

以患者为中心的中药新药临床研究
技术指导原则
(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2024年11月

目 录

一、概述	3
二、适用范围	4
三、将以患者为中心的理念贯穿于中药新药研发全过程	4
四、收集患者体验数据与发现中药临床价值优势和定位	5
(一) 收集患者体验数据	5
(二) 发现中药临床价值优势和定位	8
五、符合中药疗效特点的临床结局评价工具的应用与开发	8
(一) 选择已有的 COA 工具	9
(二) 改良已有的 COA 工具	9
(三) 开发新的 COA 工具	10
(四) COA 的应用	10
六、以患者为中心的中药新药获益-风险评估	12
(一) 使用 COA 的合理性与可靠性	12
(二) 基于 COA 的临床获益考虑	13
(三) COA 相关证据的重要程度	13
(四) 获益-风险的综合评估	13
七、沟通交流	14

1 以患者为中心的中药新药临床研发技术指导原则

2 (征求意见稿)

3 4 一、概述

5 以患者为中心的药物治疗理念正在被药物研发各相关
6 方重视并逐渐应用于药物研发中。中医药理论以整体观为指
7 导，以辨证思维来判断疾病的变化、转归及预后，形成了中
8 医药具有多途径、多靶点、多层次的整体调节作用的疗效特
9 点，并侧重从患者的症状体征、机体功能、生存质量、治疗
10 满意度等维度评价中药疗效，天然与“以患者为中心的药物
11 研发”理念相契合。因此，以患者为中心建立与中药临床实
12 际相适应，充分体现中医药作用特点和优势以及患者临床获
13 益的中药疗效评价标准和方法，如临床结局评估（**Clinical**
14 **Outcome Assessment, COA**），可以更好地解决中药疗效评价
15 中部分存在的“削足适履”问题，也可以更好地反映中药在
16 诊疗实践中发挥的实际作用特点。

17 本指导原则旨在阐明以患者为中心的中药新药研发的
18 总体原则和关键问题，指导申请人基于患者需求挖掘符合当
19 前诊疗实际和中医药疗效特点的临床定位，在人用经验研究
20 及临床试验中如何收集患者体验数据，选择、开发、应用符
21 合中医药特点的疗效评价工具，综合评估获益与风险，助力
22 “说明白、讲清楚”中医药的疗效，为开展以患者为中心的

23 中药新药研发提供技术参考。

24 本指导原则提出的观点及要求仅代表监管部门当前的
25 认识，随着科学研究进展和实践经验的不断积累，本指导原
26 则相关内容将不断更新与完善。

27 二、适用范围

28 本指导原则适用于在当前诊疗实践中具有中医药治疗
29 特点，存在广泛的、尚未满足的患者临床需求且具有行业共
30 识的中药新药研发。适用于在药物研发程中考虑患者声音，
31 融入患者体验数据（Patient Experience Data, PED），使用、改
32 良或研发符合中医药疗效特点的 COA 作为研究终点评价工
33 具的决策过程。

34 三、将以患者为中心的理念贯穿于中药新药研发全过程

35 以患者为中心的理念可贯穿于中药新药研发全过程。在
36 中药新药研发立项阶段，通过调查倾听患者的声音，了解患
37 者的实际临床需求和最关心的健康问题；通过人用经验信息
38 等方式获取可靠的患者体验数据，确定获益最大化的目标人
39 群，根据临床定位选择或开发符合中医药疗效特点的 COA 为
40 研究终点的评价工具，定义具有临床意义的阈值，并对患者
41 和研究者进行 COA 工具的使用培训。在临床研究实施阶段，
42 努力改善患者体验，减轻患者负担，包括精准的患者招募、
43 充分的知情同意、方便患者的访视和药物送达、及时的安全
44 性监测和告知、必要的经济补偿等；在获益-风险评估方面，

45 纳入患者对获益-风险评估的数据。在药物上市后阶段，不断
46 积累患者治疗体验数据，包括真实世界诊疗环境下的患者体
47 验数据、患者调查所产生的经济负担与精神负担数据等。

48 在整个研发周期中注重持续倾听患者声音、收集患者观
49 点，并据此对后续研究策略和计划进行动态调整(如需要)。

50 **四、收集患者体验数据与发现中药临床价值优势和定位**

51 中医药理论初步提示了中药组方的功能主治，包括预期
52 的目标人群及治疗作用。因此，在中药新药研发立项阶段或
53 人用经验研究过程中，通过系统性收集可靠的患者体验数据，
54 重点从患者角度了解其在中医药治疗过程中的核心需求，包
55 括但不限于患者对疾病的感知、症状、机体功能与生存质量
56 等方面的影响以及对中医药疗法的期望。明确患者在诊疗过
57 程中最关心的问题，有助于判断拟定的临床定位是否与患者
58 的治疗需求和目标相一致，是否符合临床诊疗实际，以及是
59 否能够为患者带来获益。

