

## 中药新药临床有效性评价法规变化的浅析

程 龙, 刘炳林, 吕佳康 (国家食品药品监督管理局药品审评中心中药民族药临床部, 北京 100038)

**[摘要]** 本文梳理现行法规与原法规,总结了现行法规有效性方面有三个变化关键点:“主治为证候的中药复方制剂”、“主治为病证结合的中药复方制剂”和“对照的要求”。并对相关条文进行了解读,提出个人对法规变化的理解以及可能存在的挑战和对策。

**[关键词]** 中药;注册管理补充规定;临床试验;新药

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2012)02-0143-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.02.017

## Regulation changes in the clinical efficacy evaluation of Traditional Chinese Drug

CHENG Long, LIU Bing-lin, LV Jia-kang (Center for Drug Evaluation State Food and Drug administration, Beijing 100038, China)

**[Abstract]** The original and current regulations were reviewed. Three key points of regulation changes in efficacy evaluation were summarized, such as indications for the syndromes of Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese medicine for the disease and syndrome, and the requirements of control group. The related articles were interpretation, the challenges and counter-measurements were built up.

**[Key words]** Traditional Chinese medicine; supplementary Registration regulations of TCM; clinical trials; new drugs

现行的中药药品注册法规为2007年10月颁布的《注册管理办法》,2008年1月颁布了《中药注册管理补充规定》。本文将现行法规与旧法规进行了逐条对比和梳理,认为现行法规尤其是《中药注册管理补充规定》(以下简称补充规定)在有效性方面有三个变化关键点:“主治为证候的中药复方制剂”、“主治为病证结合的中药复方制剂”和“对照的要求”。下文将分别解读三个变化特点以及相关背景。不当之处,敬请各位同仁指正。对于“来源于古代经典名方的中药复方制剂”,由于其管理的特殊性,本文不涉及。

### 1 主治为证候的中药复方制剂

补充规定“第八条 主治为证候的中药复方制剂,是指在中医药理论指导下,用于治疗中医证候的中药复方制剂,包括治疗中医学的病或症状的中药复方制剂。”这一条是基于“辨证论治”是中医理论的重要方面而考虑的,也是中医特色的体现,法规首次将“主治为证候的中药复方制剂”做为单独一类,有着不同的技术要求。

“第八条(三)疗效评价应以中医证候为主。验证证候疗效的临床试验可采取多种设计方法,但

应充分说明其科学性,病例数应符合生物统计学要求,临床试验结果应具有生物统计学意义。”这一条从疗效评价、试验设计、统计学要求三个方面进行了说明。

**1.1 关于研究模式** “主治为证候的中药复方制剂”的研究模式至少应有两个:单纯中医证候研究模式;中医病证结合研究模式。

**1.1.1 单纯中医证候研究模式** 这种模式是针对中医辨证结果进行用药,如诊断“肾虚”证,应用“补肾”药物。辨证论治是中医药治病用药的特点之一,故中药研究一直非常重视中医证候评价,并认为中医证候研究能够突出反映中医药疗效特点。本次的法规明确提出支持以治疗和改善中医证候为主要研究目的的中药。

回顾几十年来中医“证”实质研究现状,如肾虚证、脾虚证等,虽然取得了一定的成果,但仍然未取得突破性的进展。其主要的难点在于无现代医学疾病限定的单纯中医证候的诊断标准、疗效评价的科学性、客观性、可行性尚存在较多的争议,同时,同一证候,在不同的疾病中,其临床症状,包括主要的核心症状,症状的变化和转归、对药物治疗的反应等可能完全不同。其临床研究仍然是中药新药临床研究和评价的难点。希望研究者能够提出更加科学、合理、又符合中医药特点的研究的思路和方法,为中药新药的临床研究和评

价提供依据。

在主治为证候的制剂研究中,要关注中医证候与治疗疾病的关系。有些适应证,中医证候的改变和疾病的转归具有一致性,如便秘腑气不通,通腑泻下后证候改善,疾病改善。但是有些情况下,比如风寒束肺证,虽然表证不明显了,有可能入里化热了,则病情加重。故在试验设计时,虽然以证候疗效为主,还是要考虑到观察试验药物对相关疾病的影响。

**1.1.2 中医病证结合研究模式** 中医病证结合模式符合中医认识和治疗疾病的传统思维方式:如张仲景《伤寒杂病论》和《金匱要略》两书均是以病证结合的方式,奠定了中医治疗体系的基础。后世的医家大多以此为基础并加以发扬。比如金匱肾气丸治疗水气病等;六味地黄丸治疗小儿肾虚五迟。后世加减增加适应证扩大应用于内外妇科。

中医疾病分类一般有两种:一种是主诉,以症状为疾病的名称,如咳嗽、心悸、腰痛;另一种是病理机制,如痰饮、痹症等。鉴于此,中医疾病的范畴可能相对较宽。比如说,腰痛、肾虚证。可能涉及的原因有很多,腰肌劳损,椎间盘脱出,甚至癌症等,存在不同的病因。鉴于这种情况,中医病证结合模式的临床试验同样存在着一定的困难。由于药品将来上市后,医生要使用,故诊断标准应公认,排除标准应明确,评价量表应公认。由于中医的病可能存在包括不同的西医疾病,因此组间的均衡可比性也需注意。说明书也会对相关疾病的影响进行描述。当然,只要说明试验设计方法的科学性,法规在这方面是给予研究方向的认可。

