

## 治疗症状类中药新药临床试验疗效指标设计的关键问题

严华美<sup>1#</sup>, 江云<sup>2\*</sup>, 胡慧慧<sup>1</sup>, 汤洁<sup>1</sup>, 彭朋<sup>1</sup>, 周一辰<sup>1</sup>, 史万忠<sup>1</sup>, 邵靖渊<sup>1</sup>, 张磊<sup>3\*</sup>, 元唯安<sup>1\*</sup>

1. 上海中医药大学附属曙光医院 临床研究中心, 上海 200021

2. 上海中医药大学附属曙光医院 绩效管理办公室, 上海 200021

3. 上海中医药大学协同创新中心, 上海 201203

**摘要:** 《中药注册管理专门规定》颁布后, 治疗症状类中药新药研发迎来新机遇, 但同时也要清醒认识到治疗症状类中药新药临床试验在指标设计及数据质量方面的新挑战。在以患者为核心新药研发大背景下, 充分梳理“症状”概念内涵与外延基础上, 全面了解国内外监管机构对“症状”疗效指标设计的最新技术要求, 结合中药新药研发的实际情况, 最终对形成适合中药新药研发的症状类指标设计的技术要求提供建议, 以期同类中药新药研发提供借鉴。

**关键词:** 中药新药; 新药研发; 临床试验; 症状; 疗效指标设计; 疗效评价

中图分类号: R286, R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 09-1833-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.09.001

## Key issues in design of efficacy outcome indicators and quality control for development of new Chinese materia medica which improving symptoms

YAN Huamei<sup>1</sup>, JIANG Yun<sup>2</sup>, HU Yihui<sup>1</sup>, TANG Jie<sup>1</sup>, PENG Peng<sup>1</sup>, ZHOU Yichen<sup>1</sup>, SHI Wanzhong<sup>1</sup>, SHAO Jingyuan<sup>1</sup>, ZHANG Lei<sup>3</sup>, YUAN Weian<sup>1</sup>

1. Clinical Research Unit of Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

2. Department of Performance Management of Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

3. Collaborative Innovation Center of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**Abstract:** After announcement of the *Special Provisions on the Administration of Traditional Chinese Medicine Registration*, opportunities have enhanced for the development of new Chinese materia medica which improving symptoms, but at the same time, new challenges of clinical trial in efficacy outcome indicator design and quality control have occurred as well. In the context of patient-focused drug development, thoroughly understand the connotation and extension of "symptoms", comprehensively understand the latest technical requirements of domestic and foreign regulatory agencies for the design of efficacy indicators, effectively integrate the actual development situation of new Chinese materia medica, finally provide suggestions about technical requirements and expect to provide reference for the development of similar new Chinese materia medica.

**Key words:** new Chinese materia medica; new drug research and development; clinical trial; symptom; design of efficacy indicators; efficacy evaluation

收稿日期: 2023-04-28

基金项目: 上海市中医药“三年行动计划”项目[ZY(2021-2023)-0211]; 上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项(20S21902100); 上海市教委协同创新中心: 中西医结合-中成药临床评价平台项目(A1-U21-205-0103); 上海市慢性筋骨病临床医学研究中心项目(20MC1920600); 上海市科委2022年度第三批应急科技攻关项目(22YJ1900505); 上海市申康中心示范性研究型病房建设项目(SHDC2022CRW010); 上海市申康中心医企融合创新协同专项(SHDC2022CRT018)