60 **(一) 患者体验数据的收集**

61 患者是疾病状态和药物治疗的直接感受者和体验者。患
62 者体验数据是指由患者、患者家属、监护人、看护者等自愿
63 提供的，关于患者对疾病、状态及相关治疗的体验、观点、
64 需求和偏好等信息。

65 在中药新药研发及决策的全过程中，患者体验数据应被
66 视为研发与实施的重要考虑因素，特别是在获益-风险评估体

67 系中，应充分纳入患者体验数据。这为开发符合患者需求的
68 中药新药提供了科学依据，确保其研发和上市过程更加契合
69 临床实际需求，具备更高的临床价值。准确、全面、科学地
70 收集患者体验数据至关重要。

71 数据来源主要有两个方面，即医疗记录或临床研究数据
72 和调查数据。前者主要反映患者的感受，包括病历数据、患
73 者登记数据、疾病自然史研究数据和临床研究产生的 COA 数
74 据；后者主要体现患者声音，一般通过调查手段获取，包括
75 患者调查数据、患者核心组调查数据、患者的社会关系方（家
76 属、照护者、患者组织/社团等）调查数据等，有时也可能需
77 要了解临床医生的观点，例如通过对医生进行诊疗现状调查
78 以了解现有治疗未满足的临床需求。

79 根据研究目的确定数据收集对象，患者代表应与目标人
80 群特征基本一致，如具备明确的诊断和辨证标准等；应包括
81 目标适应症患者，特别是使用过或尚未使用目标处方的患者，
82 以充分反映不同临床特征和治疗反应。应确保收集的数据能
83 够代表真实的患者特征和治疗需求。

84 在以患者为中心的药物治疗过程中，如涉及特殊人群，
85 应重视该人群的患者声音。如可通过定期与儿童及其监护人
86 进行沟通，能够更好地理解他们的需求和期望，从而为制定
87 更符合儿童特征的研究方案提供宝贵的参考。

88 患者数据收集的内容包括：①疾病相关：疾病自然史（发

89 病情况、临床表现、疾病进展和预后等)、疾病异质性、疾病
90 亚型、中医证型等,患者最关注的症状或体征,生活质量等;
91 ②现有治疗手段相关:包括患者对于当前西医治疗和中医治
92 疗的可及性、安全性和有效性方面的局限性、依从性、偏好
93 信息等,未满足的临床需求等;③患者对于中医药治疗的预
94 期获益及可接受的风险:患者对风险(如药物不良反应)、治
95 疗不确定性(如是否能从治疗中获益)的接受程度以及对不
96 同类型的治疗方式和给药方式的偏好性。

97 可根据不同数据来源采用相应的数据收集方法。医疗记
98 录通常需要经过数据治理然后录入或导入数据系统,形成规
99 范的分析数据集。临床研究数据如果从一开始就根据研究目
100 的按照注册研究的递交标准进行采集,则无需进一步处理;
101 否则,需要经数据治理过程形成规范的分析数据集。

102 调查数据来自于专门开展的调查。调查可分为线下调查
103 和非线下调查两种类型。线下调查主要包括现场调查和核心
104 组调查。非线下调查主要包括线上调查、电话调查、信函调
105 查等。无论何种调查方式,都应根据调查目的制定调查计划,
106 内容至少应包括:目的、研究类型、调查对象、入排标准、
107 调查问卷设计、抽样框及抽样方法、调查方法、样本量、统
108 计分析计划、质量控制、组织与实施等,其中调查问卷的设
109 计是关键。

110 为保证收集数据的质量,对数据收集对象(如患者、患

111 者的代理方、医护人员等)进行规范培训是非常必要的。

112 (二) 发现中药临床价值优势和定位

113 通过患者体验数据的深入分析,能够有效帮助确定临床
114 定位,发现患者在现有治疗中未被满足的需求,了解他们对
115 症状缓解、功能改善及生活质量提升的实际期望。同时,对
116 数据的进一步解析有助于评估中药新药在满足这些需求中
117 的作用和潜力。这种分析不仅能够确保研发的新药与患者需
118 求相契合,还能为其临床应用提供重要的价值参考,帮助研
119 发团队更精准地确定药物的主治病证和应用场景。

120 五、符合中药疗效特点的临床结局评价工具的应用与开 121 发

122 中医药具有多靶点综合治疗的独特优势,因此,临床研
123 究中以反映中医药疗效特点的 COA 为关键终点指标,是以
124 患者为中心的中药临床研发理念的重要体现。COA 可分为患
125 者报告结局(patient-reported outcome, PRO)、医生报告结局
126 (clinician-reported outcome, ClinRO)、观察者报告结局
127 (observer-reported outcome, ObsRO)和功能结局(performance
128 outcome, PerfO)四种。在中医药领域,PRO 量表是目前研究
129 最多、使用最广泛的 COA 工具。

