

## 人用经验证据支持儿童中药新药注册及说明书变更的若干思考

栾奕博<sup>1,2</sup>, 胡思源<sup>1,2\*</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300192
2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300192

**摘要:** 通过系统梳理相关政策法规、指导原则和研究文献, 结合作者的中药研发实践, 在中医药理论、人用经验、临床试验“三结合”中药注册审批证据体系模式下, 重点思考了人用经验及其证据形成、人用经验证据支持儿童中药新药注册和说明书变更几方面问题, 提出了一些个人认识, 供儿童中药研发相关各方参考, 以期充分利用人用经验证据, 节约临床试验资源, 加速儿童中药品种的研发进程。

**关键词:** 人用经验; 儿童中药; 药品注册; 说明书变更

中图分类号: R287.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 02-0205-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.001

## Some thoughts on human experience to support registration and modification of specification for children's new drug application of traditional Chinese medicine

LUAN Yibo<sup>1,2</sup>, HU Siyuan<sup>1,2</sup>

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300192, China
2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300192, China

**Abstract:** In this paper, through systematically reviewing relevant policies and regulations, guidelines and research literature, and combining with the author's practice of the research and development of traditional Chinese medicine (TCM), we focus on human experience and its evidence formation, and human experience evidence to support the registration and modification of specification for children's new drug application of traditional Chinese medicine under the "triple combination" TCM registration and approval evidence system model of TCM theory, human experience and clinical trials. In this paper, we have put forward some personal views for the reference of all parties involved in the development of Chinese medicine for children, so as to make full use of human experience and evidence, save clinical trial resources, and accelerate the development of children's Chinese medicine varieties.

**Key words:** human experience; children's traditional Chinese medicine; registration of drugs; change of drug instructions

2015年以来, 中国每年获准注册上市的中药新药数量呈个位数上升<sup>[1]</sup>, 但是中药研发和生产的动力严重不足, 儿童中成药的品种少、剂型少、规格少和标识少的“四少”状况, 仍没有得到根本扭转。随着中共中央、国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》<sup>[2]</sup>、《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》<sup>[3]</sup>和《关于促进中医

药传承创新发展的意见》<sup>[4]</sup>等文件的相继出台, 及其“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批证据体系”<sup>[4]</sup>的提出, 为促进中药审评审批改革和加快中药新药上市提供了政策支持, 人用经验证据在中药注册审批中的应用, 也日益受到中药研发相关各方的高度重视。中药大多来源于临床实践, 一般具有临床应用经验, 能够

收稿日期: 2021-10-28

基金项目: “十三五”国家科技重大专项——重大新药创制项目(2020ZX09201-008)

第一作者: 栾奕博(1994—), 女, 在读博士, 研究方向为儿童中药临床评价方法。E-mail: 1417851461@qq.com

\*通信作者: 胡思源(1963—), 男, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为中药临床评价方法。E-mail: husiyuan1963@sina.com

在一定程度上为新药研发提供证据支持<sup>[5]</sup>,而儿童作为特殊群体,临床试验的开展又面临着伦理学挑战和有创性检查的操作困难。为此,笔者系统梳理相关政策法规、指导原则和研究文献,结合本团队的中药研发实践,对于人用经验及其证据形成、人用经验证据支持儿童中药注册和说明书变更几方面问题,提出了一些个人认识,以期充分利用人用经验证据,节约临床试验资源,加速儿童中药品种注册研发进程。

## 1 人用经验及其证据形成

关于人用经验,迄今尚无统一定义。《中药注册管理专门规定》(征求意见稿)将“中药人用经验”定义为“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况总结”<sup>[6]</sup>。孙昱<sup>[7]</sup>提出中药新药多为中药复方制剂,大多具有既往临床应用经验,即具有可供评价的人用经验。张晓雨等<sup>[8]</sup>认为中药人用经验指在长期临床实践中积累的关于中医临床诊疗认识的概况总结,但需要有一定说服力的临床数据作为支撑。杨忠奇等<sup>[9]</sup>指出人用经验处方主要来源于文献、医疗制剂、科研项目、协定处方、临床经验方、民间验方等。笔者认为从中医药理论、人用经验和临床试验“三结合”中药注册审批证据体系角度,“中药人用经验”应指该品种除临床试验外所有的相关临床实践、应用或研究信息。