#共同第一作者: 严华美, 硕士, 主管医师, 研究方向为流行病学与卫生统计。E-mail: yanhm2011@126.com

江云, 硕士, 副主任医师, 研究方向为医院绩效管理。E-mail: yunjiang7@126.com

\*共同通信作者: 元唯安, 博士, 主任医师, 研究方向为中药新药临床评价。E-mail: weian\_1980@163.com

张磊, 博士, 研究员, 研究方向为中药新药临床评价。E-mail: zhanglei37@sina.com

为进一步促进中药新药研发,在新修订的《药品管理法》(2019年第31号)及《药品注册管理办法》(2020年第27号)等药品注册管理通用性规定的基础上,2023年2月10日国家药品监督管理局关于发布《中药注册管理专门规定》(2023年第20号)<sup>[1]</sup>(简称《专门规定》)。《专门规定》基于中医药在临床治疗实际情况,认为中药的疗效评价应当结合中医药临床治疗特点,选择与中药临床定位相适应、能够体现其作用特点和优势的疗效指标;同时明确提出了可作为中药疗效评价的8种情形,分别为对疾病痊愈或者延缓发展、病情或者症状改善、患者与疾病相关的机体功能或者生存质量改善、与化学药品等合用增效减毒或者减少不良反应明显的化学药品使用剂量等情形。上述中药临床定位丰富了以临床价值为导向的多元化中药临床疗效评价方法,有助于推动中医药独特的评价方法与体系的建立,将对中药新药研发产生深远影响。尤其是将“症状改善”作为临床定位之一,更是全面客观反映了中药临床治疗实际以及行业内对治疗症状类中药新药研发需求的及时回应。治疗症状的临床定位对中药新药临床试验疗效指标设计以及研究质量方面都提出了新的要求。为此,本文从“症状”概念的内涵与外延、国际上对“症状”疗效指标设计的技术要求进行介绍,并在此基础上提出治疗症状类中药药物研发疗效指标设计及实施质量的一些思考及建议,以期同类中药新药研发提供借鉴。

## 1 “症状”的基本概念

症状(symptom)是指疾病引起患者的主观不适、异常感觉、功能变化或明显的病态改变<sup>[2]</sup>。广义症状包含症状和体征两个方面,在疾病状态下机体生理功能发生异常时病人的主观感受,如头痛、乏力、畏寒、吞咽困难等被称为症状,而能被检查到的客观表现称为体征(sign),如血压升高、啰音、肝脾肿大等。狭义症状仅是指患者的主观感受。症状表现有多种形式,有些只有主观才能感觉到,如疼痛、眩晕等。有些不仅主观能感觉到,而且客观检查也能发现,如发热、黄疸、呼吸困难等。也有主观无异常感觉,是通过客观检查才发现的,如黏膜出血、腹部包块等。还有些生命现象发生了质量变化(不足或超过),如肥胖、消瘦、多尿、少尿等,需通过客观评定才能确定。

中医学理论认为人是有机体的整体,局部和全身是统一的,机体的外部和内部是统一的,疾病变化

的病理本质虽然藏之于“内”,但必有一定的症状、体征反映于“外”,在疾病的发生、发展变化过程中,人体的正气不断地与邪气进行抗争,以期恢复机体阴阳的动态平衡,症状的有无、轻重的变化,往往提示着病情的轻重、缓急与转归<sup>[3]</sup>。中医学中症状和体征又可统称症状(广义的症状简称“症”),古代还有将其称为病状、病形、病候者。中医诊断中“症”是指患者对痛苦或不适的自我感受,如头痛、耳鸣、胸闷、腹胀等。也可以是医生运用望、闻、切等方法获得的具有诊断意义的客观征象,如面色白、喉中哮鸣、大便腥臭、舌苔黄、脉浮数等。在中药新药临床试验中,证候类中药新药将临床定位聚焦于消除、改善或控制具有内在关联性的1组疾病的主要临床症状、体征等,或定位于通过证候改善以达到治疗疾病等目的<sup>[4]</sup>。由此可见,症状类指标在中药新药疗效评价中具有重要意义。

## 2 国内外监管机构对临床试验中症状类指标设计的技术要求

近年来“以患者为中心”的药物研发已成为当前国内外药物研发的核心内在要求,“以患者为中心”临床试验有效性评价更加关注患者自身的身心感受、功能状态和生存状态的获益,鼓励使用基于临床结局评估(COA)的有效性评价方法,要求在临床试验中收集患者体验数据(PED)<sup>[5]</sup>。COA是来自患者及其照护者、医生或其他评估人员,用于评价患者个体感受、功能或生存状态的评估工具或手段。根据不同报告者,COA分为医生报告结局(ClinRO)、患者报告结局(PRO)、观察者报告结局(ObsRO),还包括基于测试评估患者表现的功能结局(PerfO)。