130 关于 COA 工具的选择,首选现有的、权威的、适用的
131 COA 工具;如果认为现有的 COA 工具尚存在一些缺陷,可
132 开展研究对其改良,并将改良 COA 工具用于临床研究;如

133 果目前尚无针对拟开展临床研究的 COA 工具或现有 COA 工
134 具有重大缺陷，则需要研发一种新的 COA 工具。

135 (一) 选择已有的 COA 工具

136 应根据目标主治病证、人群特征、临床研究设计、终点
137 定位、临床获益概念(如患者的生存状况、感觉/症状、功能)
138 等，选择已有的、权威的、经过临床验证的 COA 工具。所选
139 的 COA 工具应符合目标人群，具有良好的度量性能(即足
140 够的信度、效度和反应度)，明确定义具有临床意义的阈值，
141 在使用时具有可行性且不涉及知识产权问题，有规范的相关
142 文件(如使用手册)或系统(如 eCOA 系统、相应的 APP 等)。

143 (二) 改良已有的 COA 工具

144 如果现有的 COA 工具尚存在一些缺陷，可以考虑对其
145 进行改良。以量表为例，改良内容包括量表结构的调整、维
146 度和/或条目赋值的改变、修改条目的表述和/或应答、条目的
147 增加或减少。原则上，COA 工具的改良应仅限于小范围调整
148 或变动，如果调整或变动范围较大，则需要考虑其它更合适
149 的 COA 工具或研发新的 COA 工具。改良后的 COA 工具需
150 要得到临床验证，其度量性能应与原 COA 工具相当方可应
151 用。此外，改良 COA 工具的适用人群和具有临床意义的阈
152 值是否会发生变化，是需要明确的。

153 原研 COA 工具如果是外语，一般需要翻译成中文才能
154 使用。翻译过程除了语言的准确表达外，可能需要考虑文化

155 调适等问题，此外，中文化后的版本也需要临床验证，应保
156 证其度量性能与原研 COA 工具相当方可应用。具体可参见
157 《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则（试行）》。

158 （三）开发新的 COA 工具

159 若针对拟开展的临床研究尚无可用的 COA 工具或现有
160 COA 工具存在重要缺陷，可考虑研发新的 COA 工具。仍以
161 量表为例，其研发的过程为：根据研究目的定义目标人群→
162 查阅文献→构建概念性框架→建立条目池→通过访谈和
163 Delphi 法等改进概念性框架→形成量表测试版→预调查→改
164 进量表测试版→第 1 轮正式测试→继续改进测试版→第 2
165 （3...）轮正式测试（如需要，直至满足对量表的度量性能要
166 求）→形成正式版本。具体内容可参见《患者报告结局在药
167 物临床研究中应用的指导原则（试行）》。鼓励在开展的人用
168 经验研究中进行 COA 工具的应用和验证。

169 （四）COA 的应用

170 应根据已收集的患者体验数据，结合研究目的、目标主
171 治病证的特点、中医药理论及临床定位等因素综合考虑 COA
172 在关键临床研究中的定位。COA 是否作为主要终点、共同主
173 要终点、关键次要终点或探索性终点，取决于其在评估患者
174 体验和治疗效果中的重要性。

175 一般而言，对于显著影响患者的感受、功能、生存状态
176 的疾病，可选择 COA 终点作为主要终点（单一、复合或共同

177 主要终点)。当研究药物的疗效采用患者生存时间等客观指
178 标评价时，适用情形下可以将重要的 COA 终点与客观指标
179 同时作为共同主要终点或复合终点。对于已建立实验室检查
180 或其他客观指标作为替代终点评价临床疗效的疾病，COA 数
181 据可用于提供其他背景信息或支持性数据，全面评估临床获
182 益。尤其是需要长期使用的药物，当同类产品对客观指标的
183 改善相似时，COA 可以为评估整体获益提供更多依据。

184 1.COA 作为主要或关键次要指标

185 当 COA 作为关键临床试验的主要终点时，应在研究方
186 案中预先详细定义，并说明理由及依据，例如，COA 如何反
187 映患者的症状、功能或生活质量的变化等。如果所采用的
188 COA 工具鲜有应用，方案中应适当介绍其背景，包括但不限
189 于研发的背景和过程、临床验证结果、临床研究的应用情况、
190 度量性能指标、计分规则（如适用）、如经过翻译环节需介绍
191 研发过程和结果、数据采集方式（如使用 APP 等）、具有临
192 床意义的阈值等。如果所采用的 COA 工具属常规应用，例
193 如，度量疼痛的单一条目 VAS 量表，不需要特别介绍。