人用经验,包括人用经验资料、人用经验数据和人用经验证据。通过对人用经验资料的收集、整理和分析,形成人用经验数据,就可能得到能够支持中药注册的人用经验证据。人用经验证据类型,包括临床研究和文献研究。临床研究又分为回顾性研究和前瞻性研究。前者,如回顾性病例报告、病例系列、病例对照研究、队列研究等;后者,如前瞻性病例系列、现况研究、队列研究、单臂临床试验、随机对照试验(RCT)等。文献研究以文献综述和系统评价为主,包括公开发表或未发表的文献。人用经验证据,可以来源于真实世界研究(RWS)、既往的临床试验,以及文献资料等。

## 2 人用经验证据与儿童中药新药注册

现行《药品注册管理办法》(2020)<sup>[10]</sup>将中药注册分为中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂和同名同方药4类。人用经验证据可以支持其中大多情形的中药分类的注册审批。

### 2.1 儿童中药创新药

中药创新药包括中药复方制剂(1.1类),从单一

植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物及其制剂(1.2类)和新药材及其制剂(1.3类)。人用经验证据主要支持中药复方制剂的注册审批。

一般情况下,中药创新药的注册审批必须提供确证性临床试验证据。按照《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》<sup>[11]</sup>,对于来源于名老中医经验方、医疗机构制剂等已有人用经验的中药创新药,可以考虑通过RWS提供探索性临床证据,支持确证性临床试验的开展。

对于儿童中药创新药可以围绕目标人群、临床定位、用法用量、主要评价指标、样本量估算等试验主要设计因素,选择包括RWS在内的各种研究类型(观察性研究或试验性研究),开展人用经验的回顾性或前瞻性研究,取得探索性临床证据,支持确证性试验的开展。根据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》<sup>[12]</sup>,在确证性试验开始前,申办者必须与国家药品审评中心(CDE)沟通交流并取得同意。

### 2.2 儿童中药改良型新药

中药改良型新药包括改变已上市中药给药途径(2.1类)、改变已上市中药剂型(2.2类)、中药增加功能主治(2.3类)和已上市中药生产工艺或辅料等改变引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变(2.4类)。人用经验证据对以上4类情形的注册审评,均可以起到支持作用。

**2.2.1 改变已上市中药给药途径** 一般认为改变中药给药途径的品种,需要充分说明新给药途径的临床应用优势,至少应进行III期临床试验<sup>[6]</sup>。对于儿童中药改变给药途径品种,可以通过对原给药途径人用经验的总结和研究,获得有效性和安全性证据,作为对照,支持确证性临床试验的开展。

**2.2.2 改变已上市中药剂型** 改变中药剂型品种需要与原剂型比较能够体现出临床应用的优势和特点,包括提高有效性、安全性或依从性。对于生产工艺或辅料等有明显改变(或称质的改变)者,因药用物质及其含量均可能发生变化,安全性和有效性均需要重新评价,一般应按创新药要求,提供II、III期临床试验资料<sup>[6]</sup>。

对于生产工艺或辅料等无明显改变、定位于提高依从性的儿童中药改变剂型品种,可以考虑通过对原剂型人用经验的总结和研究,获得有效性和安全性证据,直接支持新剂型的品种注册,或作为对照,支持确证性临床试验的开展。

**2.2.3 中药增加功能主治** 中药增加功能主治分

为剂量或疗程是否改变两种情形。一般认为剂量或疗程有明显改变者,因可能影响其有效性和安全性,一般应进行II、III期临床试验;而剂量和疗程无明显变化者,至少应进行III期临床试验<sup>[6]</sup>。

具有人用经验的儿童中药增加功能主治品种,无论剂量或疗程是否改变,均可能通过对人用经验的总结和研究,获得新适应症的有效性和安全性证据,支持确证性临床试验,甚或直接支持新适应症的品种注册。

### 2.3 古代经典名方中药复方制剂

古代经典名方中药复方制剂,包括按古代经典名方目录管理的中药复方制剂(3.1类)和其他来源于古代经典名方的中药复方制剂(3.2类)。两者均无需开展临床试验,以中医药理论和人用经验评价药物有效性,通过专家审评委员会实施简化审批<sup>[4,10]</sup>。

对于其他来源于古代经典名方的儿童中药复方制剂的品种,应简要说明对拟定功能主治有充分支持作用的临床实践或临床研究情况,包括古今文献资料、既往临床应用总结或研究报告,说明研究时间、研究单位、样本量、研究类型及设计、处方、剂型等<sup>[13]</sup>。