### 2.1 国外监管机构对症状类疗效指标的技术要求

国外药品监管机构制定的各项法规多参考美国食品药品监督管理局(FDA)发布的技术要求,因此本文主要介绍FDA对症状类疗效指标的技术要求。

2006年FDA发布《患者报告结局测量在医药产品标签申报中应用的行业指南(初稿)》<sup>[6]</sup>,2009年发布的正式稿<sup>[7]</sup>中明确“准确且可靠的患者报告的结局PRO可以作为衡量临床试验治疗效益的指标,其收集的数据可以作为药物说明书中的支持性数据”,2012年FDA率先发起了以患者为中心的药物治疗计划(PFDD),2013年FDA发布《以患者为中心的临床试验结局评估路线》<sup>[8]</sup>明确了在临床试验中研发及选择COA的3个步骤要点,为COA在临床试验中作为患者数据收集工具的实践应用提供了

良好基础。2014年FDA发布《药物开发工具资格认证流程指南》<sup>[9]</sup>,为包括COA在内的药物研发工具(DDTs)的鉴定建立了资格评定程序,从而使药物研发工具可用于支持监管申请,包括新药临床研究申请(INDs)、新药申请(NDAs)、简化新药申请(ANDAs)和生物制品许可申请(BLAs)。2016年颁布的《21世纪治愈法案》(21st Century Cures Act),使PFDD成为FDA优先事项之一。

自2018年开始,美国FDA发布了4项PFDD指南,分别是2018年6月发布的《以患者为中心的药物治疗:收集全面且有代表性的信息行业指南》<sup>[10]</sup>;2022年2月发布的《以患者为中心的药物治疗:确定对患者重要的方法》<sup>[11]</sup>;2022年6月发布的《以患者为中心的药品开发:选择、开发、或修改适合目的的临床结局评估》<sup>[12]</sup>,2023年4月发布的《以患者为中心的药品开发:将临床结果评估纳入监管决策的终点指南(草案)》<sup>[13]</sup>,对如何收集准确且具有预期患者群体代表性的患者体验数据,如何确定在疾病或病情负担和治疗负担方面对患者最重要的经验,如何选择、修改、开发和验证COA,为监管决策收集和分析COA数据的方法、标准和技术,选择基于COA的终点和确定该终点临床上有意义的变化方面提供了指导意见,形成了以COA为药物临床疗效终点的整套开发、评价机制。

## 2.2 国内监管机构对症状类疗效指标的技术要求

2021年12月国家食品药品监督管理局药品审评中心(CDE)发布《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则(试行)》(2021年第62号)<sup>[14]</sup>,明确鼓励在药物全生命周期中,获取患者体验、见解、需求等数据,并将其有效地融入到药物的研发和评价中。

2022年8月CDE连续发布3个关于“以患者为中心”的临床试验相关指导原则(征求意见稿):《以患者为中心的临床试验设计技术指导原则(征求意见稿)》<sup>[5]</sup>、《以患者为中心的临床试验获益-风险评估技术指导原则(征求意见稿)》<sup>[15]</sup>和《以患者为中心的临床试验实施技术指导原则(征求意见稿)》<sup>[16]</sup>,明确指出“以患者为中心”的有效性评价,应关注患者身心感受、功能状态和生存状态的获益,提倡在临床试验中,纳入COA用于收集患者体验数据,作为药物效益的有效性评价方法,并提供相应的研发和评价标准流程。

## 2.3 治疗症状类中药新药药物研发指导原则

2018年11月CDE发布《证候类中药新药临床

研究技术指导原则》(2018年第109号)<sup>[4]</sup>,明确指出证候类中药新药应采用科学公认的中医证候疗效评价标准,重视证候疗效的临床价值评估。以改善目标症状或体征为目的者,应以目标症状或体征消失率或复常率,或临床控制率为疗效评价指标,建议引入PRO指标,将患者“自评”与医生“他评”相结合。基于生存质量或生活能力、适应能力改善等方面的考虑,推荐采用公认具有普适性或特异性的生存质量或生活能力、适应能力等量表进行疗效评价,也可采用基于科学原则所开发的中医证候疗效评价工具进行疗效评价。