194 当 COA 指标作为主要终点之一或关键次要终点时，需
195 要预先考虑多重性问题。与其他终点指标一样，COA 指标的
196 有效性结论需要同时具备临床意义和统计意义的支持。

197 在关键研究中应用新研发的 COA 工具时，建议相关工
198 具在早期临床试验/人用经验研究阶段完成开发。如果早期临

199 床研究只进行了初步验证，在关键临床试验阶段使用该工具
200 并进行最后验证，应非常谨慎。不鼓励在关键临床试验阶段
201 对新研发的 COA 工具进行初步验证。

202 2.COA 作为探索性指标

203 当 COA 作为探索性指标时，其主要作用是为关键临床
204 研究提供支持性数据或背景信息，帮助进一步全面了解患者
205 体验及疗效，为未来的研究设计提供依据。

206 在临床研究的不同阶段，新研发的 COA 工具作为探索
207 性指标均可以对其进行初步的或最后的临床验证。

208 六、以患者为中心的中药新药获益-风险评估

209 以患者为中心的中药新药获益-风险评估，应基于系统的
210 药物临床研究的有效性和安全性证据，关注能够体现中医药
211 临床治疗特点和优势的有临床意义/上市价值的治疗获益，同
212 时融入患者体验数据，特别是 COA 数据，进行综合的获益-
213 风险评估。

214 (一) 使用 COA 的合理性与可靠性

215 需关注 COA 的临床相关性、是否契合患者需求、获益
216 程度、是否有临床意义等。COA 指标如作为主要或关键次要
217 终点，应充分说明选择的依据，并提供 COA 数据的采集方
218 式和质量控制、度量性能（如信度、效度和反应度）、详尽的
219 分析及结果判读。

220 (二) 基于 COA 的临床获益考虑

221 临床获益是否具有临床意义是以患者为中心的获益-风
222 险评估的重要考量因素之一，即临床获益应同时具备统计意
223 义和临床意义。在方案制定时，应预先定义 COA 指标的临
224 床意义阈值，或称最小临床意义差别 (minimal clinically
225 important difference, MCID)，作为评价获益的依据。

226 (三) COA 相关证据的重要程度

227 拟在确证性研究中应用的新研发的 COA 工具要在早期
228 研究阶段完成验证。对于采用“三结合”研发路径的中药新
229 药，可在前瞻性人用经验研究中对新研发的 COA 工具进行
230 验证。

231 COA 拟作为关键性证据或关键性证据之一支持获益-风
232 险评估时，应事先在研究方案和统计分析计划中明确，重视
233 纳入样本的代表性、数据采集的规范性及数据的可靠性、完
234 整性、真实性，并需要提前与审评机构进行沟通。

235 (四) 获益-风险的综合评估

236 在以患者为中心对中药新药进行综合获益-风险评估时，
237 如果药物有明确的临床获益，且安全性特征良好、未发现严
238 重的安全性风险时，可判断其获益大于风险；当药物有明确
239 的临床获益、但存在安全性风险时，需权衡获益-风险比，考
240 虑是否可通过合理的风险管理措施控制风险；当药物存在潜
241 在的严重安全风险(如危及生命等)和/或可能的获益有限时，

242 或存在不确定性时，获益-风险评估会具挑战性。对于后一种
243 情况，符合特定目的且可靠的患者体验数据(如 COA 数据)，
244 对评估药物获益-风险将有所助益。整体人群的获益-风险评
245 估是对临床试验受试者的整体评价；而亚组评估是针对部分
246 患者亚组的评估。当整体获益-风险评估与亚组评估之间存在
247 不一致时，需要仔细权衡来自两部分的支持性数据，亦可纳
248 入患者观点。

249 七、沟通交流

250 以患者为中心的中药新药研发的沟通交流，除了常规的
251 沟通交流外，特别关注以下关键问题的沟通：①全过程。针
252 对不同研发阶段所遇到的问题及时进行沟通。②COA 的应用。
253 就应用 COA 的合理性、科学性和可行性进行讨论，特别是
254 COA 作为主要终点指标或关键次要指标的情形，评估 COA
255 工具是否适用且有足够的度量性能(如信度、效度和反应度)，
256 以有效且可靠地反映中药的治疗特点和优势。③COA 数据的
257 支持作用。评估 COA 数据是否能以一种准确、可解释的、不
258 产生误导性(即定义明确)的方式呈现。④患者参与。就如
259 何获取患者使用药物治疗的观点、需求、治疗偏好等信息并
260 融入与中药的研发中进行探讨。