## 3 人用经验证据与儿童中药说明书变更

按照《已上市中药变更事项及申报资料要求》(2021)<sup>[14]</sup>,人用经验证据支持的儿童中药的说明书变更注册包括“变更适用人群范围”“变更用法用量”“替代或减去国家药品标准或药品注册标准处方中毒性药味或处于濒危状态的药味”等。

### 3.1 变更适用人群范围

变更适用人群范围,指在原功能主治范围基本不变、给药途径和剂型保持一致的情况下,增加、限定或删除药品说明书中的适用人群范围。涉及儿童的变更适用人群范围,包括成人中药增加儿童适用人群、儿童中药或儿童成人共用中药增加新的儿童适用人群两种情形。根据《已上市中药变更事项及申报资料要求》<sup>[14]</sup>,至少应开展针对新适用人群范围且满足安全性评价要求、足够暴露量的确证性临床试验。

对于已有人用经验的变更儿童适用人群品种,可以考虑通过对人用经验的总结和研究,获得新的儿童适用人群的有效性和安全性证据,支持确证性临床试验,甚或直接支持新的儿童适用人群的变更注册。

### 3.2 变更用法用量

变更用法用量,指在功能主治和适用人群范围及给药途径不变的前提下,变更用法用量及疗程等。包括使用剂量或疗程的增加或减少、儿童用法用量的细化等情形。

儿童使用剂量或疗程增加或减少的变更注册研究,应视其对安全性和有效性的影响,采用不同的临床研究策略。按照《已上市中药变更事项及申报资料要求》<sup>[14]</sup>,使用剂量增加或疗程延长者,一般按创新药要求;使用剂量降低或疗程缩短者,至少应进行变更前对照确证性试验。可以考虑通过对人用经验的总结和研究,获得新的使用剂量或疗程的有效性和安全性证据,支持确证性临床试验的开展。

完善或细化儿童用法用量的变更,包括药品说明书“用法用量”项下有“儿童酌减”“小儿酌减”的品种,因其未增加安全性风险,可以考虑以人用经验证据直接支持变更注册。对于仅在药品说明书“注意事项”中有“儿童在医师指导下应用”“儿童必须在成人监护下使用”标注的品种,则不在此列。

### 3.3 替代或减去毒性或处于濒危状态的药味

按照《已上市中药变更事项及申报资料要求》,替代或减去毒性药物或处于濒危状态的药味的品种变更注册,临床方面应进行对比研究<sup>[13-14]</sup>。

若原处方制剂具有较充分的人用经验资料,可以考虑通过总结和研究,获得有效性和安全性证据,作为对照,支持开展等效或非劣效设计的确证性临床试验。

## 4 结语

本文对中医药理论、人用经验和临床试验“三结合”审评证据体系下的人用经验定义、证据形成,以及人用经验证据对儿童中药新药注册和说明书变更注册的支持情况,提出了作者的若干建议。在中药人用经验及证据形成方面,明确了该品种除临床试验外所有的相关临床实践、应用或研究情况,均属于人用经验范畴;其证据形成大多来源于RWS,也可以来源于既往的临床试验或文献资料。在支持品种或变更注册方面,拟注册品种及其原途径、原剂型、原工艺、原用法用量、原处方制剂等的人用经验证据,可以考虑支持确证性临床试验,甚或直接支持品种及相关变更注册。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