2020年12月发布的《中药新药用于慢性便秘临床研究技术指导原则》<sup>[17]</sup>、《中药新药用于糖尿病肾脏疾病临床研究技术指导原则》(2020年第57号)<sup>[18]</sup>,2022年4月发布的《中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价指导原则(征求意见稿)》<sup>[19]</sup>、《中药新药用于胃食管反流病的临床疗效评价指导原则(征求意见稿)》<sup>[20]</sup>,2023年4月CDE发布《与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂临床研发技术指导原则(试行)》(2023年第30号)<sup>[21]</sup>中均明确提到,中药新药症状类疗效指标的选择和评价,要依据不同的临床研究目标选择准确反映受试者的临床疗效的评价指标,并具有可行性和公认性,使用基于公认的量表或自制基于中医理论、专家共识、信度效度得到验证的工具、基于PRO量表、视觉模拟评分(VAS)、李克特量表(Likert scale)等。

## 3 治疗症状类中药新药评价指标的设计建议

### 3.1 症状类中药新药的疗效评价指标的选择

**3.1.1 选择公认、成熟的量表** 选择症状类疗效评价指标时,要充分利用现有的文献和数据资源,挖掘治疗适应证的已有量表(如ClinRO、PRO、ObsRO、PerfO等),如果已有公认的适合研究项目的中文量表,可直接使用。如果已有公认、合适的外文量表,但是无中文量表者,需经过中文版验证后才可使用。如果已有量表并不完全适合时,需要对相关量表部分内容进行改进者,要注意修改后量表也应该按照量表制作通用技术要求进行验证后才可使用。还要特别关注直接使用已有量表或者对已有量表进行中文版验证时,一定要确认所选用的量表是否有版权限制,如果有版权限制须先联系版权方得到授权,避免因知识产权纠纷影响后续的研发工作。

**3.1.2 项目实施中研发量表** 如果拟开发新药的疾病无现成的评价量表,则可以基于项目实施研发

适合的量表,尽管相关工作量较大,但是新研发合适的量表对科学评价中药疗效意义重大,这也是监管部门在中药新药研发领域重点鼓励的方向。

FDA、CDE在PRO相关指南中明确了PRO的研发、翻译、改进流程<sup>[7,13-14]</sup>。(1)需构建概念性框架:量表的结构有1级结构、2级结构和3级结构,1级结构的量表有单条目量表和多条目量表,2级结构量表的第1级是维度,第2级是条目。(2)建立尽可能丰富的条目池:条目设计是核心内容之一,在问题的陈述中,要注意陈述的方式,避免含混不清、倾向性引导的问题,尽量使用常用语,对文化水平要求不宜太高等,以利于患者对问题的理解和回答。(3)访谈和Delphi法实施:量表的初步概念性框架形成后,首先需要进行专家访谈和(或)专家调查,根据专家反馈意见调整概念性框架。(4)量表的测试及改进:预调查和正式调查后,在综合专家意见改进初始的概念性框架后形成量表的初始测试版,继而在少量的目标人群中进行测试,然后根据测试结果改进,形成正式测试版。(5)验证概念性框架:基于预调查和正式调查内容,从信度和效度上评价概念性框架的适用性。

**3.1.3 单个症状的评价** 对单个症状的治疗是中药新药研发的重要方向之一,如对肿瘤的3大症状“癌性疼痛”“癌性疲劳”“癌性发热”是当前肿瘤中药新药研发的热点方向。对于单一症状的评价,可采用二分类、VAS量表、数字评定量表(NRS)或Likert量表等。亦可根据研究目的,采用专门且公认的评价方法<sup>[4,21]</sup>。

