

[文章编号] 1007-7669(2024)08-0582-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.08.04

## 医疗机构中药人用经验收集现状分析及对策建议

牟娜, 卓阳, 高敏洁

(上海药品审评核查中心, 上海 201203)

[关键词] 医疗机构; 中药; 人用经验; 调研分析

[摘要] 为建立符合中药特点的技术评价体系, 推进中药传承与创新, 我国正在构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系。人用经验支持中药新药注册审评具有重要意义。本文通过调研上海市 20 家医疗机构分析中药人用经验收集现状和共性问题发现, 医疗机构已有意识开展人用经验收集用于中药制剂或新药开发, 但目前收集人用经验的硬件条件、人员能力和医疗机构对此项工作的重视程度仍不容乐观, 收集过程存在困难, 90% 的机构认为收集数据的质量无法达到药品注册要求。医疗机构与监管机构应共同努力, 通过完善收集方法、统筹提升研究能力、加强信息化系统建设、参照 GCP 原则加强研究质量管理等, 完善并规范中药人用经验收集, 以获取高质量证据材料用于支持中药创新转化。

[中图分类号] R95

[文献标志码] A

## Current situation analysis and countermeasures of human experience collection of traditional Chinese medicine in medical institutions

MOU Na, ZHUO Yang, GAO Min-jie

(Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, SHANGHAI 201203, China)

[KEY WORDS] medical institution; traditional Chinese medicine; human experience; research and analysis

[ABSTRACT] In order to establish a technical evaluation system in line with the characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) and promote the inheritance and innovative development of TCM, China is building a TCM registration and evaluation evidence system combining TCM theory, human experience, and clinical trials. Human experience is of great significance to support the registration and evaluation of new drugs of TCM. Based on the survey of 20 medical institutions in Shanghai, this paper analyzed the current situation and common problems of human experience collection of TCM. It was found that medical institutions had been aware of carrying out human experience collection for the development of TCM preparations or new drugs. However, the hardware conditions, personnel capabilities, and the importance of medical institutions in collecting human experience were still not optimistic. There were difficulties in the collection process. 90% of institutions believed that the quality of collected data did not meet the requirements of drug registration. Regulators and medical institutions should work together to improve and standardize the collection of human experience of TCM by improving collection methods, increasing research capabilities, strengthening the construction of information systems, and enhancing research quality management according to GCP principles, so as to ultimately obtain high-quality evidence materials to support the innovation and transformation of TCM.

[收稿日期] 2024-02-19

[接受日期] 2024-07-05

[作者简介] 牟娜, 女, 工程师, 学士, 主要从事药品监管的研究, E-mail: muna@yj.shanghai.gov.cn。高敏洁, 女, 正高级工程师, 硕士, 主要从事药品监管的研究, E-mail: gaominjie@yj.shanghai.gov.cn

[责任作者] 高敏洁

中医药是中华民族的瑰宝和我国独特的资源。党的二十大报告要求“促进中医药传承创新发展, 推进健康中国建设”, 推动中医药守正创新发展已成为各界关注热点。2019 年 10 月, 中共中央、国务院发布《关于促进中医药传承创新发展的意见》, 首次在官方文件中提出人用经验概念, 要求改革完善中药注册管理, 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评证据体系, 优化基于古代经典名方、名老中医方、医疗机构制剂等具有人用经验的中药新药审评技术要求, 加快中药新药审批<sup>[1]</sup>。

2022 年国家药品审评中心 (CDE) 发布的《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则》对人用经验进行了具体阐述: 人用经验包含了中药处方 / 制剂在临床用药过程中积累的对其适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益的认识和总结。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、安全性以及临床获益的过程, 也是中药复方制剂研发过程的重要阶段, 其研究可贯穿研发全过程<sup>[2]</sup>。2023 年初国家药品监督管理局发布《中药注册管理专门规定》, 专门设立“人用经验证据的合理应用”章节, 明确“对数据进行合理、充分的分析并给予正确结果解释的人用经验, 可作为支持注册申请的证据<sup>[3]</sup>”。

可见人用经验源于中医临床用药实际, 凸显中药发展特点, 用于支持中药新药传承转化。然而, 可支持中药注册申报、能满足监管要求的人用经验数据收集方法尚无明确的技术指导。本研究调研分析上海市医疗机构中药人用经验收集的现实情况和共性问题, 探讨关键影响因素, 为推动人用经验收集以支持传统中药制剂备案及新药转化提供参考。

