医院

程金莲 主任医师 首都医科大学附属北京中医医院

连凤梅 主任医师 中国中医科学院广安门医院

陈 薇 副研究员 北京中医药大学循证医学中心

刘 强 评价中心主任 世界中医药联合委员会

王连心 研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

王志飞 研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

黎元元 副研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

耿洪娇 博士 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

孙春全 博士 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

魏瑞丽 博士 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

张 强 博士 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

赵晓晓 博士 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

崔 鑫 博士 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

会议主持人：

王志飞 研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

纪要撰写人：

张 强 博士 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

会议要点：

2021年9月28日下午14:00-17:00，王志飞研究员在北京贵州大厦针对中药上市后临床有效性研究指南（征求意见稿）（以下简称“指南征求意见稿”）组织了征求意见会，并对到会的专家及参会人员进行了介绍，宣讲了本次会议的主题和任务。

（1）指南征求意见稿的解读

会议上王志飞研究员简要介绍了指南征求意见稿在前期经过多位专家的努力才得以完成，后经起草组不断对其修订和完善，时至今日，指南征求意见稿已经取得了阶段性的进展，但内容和形式仍然不够完善，故邀请各位专家针对指南征求意见稿的各个领域做出宏观的把握和准确的判断，最终制定出一项指导性、可操作性强的纲领性文件。王志飞研究员对指南征求意见稿进行了详细的解读，诚请各位专家对指南征求意见稿中不合适的地方进行修改和提出意见或建议。

（2）专家对指南征求意见稿的意见和建议

吴圣贤主任指出上市后药品要系统规划、顶层设计，朝向高质量的研究，形成证据链。对说明书中适应症过度宽泛中药，应寻找临床定位，先开展真实世界研究，后开展临床RCT试验，同时也要考虑特殊人群、一般人群，明确诊断标准、纳排标准；对样本量的计算要说明差异性标准；证候类中药除了以证统病，以病统证外，还有纯证候类。有效性研究明确核心作用机制，根据需求增可加中药与中医药理论结合的研究。

谢雁鸣首席研究员指出中药上市后的临床有效性研究应重点体现在上市后的特点，加入核心指标集、人用经验、证据质量评价的内容，并引入药品临床综合评价的概念，但不包括增加适应症的研究。

连凤梅主任指出中药有效性临床研究应详略得当，上市后应详细，上市前可简略，上市后更看重人用经验，明确中药的临床定位，可引入临床价值的评估。有效性研究需包括研究结果的公布、试验过程，合并用药、适宜人群、准确用药

量问题。在疗效指标中缺少只针对症状的指标研究情况；要注意上市后研究方案的伦理、注册、发表，研究过程中的质量控制、疗效标准与临床标准问题、超说明书的观察时点设置等。

程金莲教授指出中药上市后在对有效性临床研究的同时，还应提及其安全性、经济性；对于有效性研究中缺失数据，可建立相应的生物样本库；超说明书用药的临床研究需要满足医院条件许可、有疾病适用范围、通过伦理审批及一定的研究基础。对于申办者发起的研究，要考虑药品市场、临床精准定位、目标人群、与病种适应症、疗效指标、干扰因素等问题；决策路径中应体现多维、灵活特点，时间轴，回顾性、前瞻性、机制研究等多种研究同步进行。

陈薇副研究员指出不同的干预研究中存在统计学差异问题，如有临床意义但无统计学差异；非随机 RCT 并不能解释评价效力，ERCT 也不能完全体现出临床价值；对于理化指标作为疗效指标，应指出使用的具体情况；ROB 量表只能评估偏倚风险，不能控制偏倚；说明补充填补缺失值的具体方法；增加临床证据等级适用性评价。

刘强主任指出知情同意中存在措辞不准确现象，法规措施应与国际同行的伦理原则保持一致。临床路径中补充说明决策的内容，解释决策环境。采用安慰剂作对照时应当、必然是盲法设计。样本量的确定应基于科学的理由，对需要扩大的情况明确描述。观察时点也要考虑安全性，可增加依据研究风险确定的情况。

李秀惠教授指出有效性研究要突出顶层设计，分步实施。路线图应为多维度的，时间轴，包括回顾性、前瞻性等，可关联、串联，而不应该是一条路线的方式。本指南应为设简明版，可另起草一“解读”版本，将起草目的，过程和难点体现出来。

本次会议对中药上市后临床有效研究指南(征求意见稿)进行了详细的解读，各位专家都提出了非常宝贵的意见和建议，各位专家就当前对本意见稿的修改意见达到一致认可，但仍有少部分内容需要反馈给相关专家作进一步讨论和补充，对征求意见稿修改稿进行再次评审，希冀早日定稿。

《中药上市后临床有效性研究指南》会议纪要

会议时间：2022 年 1 月 11 日 下午 14:00-17:00

会议形式：腾讯在线会议 会议 ID：923 841 924

会议主题：按照中华中医药学会工作要求，对《中成药上市后临床有效性研究指南》征求起草专家的意见。

参会人员：

谢雁鸣 首席研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

孙晓波 研究员 中国医学科学院药用植物研究所

唐健元 教授 成都中医药大学附属医院

孙鑫 教授 中国循证医学中心

张俊华 教授 天津中医药大学循证医学中心

马堃 研究员 中国中医科学院

杜守颖 教授 北京中医药大学

高蕊 主任医师 中国中医科学院西苑医院

温泽淮 研究员 广东省中医院

李秀惠 主任医师 首都医科大学附属北京佑安医院

王丽霞 主任药师 中国中医科学院广安门医院

马晓昌 主任医师 中国中医科学院西苑医院

樊长征 主任医师 中国中医科学院西苑医院

魏戌 研究员 中国中医科学院望京医院

戎萍 主任医师 天津中医药大学第一附属医院

支英杰 研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

王志飞 研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

王连心 研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

黎元元 副研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

吕朗 医学总监 江西青峰药业有限公司

会议主持人：

王志飞 研究员 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

纪要撰写人：

卢存存 博士 中国中医科学院中医临床基础医学研究所

会议要点：

2022年1月12日下午14:00-17:00，由王志飞研究员主持组织了针对《中成药上市后临床有效性研究指南》的起草专家意见征求会议，谢雁鸣首席研究员对参会专家进行了介绍，宣讲了本次会议的主题和任务。