二分类是最简单直接的度量方式,如症状的“有”“无”,也可以对连续性测量指标根据临床意义等转换为二分类,最终多以消失率的方式体现疗效。笔者建议对某些容易改善的症状,如上呼吸道感染导致的咳嗽、发热、咽痛,可以采取二分类变量评价症状。二分类变量的优势是显而易见的,其判断界限清晰,临床评价操作判断依据一致性较高,但是其也存在一定局限性,如对短期内无法缓解的症状,即使药物治疗能够减轻症状的严重程度,但是二分类变量无法真实反映治疗的有效性。

Likert量表通常用于测量对某个问题的态度,通常为5分或7分,中点分值代表中间态度,左右两边为两种相对的态度双向评分。以5分为例,问题陈述有“非常同意”“同意”“不一定”“不同意”“非常不同意”5种回答,分别记为5、4、3、2、1分<sup>[22]</sup>。这种分级看似比二分类能够更加精确反映治疗效果,

但是在实际执行中很难操作,评价者很难清晰区分两个相邻程度之间的区别。

VAS量表是最常用的疼痛强度的单维度测量评估工具,由1条10 cm的无刻度直线组成,0为“无痛”、10为“剧痛”,患者会被要求在这条线段相应位置做标记以代表他们体会到的当时的疼痛程度。NRS是用0~10分代表不同程度的疼痛,由1条10 cm的有刻度直线组成,0为“无痛”、10为“剧痛”,患者根据自己的主观感受进行疼痛评分<sup>[23]</sup>。尽管VAS、NRS最初是国际通用疼痛评估工具,近年来越来越多的将VAS、NRS引入其他症状程度评价,关于2种工具的可靠性国内外做了大量的研究已经证实了其相对科学性及其可靠性<sup>[24-27]</sup>。在实际使用过程中要注意二者应用场景还是有所区别,一般VAS用作现场访视,而NRS可以用作远程访视,当然随着临床试验信息化手段的大量引入,上述两者不同场景应用的区别也有逐渐消失的趋势。

对单个症状疗效指标设计方面,笔者建议对能够短期内缓解或消失的症状指标,尽可能选择二分类变量。对于短期内无法缓解或消失的症状,可以根据应用场景选择引入VAS或者NRS进行评价。

## 3.2 对症状类指标数据质量的建议

症状类疗效指标数据可靠性及数据本身的可溯源性是当前此类中药新药研发的热点及难点问题<sup>[28]</sup>,建立症状类有效性指标的高质量数据管理措施具有重要战略意义,也是当前相关领域内亟待解决的关键问题之一。

**3.2.1 纸质版文件的受控管理** 尽管临床试验信息化水平越来越高,但是纸质文件仍然在当前临床试验中占有较大比例。《药品记录与数据管理要求(试行)》(2020年第74号)<sup>[29]</sup>和《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》(2021年第30号)<sup>[30]</sup>对纸质版文件的真实和可溯源提出了明确要求:如记录文件的设计与创建应当满足实际用途,样式应当便于识别、记载、收集、保存、追溯与使用,内容应当全面、完整、准确反映所对应的活动;记录文件的印制与发放应当根据记录的不同用途与类型,采用与记录重要性相当的受控方法,防止对记录进行替换或篡改;记录的任何更改都应当签字修改人姓名和修改日期,并保持原有信息清晰可辨,必要时应当说明更改的理由等。因此,在以症状为主要疗效指标的临床试验中,如果没有对症状数据收集使用实时电子化数据采集系统,笔者建议对症状类指标的纸质版量表、患者日记卡等进行严

格文件受控管理,文件受控管理的技术要求可以参照《药品记录与数据管理要求(试行)》(2020年第74号)<sup>[29]</sup>执行。

**3.2.2 电子化数据采集系统使用** 随着信息的发展,电子方式收集临床结果评估(eCOA)越来越被认为是收集数据的首选方法。除了监管机构鼓励使用eCOA外,行业专家也在推动eCOA的普及和应用。2020年上海市药学会药物临床研究专业委员会组织专家组编写发布了《智能化临床研究专家共识》<sup>[31]</sup>,2022年发布了《远程智能临床试验专家共识》<sup>[32]</sup>,填补了国内数字化、智能化临床研究共识的空白,为智能化技术的实施和质量监管提供参考依据,为智能化临床研究在国内的推广与应用提供宝贵经验。