### 上海市医疗机构调研情况

1 基本情况 为了解现阶段医疗机构收集中药人用经验现实状况和共性问题, 对上海市 20 家不同类型的医疗机构开展书面调研, 包括 8 家综合性医院、3 家中西医结合医院、4 家专科医院和 5 家中医院, 其中设立《药物临床试验质量管理规范》(GCP) 机构的分别有 7 家、3 家、4 家和 3 家。

调研结果显示, 针对《中药注册管理专门规定》<sup>[3]</sup> 中人用经验证据的合理应用要求, 有 6 家医疗机构 (30%) 了解法规要求并已开展相关工作; 13 家医疗机构 (65%) 知道法规要求, 但还未有效落实, 不知如何开展工作; 仅有 1 家医疗机构 (5%) 完全不了解法规要求。

人用经验收集需要药学和临床不同学科、不同专

业人员组成团队共同完成, 且最好由经过人用经验收集规范化培训的人员去完成。但调研结果显示, 目前医疗机构的团队、能力建设还不到位, 各部门未充分调动与协作, 管理模式尚未成熟, 人力物力投入也较少, 直接影响人用经验数据收集效率和质量, 进而影响创新中药转化项目的有效推进。目前, 参与人用经验收集的部门一般包括药剂科 (35%)、临床科室 (15%)、GCP 机构办公室 (10%)、医务科 (5%) 等, 但 35% 的机构尚无专门负责组织收集工作的牵头部门。

此外, GCP 是我国对用于支持药品注册申请的临床研究基本要求, 人用经验收集研究如能参考遵循 GCP 将有利于保证数据真实、可靠、准确, 有利于保护患者权益与安全。但调研结果显示, 在参与调研且设有 GCP 管理机构的 17 家医疗机构中, 仅有 2 家由临床试验机构办公室牵头开展人用经验收集, 在数据研究质量保证方面不占优势。

2 医疗机构信息化系统建设情况 目前上海市医疗机构可收集的人用经验数据主要来源于院内信息化系统。参与调研的 20 家医院均建立了医院信息管理系统 (HIS), 绝大部分医院还建立了实验室信息管理系统 (LIS)、医学影像存档与通讯系统 (PACS)、门诊电子病历系统 (EMR) 以及医院药品管理系统等。其中, 85% 的医院建立了电子病历索引库, 且 19 家医院可依申请开放电子病历查阅权限, 但有 1 家医院医生仅可调阅本人接诊的患者资料。根据 2018 年 12 月国家卫生健康委发布的《电子病历系统应用水平分级评价管理办法及标准》<sup>[4]</sup>, 20 家医院自评可达到的级别较多集中在 4~5 级 (4 级: 全院信息共享, 初级医疗决策支持; 5 级: 统一数据管理, 中级医疗决策支持), 其中 4 级 7 家, 5 级 6 家。

此外 20 家医院均建立了结构化的电子医疗信息数据, 内容基本包括患者个人信息、疾病诊断信息和实验室检验结果等, 还有一家医院包括电子化说明书。但调研结果也显示, 人用经验收集过程中较为关键的中西医鉴别诊断过程、疾病进展、转归情况以及结局指标中症状或体征的改变情况等描述仍为非结构化的文本信息, 收集难度大且不能保证准确性。各项实验室检验指标虽多可通过信息系统予以识别, 但当用于定义结局时也存在缺失的可能。

以上结果显示, 目前医疗机构的信息化系统建设已基本可支持对患者就诊资料的保存和按权限开放检索查阅, 实现全院信息共享或统一数据管理, 但建立的电子病历系统功能普遍还不强, 多数仅能实现初、中级医疗决策支持, 且关键信息的结构化程度不高。

医疗机构在以数字化手段便利地开展人用经验相关安全性、有效性和用药数据等信息收集及确保数据的可追溯性方面尚有待进一步完善。

3 人用经验数据收集难点 回顾 2018 年 8 月至 2023 年 9 月上海市医疗机构应用传统工艺配制中药制剂 193 件新备案申请, 人用经验相关资料在完整性和数据可靠性方面存在的问题比例最高, 有超过 40% 的品种缺乏 5 年以上信息完整的临床使用历史资料, 另有 6% 出现了人用经验数据可靠性存疑的问题。而本次调研受访机构也普遍认为目前开展的人用经验数据收集工作还很不完善, 90% 的机构认为收集数据的质量无法达到药品注册要求, 数据完整性差。而其影响因素也是多方面的, 主要包括缺乏收集的经验 (100%)、缺乏经费 (90%)、缺乏专人负责 (85%)、研究报告撰写存在困难 (80%) 等。