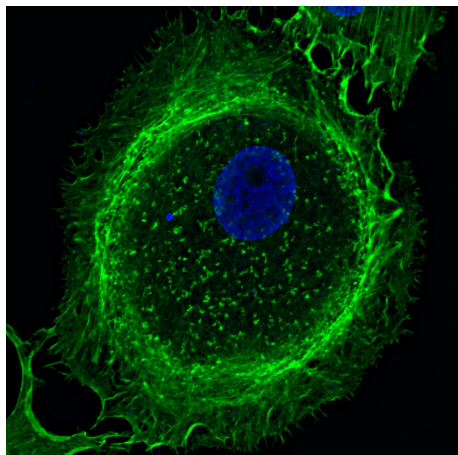
参考文献

- [1] 王海南. 中药审评审批改革与中药注册分类—2020第四届中国创新药论坛发言 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(3): 193-196.  
Wang H N. Reform of evaluation and approval system of traditional Chinese medicine and the registration classification [J]. Chin J New Drugs, 2021, 30(3): 193-196.
- [2] 中共中央 国务院. 关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见 [EB/OL]. (2015-08-18)[2021-12-07]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content\\_10101.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm).  
General Office of the State Council. Opinions on reforming the review and approval system for drugs and medical devices [EB/OL]. (2015-08-18) [2021-12-07]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content\\_10101.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm).
- [3] 中共中央 国务院. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见 [EB/OL]. (2017-10-08)[2021-12-07]. [http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content\\_5230105.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm).  
General Office of the State Council. Opinions on deepening the reform of the review and approval system and encouraging the innovation of drugs and medical devices [EB/OL]. (2017-10-08)[2021-12-07]. [http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content\\_5230105.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm).
- [4] 中共中央 国务院. 关于促进中医药传承创新发展的意见 [EB/OL]. (2019-10-20)[2021-10-12]. [http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/20/content\\_5445336.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/20/content_5445336.htm).  
General Office of the State Council. Opinions on promoting the inheritance, innovation and development of traditional Chinese medicine [EB/OL]. (2019-10-20) [2021-10-12]. [http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/20/content\\_5445336.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/20/content_5445336.htm).
- [5] 郭洁, 董宇, 唐健元. 中药复方新药立题依据的临床问题探讨 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 844-847.  
Guo J, Dong Y, Tang J Y. Discussion on clinical problems about bases of new drug of traditional Chinese medicine development [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(5): 844-847.
- [6] 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)[2021-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20200430154501315.html>.  
National Medical Products Administration. Special provisions on registration and administration of Chinese medicines (draft for solicitation of comments) [EB/OL]. (2020-04-30) [2021-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20200430154501315.html>.
- [7] 孙昱. 对中药新药申报资料与天然药物新药技术要求的思考 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(1): 16-20.  
Sun Y. Consideration of application materials for new traditional Chinese medicine and technical requirements of new natural medicines [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(1): 16-20.
- [8] 张晓雨, 刘硕, 孙杨, 等. 从“三药三方”谈中药新药审评理念、研发思路及策略 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(16): 1818-1821.  
Zhang X Y, Liu S, Sun Y, et al. Strategy and thinking of the development and review policies of traditional Chinese medicine (TCM) new drugs taking "three Chinese patent medicines and three TCM prescriptions" as examples [J]. Chin J New Drugs, 2020, 29(16): 1818-1821.
- [9] 杨忠奇, 汤慧敏, 唐雅琴, 等. 指导中药新药研发的理论知识 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1686-1690.  
Yang Z Q, Tang H M, Tang Y Q, et al. Theoretical thinking on guiding research and development of new drugs of traditional Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(7): 1686-1690.
- [10] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2020-01-22) [2021-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.  
State Administration for Market Regulation. Provisions of Drug Registration [EB/OL]. (2020-01-22) [2021-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行) [EB/OL]. (2020-08-27) [2021-10-12]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=ba982425987c0a65afe6012399964385>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Real-world evidence supports the guiding principles for drug development and review (for trial implementation) [EB/OL]. (2020-08-27) [2021-10-12]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=ba982425987c0a65afe6012399964385>.
- [12] 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 [EB/OL]. (2018-09-30)[2021-10-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuantipyqxgg/ggzhcfg/20181008172601715.html>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Management measures for communication and exchange of drug research and development of drugs and technical review [EB/OL]. (2018-09-30) [2021-10-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuantipyqxgg/ggzhcfg/20181008172601715.html>.

- [13] 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(征求意见稿) [EB/OL]. (2021-02-04)[2021-10-12]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/fullsearchpage>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guiding principles for writing instructions for traditional Chinese medicine compound preparations of ancient classic famous prescriptions (draft for solicitation of comments) [EB/OL]. (2021-02-04) [2021-10-12]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/fullsearchpage>.
- [14] 国家市场监督管理总局. 已上市中药变更事项及申报资料要求 [EB/OL]. (2021-02-24)[2021-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210224165613198.html>.  
State Administration for Market Regulation. Changes to listed Chinese medicines and requirements for application materials [EB/OL]. (2021-02-24) [2021-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210224165613198.html>.

[责任编辑 李红珠]

## · 封面图片介绍 ·



### 鸟 巢

非洲绿猴肾细胞免疫荧光染色,绿色标记 Actin 细胞骨架蛋白,蓝色标记细胞核;采用 Nikon A1R Confocal 60×物镜拍摄,并用 Nikon C2+ Confocal Ai denoise 功能对图像进行降噪处理。绿色骨架犹如鸟巢,蓝色细胞核就像鸟儿刚下的蛋,静静地躺在鸟巢中。

重庆医科大学附属儿童医院儿科研究所  
中心实验室激光共聚焦平台

廖雪梅