与纸质COA相比,eCOA的方式可以减少数据缺失的可能性、实现条目间的逻辑跳转、减少数据转录错误等,使得来自患者数据的完整性、准确性、真实性、可溯源性更有保障<sup>[33]</sup>。eCOA的不足主要体现在某些患者可能会在操作电子设备方面遇到困难,如年老、年幼人群。在实际操作中,可根据疾病适应证及人群特点,选择合适的COA方式(纸质或电子)、设备及版本。在特定情况下,可在提供电子COA的基础上提供纸质COA供受试者选择。同时也应保证COA结果均由具有相应资质的研究人员进行评估<sup>[16]</sup>。在纸质数据电子化迁移过程中,要注意对电子迁移的数据进行一致性检验,当发现电子化量表度量性能与原研量表有较大差距时,要考虑电子化量表在实施中存在的潜在问题并开展相关验证性研究,在充分保证电子量表与纸质版量表具有高度一致性条件下才可使用,当然还要关注纸质版量表迁移到电子化量表的版权问题。

需要特别强调的是,电子化系统在临床试验中引入应首先经过伦理委员会审查,同时要在使用过程中关注受试者隐私保护及数据安全问题。

**3.2.3 量表一致性培训** 量表培训是指对参与到量表评分中的人员(如受试者、医生、照护者、医技人员等)进行培训。如果PRO填写者为受试者则需对受试者进行培训,ClinRO评分人为医生则要对医生进行培训,ObsRO、PerfO则根据实际的量表评分人,可对照料者、护工等进行培训<sup>[34]</sup>。因COA数据在一定程度上具有主观性,会受到评分人员的判断、培训历史、临床经验等影响。通过对评分人员的综合性培训,可以有效地减少人为误差,使评分趋于标准化,提升评估结果的一致性(评分人员前

后评分的一致性和相互之间的一致性)和准确性(与专家评分或金标准的一致性),最终增加终点结果的可靠性。可在临床试验方案设计阶段纳入对受试者、中心评分者培训等标准化流程来提升临床试验的质量。

就症状类有效性指标的数据质量而言,笔者建议优先使用ePRO等电子化量表或者症状采集工具,电子化工具的优势是显而易见的,如能够完整呈现症状数据的轨迹(数据具体内容、产生时间、有无修改、修改时间等)。在没有条件使用电子化工具时,可以使用纸质版受控文件,文件受控管理应符合国家相关法规的要求。

#### 4 结语

综上所述,在《专门规定》颁布后,症状类中药新药研发迎来新的机遇,但同时也要清醒地认识到治疗症状类中药新药在指标设计及质量评价方面带来的新挑战。只有在充分理解症状概念的内涵与外延基础上,在以患者为核心新药研发大背景下,选择合适的症状疗效评价指标工具,同时关注国际临床试验质量前沿进展,积极引入信息化手段,以期科学、客观、全面地评价治疗症状类中药的疗效特点,提升中药新药临床试验质量,才能充分发挥中医药在保障人民健康中的作用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册管理专门规定》的公告(2023年第20号) [EB/OL]. (2023-02-10) [2023-05-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20230210173401120.html>. National Medical Products Administration. Announcement of the National Medical Products Administration on Issuing the Special Provisions on the Administration of Traditional Chinese Medicine Registration (No. 20 [2023]) [EB/OL]. (2023-02-10) [2023-05-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20230210173401120.html>.
- [2] 万学红,卢雪峰. 诊断学 [M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社,2018.  
Wan X H, Lu X F. *Diagnostics* [M]. 9th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [3] 李灿东. 中医诊断学 [M]. 第4版. 北京:中国中医药出版社,2016.  
Li C D. *Diagnostics of Traditional Chinese Medicine* [M]. 4th Ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2016.