人用经验收集可以采用回顾性研究或前瞻性研究, 课题组对医疗机构所认为的两种研究方式的主要难点进行了调研, 通过调研问卷由各受访医疗机构就不同项目信息收集的难易程度进行评分。每个项目均采用 10 分制, 统计时按 1~3 分代表不太困难、4~7 分代表有一定困难、8~10 分代表有较大困难进行等级划分。

在回顾性研究中, 人用经验药学信息收集问题主

要集中在处方药味组成和处方量的确定方面, 有 3 家机构认为有较大困难, 5 家认为有一定的困难, 总占比 40%。认为有较大困难的医院提出, 中医临床一般采用一人一方, 加减方情况普遍, 固定处方在实际医疗中有困难。另外, 医院对于药味的执行标准也有一定的困惑, 不同人员、不同部门间存在认识不一致的情况。关于明确处方药味基原、炮制工艺等信息, 有 15 家医院认为不太困难, 3 家医院认为有一定难度, 2 家认为有较大困难, 理由为中药饮片供货商的供货途径发生变化可能导致药材基原发生变化, 进而导致制剂的物质基础不一致。在临床资料收集方面, 存在很大收集难度的前三位信息为合并用药 / 合并治疗情况 (35%)、复诊信息及其他可体现治疗效果的信息 (25%) 和不良反应评估资料 (25%)。见表 1。

在前瞻性研究中, 共 19 家对于前瞻性人用经验数据收集难易程度进行了评分, 难点主要集中于复诊 / 随访信息完整性、固定处方或制剂给药、安全性信息收集完整以及数据管理和统计分析等方面, 见表 2。

以上结果显示, 不管是采用回顾性研究还是前瞻性研究收集人用经验, 存在的难点都是多方面的。比较明显的问题在于, 临床应用的处方药味变化情况普遍, 收集处方药味剂量等固定的人用经验数据相对困难; 既往史、现病史等临床诊疗记录不规范, 患者较

表 1 医疗机构回顾性研究人用经验收集难易评分情况

类别	内容	不太困难 (1~3 分)	困难 (4~7 分)	较大困难 (8~10 分)
药学信息	明确的处方药味组成和处方量	12	5	3
	明确的处方药味基原、炮制工艺等信息	15	3	2
临床信息	疾病诊断、证候、辨证分型	10	6	4
	有效性评估资料	10	7	3
	合并用药 / 合并治疗的情况	8	5	7
	复诊信息及其他可体现治疗效果的信息	9	6	5
	不良反应评估资料	8	7	5
其他	文献资料或科研报告	9	8	3
	团队访谈记录	9	8	3
	数据清理、统计和总结报告撰写	8	8	4

表 2 医疗机构前瞻性研究人用经验收集难易评分情况

类别	内容	不太困难 (1~3 分)	困难 (4~7 分)	较大困难 (8~10 分)
实施前准备	研究方案制定	10	6	3
	伦理审查	12	6	1
	研究人员积极性	10	6	3
临床资料收集	患者入组意愿	10	7	2
	知情同意书签署	13	5	1
	固定处方或制剂统一给药	7	10	2
	主诉、现病史、刻下症记录完整	12	7	0
	体检、理化检查指标收集完整	13	5	1
	合并用药及合并治疗情况记录完整	9	9	1
	复诊 / 随访信息完整	5	13	1
数据管理与研究报告	安全性信息收集完整	7	10	2
	数据管理和统计分析	7	9	3
	人用经验研究报告	8	8	3

少主动随访或随访时点不同,使得疗效和安全性等信息难以完整获取;合并用药情况排查存在较大困难;数据管理和统计分析不完善等。这都造成了目前人用经验数据收集不完整、不规范,有效性和安全性难以充分评估的问题。

4 提升人用经验收集质量所需要的支持 关于在开展中药人用经验收集方面所需要的支持,受访机构普遍认为需要在国家政策、第三方专业研究能力、监管部门服务、行业牵头推进、资金注入、建立专项人员培训渠道等多个方面提供支持(图1)。其中监管部门服务方面,85%参加调研的机构表示希望能在政策解读、增加沟通交流机会以及制定人用经验相关的指导原则等方面给予支持。