（1）王志飞研究员对《中成药上市后临床有效性研究指南》的介绍

会议上王志飞研究员对现阶段《中成药上市后临床有效性研究指南》的具体情况与指南内容进行了详细介绍。该指南历时两年多，经过近10次专家会议讨论，广泛征求各方意见并进行修改，现已初步具备了送审的条件，因此，再次组织专家会议，按照学会工作要求征求各位起草专家的意见，以达成共识，进一步修改完善后送中华中医药学会审查。

（2）各位起草专家的发言

唐健元教授首先指出该指南很全面，但是感觉“有效性”内容体现的不足，建议不同分类下的有效性的研究要点应该适当突出与细化。

孙鑫教授指出该指南目前条理框架已经很全面，建议应该突出开展上市后研究的立足点；目标值法的应用应该考虑具体的情景；指南给出的工具更加适用于评估，偏倚风险与混杂因素的考量可以将它们作为参考，但也应该考虑其他方面；指南中关于“试验”和“观察”等术语应该区分便于临床医师理解。

温泽淮研究员指出上市后评价更加偏向于“效果”研究，部分中成药也需要有“效力”研究，是否考虑突出二者区别；规范性引用文件不建议写“通知”和“公告”等字眼，此外，例如“天花板效应”等字眼是否足够规范适用；建议术语使用“比较界值”，回顾性研究也需要计算样本量，建议从效能方面进行考虑。

高蕊主任医师指出是否考虑在指南前面增加上市后临床研究的具体目的，是否考虑可以增加研究流程图。

张俊华教授指出目前该指南已经很完善，同时同意前述各位专家的意见。建

议将分类研究向前调整，保证指南开始就能给出指导，根据开展研究的动机进行分类，再根据试验性研究与观察性研究对共性要求进行分类论述；研究中对照组的合理选择需求强调；多次测量的 P 值调整的概念需要确认。

杜守颖教授指出上市后再评价不仅包括有效性与安全性研究，还应考虑增加药学、工艺、不同剂型、不同给药途径、药物与病证适应性等的评价。

马堃研究员指出分类研究的要点部分之间可能存在交叉覆盖的部分，是否考虑调整；临床定位的说法是否存在歧义，感觉理解起来比较模糊；中成药的说明书应该更加清晰，研究过程中应该考虑安全性问题。

王丽霞主任药师提出中成药上市后评价与药物综合评价是否相关，目前该指南是包括现有数据的梳理还是针对开展新的研究；是否考虑对特殊人群、不同剂量、不同给药途径的研究给出指导。

樊长征主任医师指出疗效指标的确定和对照药物的选择是否考虑进一步细化。

戎萍主任医师首先表示同意张俊华教授关于指南结构的调整，指出“中成药”、“上市后中药”、“中药上市后”等术语是否考虑统一，同时其他相关术语措辞应该考虑调整；疗效指标中次要指标的选择描述过于绝对；观察时点部分是否提出考虑“洗脱期”；是否考虑增加“对症”药物的内容；

支英杰研究员指出应该统一术语；“天花板效应”中研究药物和受试药物也应该统一；同意张俊华教授关于对照药物选择的建议，以及如何确定标准对照的确定；在研究中有效性与安全性密不可分，是否考虑增加部分安全性的内容；数据填补的部分是否给出常用的方法。

李秀惠主任医师指出术语的定义应该具有权威性，是否考虑被引次数；对于尚无定义的部分应该自己定义时应该更加严谨；临床定位是否考虑增加实验室指标；考虑增加日记 APP 等新技术的应用。

王连心研究员表示同意各位专家的意见，相关术语与概念等细节需要进一步探讨，例如，是否存在“证候药”的描述。

吕朗总监建议是否考虑增加类似决策树的框架图，以便企业更加容易理解和使用指南。

其他与会的专家对各位专家的意见与建议表示赞成，部分专家表示在线下进行进一步交流沟通。

王志飞研究员对规范性文件引用的问题进行了回答，已经咨询了学会，但是目前尚未得到回复。关于研究流程图的问题，王志飞研究回答之前已有，但是由于专家意见不一致，故删除了之前的流程图。关于王丽霞主任药师提出的问题，王志飞研究员回答目前该指南不与药物临床综合评价挂钩，主要针对开展新的研究。

谢雁鸣首席研究员对会议进行了总结，指出上市后研究比较复杂，明确研究目的非常重要；考虑调整指南结构，使其更加符合逻辑；对相关术语应该进行规范统一；应该提及药学研究，本指南不涉及临床综合评价。该指南发布后，可在2-3年内对其进行更新。

本次专家咨询会议中，各位专家都提出了非常宝贵的意见和建议，同时各位专家对现阶段的《中成药上市后临床有效性研究指南》给予了较高的评价。将根据各位专家的意见进一步修改完善指南，待完善后反馈给相关专家作进一步讨论和补充，以确保该指南的科学性与实用性。