- [4] 国家药品监督管理局. 证候类中药新药临床研究技术指导原则 [EB/OL]. (2018-11-01) [2023-04-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181106155701473.html>.  
National Medical Products Administration. Technical guidelines for clinical trials of new symptomatic Chinese materia medica [EB/OL]. (2018-11-01) [2023-04-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181106155701473.html>.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以患者为中心的临床试验设计技术指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2022-08-09) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines for patient-focused clinical trial (draft for soliciting opinions) [EB/OL]. (2022-08-09) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.
- [6] Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims: Draft guidance [J]. Health Qual Life Outcomes, 2006, 4 (79): 1-20.
- [7] US Food and Drug Administration. Guidance for Industry — Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [EB/OL]. (2019-10-17) [2023-04-21]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>.
- [8] US Food and Drug Administration. Roadmap to patient-focused outcome measurement in clinical trials [EB/OL]. (2013) [2023-04-21]. <https://www.fda.gov/media/87004/download>.
- [9] US Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff: Qualification Process for Drug Development Tools [EB/OL]. (2014-01) [2023-04-21]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/qualification-process-drug-development-tools-guidance-industry-and-fda-staff>.
- [10] US Food and Drug Administration. Guidance 1: Collecting Comprehensive and Representative Input [EB/OL]. (2018-06-12) [2023-04-21]. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/public-workshop-patient-focused-drug-development-guidance-1-collecting-comprehensive-and>.
- [11] US Food and Drug Administration. Guidance 2: Methods to Identify What is Important to Patients [EB/OL]. (2018-12-14) [2023-04-21]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-methods-identify-what-important-patients>.
- [12] US Food and Drug Administration. Guidance 3: Selecting, Developing or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcomes Assessments [EB/OL]. (2022-06-30) [2023-04-21]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-selecting-developing-or-modifying-fit-purpose-clinical-outcome>.
- [13] US Food and Drug Administration. Guidance 4: Incorporating Clinical Outcome Assessments into Endpoints for Regulatory Decision Making [EB/OL]. (2019-12-06) [2023-04-21]. <https://www.fda.gov/media/132505/download>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-12) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0d57bc91690c53db3d224e546bfda06f>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for the application of patient report outcome in clinical trial (trial) [EB/OL]. (2021-12) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0d57bc91690c53db3d224e546bfda06f>.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以患者为中心的临床试验获益-风险评估技术指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2022-08-09) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines for benefit-risk assessment in patient-focused clinical trials (draft for soliciting opinions) [EB/OL]. (2022-08-09) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以患者为中心的临床试验实施技术指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2022-08-09) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines for implementing patient-focused clinical trials (draft for soliciting opinions) [EB/OL]. (2022-08-09) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药用于慢性便秘临床研究技术指导原则 [EB/OL]. (2020-12-30) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/45fff9f1ce5a1e70079ddbc2663f336d>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products