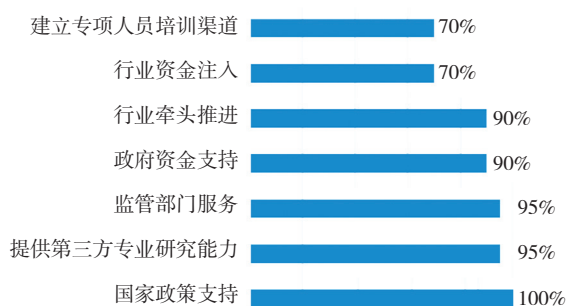


图1 医疗机构开展人用经验收集期望获得外部支持比例

除了外部支持的期望,医疗机构也希望在院内获得实际支持,但调研的20家医院均尚未制定支持人用经验收集的具体激励政策。

人用经验收集建议与监管对策 为了支持中医药创新转化,中药人用经验数据至少应包括确定的处方组成、药材基原信息,准确的适用人群与临床定位,公认的临床效果和安全性等关键要素。然而,辨证论治被视为中医临床实践的核心,由于证型的多样性和临床处方的灵活性,获取高质量的人用经验数据变得困难。另外,支持药品注册的人用经验收集还必须确保数据来源的合法性和合规性,必须遵守伦理学原则要求。因此,人用经验收集是一项系统性和定向性的工作,需要医疗机构和监管部门协作努力,以最终获取高质量证据材料用于支持中药创新转化。

#### 1 医疗机构开展人用经验收集建议

1.1 明确临床定位 药品研发以临床价值为核心导向,临床定位是影响人用经验收集的关键内容之一。应重点关注中医药的优势病种,选择的临床定位不应过于宽泛,功能主治的描述不应过分夸张或偏颇。开展前瞻性研究前,建议应根据疾病演变规律,医学研究进展,对于目标适应证的优势或特点、可能的临床价值的理解以及中医药对疾病理法方药的基本认识

等,针对临床需求和定位开展评估<sup>[5]</sup>,并充分重视回顾性研究对临床定位的验证,选择具有较强临床价值和较好应用前景的研发方向开展研究。

1.2 确定研究方法 人用经验收集在中药新药研发中承担重要的探索作用,具体操作实施是选择前瞻性研究还是回顾性研究应取决于研究问题的性质、资源可用性、时间限制和研究目的。回顾性研究基于现有样本情况开展,在人用经验药学相关信息收集完整性以及符合要求的样本量充足性等方面可能存在一定难度;而前瞻性研究因事前细化研究设计、事中严格质量控制使其证据力度强于回顾性研究,但耗时长、资源需求大,医疗机构应按需进行合理选择。

1.3 组建多学科协同的人用经验收集团队 人用经验收集涉及信息化、药学、临床、数据管理和统计分析等多个环节,需在一个部门主导下开展多部门协作。医疗机构有必要建立包括临床医师、中药师、制剂人员、熟悉政策法规及临床研究设计实施的管理人员以及医院信息化人员在内的多学科协同研发队伍,共同开展人用经验收集。通过不同环节人员的参与合作,构建以人用经验为核心的临床经验方-医疗机构制剂-中药新药研发新模式。

1.4 构建智能化、结构化、专科化的医疗信息系统 完善的信息系统将助力于规范收集人用经验数据,医疗机构可采用疾病编码定义及识别某种疾病,减少误诊漏诊情形和产生错分偏倚的风险。信息完整规范的智能信息系统,可提升人用经验信息收集汇总效率。因此建议医疗机构在现有信息系统的基础上,进一步集成仪器设备和医疗系统,构建更为智能化、结构化、专科化的临床科研一体化信息平台<sup>[6,7]</sup>。

1.5 参照GCP原则收集人用经验 人用经验收集的研究大部分为研究者发起的临床研究(ITT),与制药企业申办的研究(IST)在研究目标与质量管理等方面存在差异,是否套用GCP管理还有争议。但将人用经验资料用于药品注册申请时,则属于相关法律法规的监管范畴。为防止出现严重质量问题,研究者应树立合规意识,参照GCP原则建立人用经验数据收集质量保证工作制度,强化风险控制和研究过程的质量管理,并加强受试者保护,按照《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》<sup>[8]</sup>开展伦理审查。

#### 2 人用经验收集的监管对策建议

2.1 制定政策和技术指南鼓励医疗机构规范开展人用经验收集 人用经验收集面临众多问题和难点,如缺乏具体的指导原则或规范性文件,研究者对于如何收集人用经验的认识不统一,会直接影响对制剂有效