- Administration. Technical guidelines for clinical trials of new Chinese materia medica for chronic constipation [EB/OL]. (2020-12-30) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/45fff9f1ce5a1e70079ddbc2663f336d>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药用于糖尿病肾脏疾病临床研究技术指导原则 [EB/OL]. (2020-12-30)[2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/45fff9f1ce5a1e70079ddbc2663f336d>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines for clinical trials of new Chinese materia medica for diabetes and kidney disease [EB/OL]. (2020-12-30) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/45fff9f1ce5a1e70079ddbc2663f336d>.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2022-04-29)[2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/464879b9e8a7f3d68cff0e0c4225afc4>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines for efficacy evaluation of new Chinese materia medica for chronic gastritis (Draft for Soliciting Opinions) [EB/OL]. (2022-04-29)[2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/464879b9e8a7f3d68cff0e0c4225afc4>.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药用于胃食管反流病的临床疗效评价指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2022-04-29) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/464879b9e8a7f3d68cff0e0c4225afc4>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines for efficacy evaluation of new Chinese materia medica for gastroesophageal reflux disease (Draft for Soliciting Opinions) [EB/OL]. (2022-04-29) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/464879b9e8a7f3d68cff0e0c4225afc4>.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂临床研发技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2023-04-14) [2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/53fe81056937a6029663b48280a972c6>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines for clinical research and development of new compound formulations Chinese materia medica related to treatment of malignant tumors (Trial) [EB/OL]. (2023-04-14)[2023-04-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/53fe81056937a6029663b48280a972c6>.
- [22] Weigl K, Forstner T. Design of paper-based visual analogue scale items [J]. *Edu Psychol Measur*, 2021, 81(3): 595-611.
- [23] Safikhani S, Gries K S, Trudeau J J, et al. Response scale selection in adult pain measures: Results from a literature review [J]. *J Patient Rep Outcomes*, 2018, 1(2): 40.
- [24] Bielewicz J, Daniluk B, Kamieniak P. VAS and NRS, same or different? are visual analog scale values and numerical rating scale equally viable tools for assessing patients after microdiscectomy? [J]. *Pain Res Manag*, 2022, 2022: 5337483
- [25] Place K, Kruit H, Rahkonen L. Comparison of primiparous women's childbirth experience in labor induction with cervical ripening by balloon catheter or oral misoprostol — a prospective study using a validated childbirth experience questionnaire (CEQ) and visual analogue scale (VAS) [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2022, 101(10): 1153-1162.
- [26] Hwang W Y, Kim K, Cho H Y, et al. The voiding VAS score is a simple and useful method for predicting POUR after laparoscopy for benign gynaecologic diseases: A pilot study [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(6): 2469-2473.
- [27] Stjernberg-Salmela S, Karjalainen T, Juurakko J, et al. Minimal important difference and patient acceptable symptom state for the Numerical Rating Scale (NRS) for pain and the Patient-Rated Wrist/Hand Evaluation (PRWHE) for patients with osteoarthritis at the base of thumb [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2022, 22(1): 1-8.
- [28] 元唯安, 唐健元, 高蕊, 等. 中药新药临床试验质量控制关键问题的专家共识 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(7): 1701-1705.
- Yuan W A, Tang J Y, Gao R, et al. Expert consensus on key issues of quality control in clinical trials of new drugs of traditional Chinese medicine [J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(7): 1701-1705.
- [29] 国家药品监督管理局. 药品记录与数据管理要求(试行). [EB/OL]. (2020-07-01) [2023-04-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200701110301645.html>.
- National Medical Products Administration. Requirements for drug record and data management (trial) [EB/OL]. (2020-07-01) [2023-04-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200701110301645.html>.
- [30] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行) [EB/OL]. (2021-12-17)[2023-04-21]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14199.html>.

Center for food and drug inspection of National Medical Products Administration. Key points and judgment principles for drug registration verification in clinical trials of drugs (trial) [EB/OL]. (2021-12-17) [2023-04-21]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14199.html>.

- [31] «智能化临床研究专家共识»编写专家组,上海市药学会药物临床研究专业委员会. 智能化临床研究专家共识 [J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(6): 321-328.

Expert group for compiling the consensus of intelligent clinical research experts, Shanghai pharmaceutical association pharmaceutical clinical research professional committee. Experts consensus on intelligent clinical research [J]. Chin J New Drug Clin Remed, 2020, 39(6): 321-328.

- [32] «远程智能临床试验专家共识»编写专家组,上海市药学会药物临床研究专业委员会, 药物信息协会中国数字健康社区. 远程智能临床试验专家共识 [J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(7): 385-392.

Expert group for compiling the consensus of remote intelligent clinical trials, Shanghai pharmaceutical association drug clinical research professional committee, and drug information association China digital health community. Expert consensus on remote intelligent clinical trials [J]. Chin J New Drug Clin Remed, 2022, 41(7): 385-392.

- [33] 李小贤, 赵焯, 林峰, 等. 电子化患者报告结局在新药临床试验疗效评价中的应用 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 909-916.

Li X X, Zhao Y, Lin F, et al. Application of ePRO assessing efficacy in clinical trials of new drugs [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(5): 909-916.

- [34] Walton M K, Powers J H, Hobart J, et al. Clinical outcome assessments: Conceptual foundation—report of the ISPOR clinical outcomes assessment—emerging good practices for outcomes research taskforce [J]. Value Health, 2015, 18: 741-752.

[责任编辑 李红珠]