性、安全性的评价。近年来国家层面已出台部分指导原则, 但仍有必要进一步细化以加强规范引导, 而地方监管部门可加强与行业合作, 通过制定团体标准、相关技术指南等, 形成行业内共识, 帮助医疗机构尽早明确用于新药研发的人用经验高级别证据要求, 有方向有目标地规范开展人用经验收集。其内容可以涵盖研究设计、伦理标准、数据清理、统计分析、报告撰写等各方面。《中药注册管理专门规定》中“医疗机构提交医疗机构中药制剂人用经验收集整理与评估的报告”要求<sup>[3]</sup>, 省级药品监管部门还可以细化明确人用经验收集情况的年度报告要求, 以指导医疗机构实施。

**2.2 搭建平台促进医疗机构与行业的研发对接** 收集和使用人用经验数据需要人员、经费和技术支持, 医疗机构缺乏药物研发和注册申报的专业团队, 不具备专业知识和实践经验, 在没有经费支持的情况下也缺乏主动研究的动力。因此, 监管机构可以积极搭建平台, 为医疗机构、高校、企业或市场提供对接渠道, 协力推动中药制剂的开发转化。

**2.3 加强人用经验收集参与人员的培训** 医疗机构缺乏人用经验收集的专业人员, 相应的能力也有提升的要求, 因此监管部门有必要收集了解其能力短板和培训需求, 联合中医药研究、临床研究各方专家, 加强对人用经验收集参与人员和团队的培训。内容可以涵盖法律法规政策解读、研究方案设计、基本的流行病学和统计学方法、临床研究实施质量保证、伦理学原则要求、相应品种临床研究的技术指导原则等。

**2.4 关注重点品种, 完善沟通交流机制** 监管部门可多渠道了解医疗机构已开展或有意向开展人用经验收集的具体品种情况, 通过主动对接、提前介入、专业指导、全程服务等模式, 充分和药品生产企业、医疗机构建立多维度联系, 加强沟通交流, 协作推进其转化。

人用经验作为中药注册审评证据体系的提出, 有力推动了医疗机构中药制剂的发展及其向中药新药转化的步伐。本次调研以上海的医疗机构为样本, 机构数量有限, 且目前相关收集经验亦比较缺乏, 调研结果有一定的局限性, 后续还可持续跟踪此类研究的发展动态。作为医疗机构, 也可以具体品种为抓手, 加强与监管部门的协作沟通, 共同探索支持新药注册的

人用经验收集的更多细节和解决方案, 以推动中药创新转化。

### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] 中华人民共和国中央人民政府. 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) [2024-02-17]. [http://www.gov.cn/zhe ngce/2019-10/26/content\\_5445336.htm](http://www.gov.cn/zhe ngce/2019-10/26/content_5445336.htm).
- [ 2 ] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则 (试行) 的通告 (2022 年第 24 号) [EB/OL]. (2022-04-29) [2024-02-17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1682a8d37494732f7f441dd11f5af6>.
- [ 3 ] 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) [2024-02-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20230210173401120.html>.
- [ 4 ] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发电子病历系统应用水平分级评价管理办法 (试行) 及评价标准 (试行) 的通知 (国卫办医函 [2018] 1079 号) [EB/OL]. (2018-12-03) [2024-02-17]. [https://www.gov.cn/xinwen/2018-12/09/content\\_5347261.htm](https://www.gov.cn/xinwen/2018-12/09/content_5347261.htm).
- [ 5 ] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于发布中药新药临床研究一般原则等 4 个指导原则的通告 (2015 年第 83 号) [EB/OL]. (2015-11-03) [2024-02-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20151103120001444.html>.
- [ 6 ] 路遥, 申琳, 鲁雨菡, 等. 医疗机构制剂向中药创新药转化过程中临床关键问题思考 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29 (6): 231-236. LU Y, SHEN L, LU YS, *et al*. Thinking on clinical key problems during transformation of preparations in medical institutions to innovative Chinese medicines [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formul*, 2023, 29 (6): 231-236.
- [ 7 ] 叶朝辉, 严茨燕, 朱卓儿, 等. 儿童药物临床试验免费检查开具及结算信息系统的设计与应用 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41 (3): 393-397. YE CH, YAN YY, ZHU ZE, *et al*. Design and application of the information system for free examination and settlement of pediatric drug clinical trials [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2024, 41 (3): 393-397.
- [ 8 ] 卫生健康委教育部科技部中医药局. 关于印发涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法的通知 (国卫科教发 [2023] 4 号) [EB/OL]. (2023-02-18) [2024-02-17]. [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/28/content\\_5743658.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/28/content_5743658.htm).