不论是什么研究模式,只要是按照中药申报的品种,应对中医证候疗效进行评价。中医证候疗效为复合性指标,包括主症和次症共同积分的改变。研究设计中应重视各指标的权重值的合理确定。建议选择经过信度、效度验证的中医证候评价量表进行评价。

**1.2 关于“临床试验结果应具有生物统计学意义”**

“临床试验结果应具有生物统计学意义”是现行法规的一个明确规定,要根据试验目的选择合理的主要疗效指标,并且根据合理的对照,选择合理的检验类型(优效、等效、非劣效),最终的试验结果应体现临床意义。

**1.3 关于“减免临床试验”** 补充规定“第八条(四)具有充分的临床应用资料支持,且生产工艺、用法用量与既往临床应用基本一致的,可仅提供非临床安全性试验资料;临床研究可直接进行 III 期临床试验”。

本条提出了减免临床试验的基本要求,并不意味着降低有效性的技术要求,是法规在趋向更加科学、合理,更加符合药品研发规律和中药特色的体现。因为大部分中药研究,均有一定的临床背景支持,法规在合理的程度上,结合中药研究的背景,对既往具有临床应用经验的中药给予一定程度认可。当然,若临床资料支持力度不够,仍需要进行 II 期临床研究。

## 2 主治为病证结合的中药复方制剂

补充规定:“第九条 主治为病证结合的中药复方制剂中的‘病’是指现代医学的疾病,‘证’是指中医的证候,其功能用中医专业术语表述、主治以现代医学疾病与中医证候相结合的方式表述。”与上述中医病证结合一节的文字表述有区别。

这一条将目前普遍实施的病证结合研究模式的“病”明确的定义为现代医学疾病。病证结合研究模式受到中医学界普遍认可,并在目前临床试验研究中广泛应用,研究的基本思路是明确疾病诊断,结合功能主治,选择适应证候。

虽然法规没有就“临床试验结果应具有生物统计学意义”列出明确的条文,但根据对法规上下文的理解,该类别似乎没有太多的理由不达到上述的要求。

## 3 对照的要求

“第十九条 临床试验需根据试验目的、科学性、可行性等原则选择对照药物。安慰剂的选择应符合伦理学要求,阳性对照药物的选择应有充分的临床证据。”

这一条的制定是结合中药研发现状提出的。由于阳性药选择存在困难,在符合伦理学原则的基础上,提倡中药新药临床试验采用安慰剂对照。

**3.1 提倡安慰剂对照** 安慰剂对照对于了解药物的有效性具有明显的优势。其实中国早在 1061 年《本草图经》就已经有了空白对照的试验记载:“相传欲试上党人参者,当使二人同走,一与人参含之,一不与,度走三五里许,其不含人参者,必大喘,含者气息自如者,其人参乃真也。”这表明古代医家在疗效评价方面所进行的较为科学的探索。

安慰剂能可靠地证明受试药物的疗效,可反映受试药的“绝对”有效性和安全性;比阳性对照更能产生科学可靠的结果;能够最大限度地减少受试者和研究者的主观期望效应和偏倚;能够直接量度试验药物和安慰剂之间区别,从而以较小的样本给予试验药物合适的结论。

那么在何种情况下选择安慰剂对照呢?当缺乏公认有效的干预;当不采用公认有效的干预,至多使受试者感到暂时的不适、或延迟症状的缓解;当采用公认有效干预作对照可能会产生科学上不可靠的结果,而使用安慰剂不会增加受试者任何严重的、或不可逆损害的风险的时候应选择安慰剂对照。比如感冒等具有自限性特点的适应证,即便有阳性对照药,不采用安慰剂对照容易产生评价偏倚。有些疾病存在安慰剂效应,同时部分对照药缺乏临床数据。而且,既然研究新药,寻找适应证、作用特点完全一致的对照药存在难度。对中药来说,涉及的适应证多数符合使用安慰剂要求。

当然,对于一些急重症的临床试验中,也是可以进行安慰剂对照设计的。人用药物注册技术要求国际协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) E10“临床试验中对照组的选择”提出“采用安慰剂对照组并不是说对照组不接受治疗。在许多安慰剂对照试验中,新的治疗方法或安慰剂是加在通常的标准治疗之上的所谓的‘add-on’研究”。

**3.2 阳性对照药物的选择应有充分的临床证据**  
所谓“临床证据”,一般认为,临床证据应为多中心、大样本的随机对照临床试验(Randomized Controlled Trial, RCT)所得出的试验证据。基于我国药品研发的现状,既往部颁、地标升国标中成药多数缺乏严格的临床研究,并缺少上市后的再评价,故缺少了对照药物有效性的试验证据。

ICH E10“临床试验中对照组的选择”提出“当用这种设计(阳性对照)来证明等效/不劣于或对药物进行比较时,就会遇到一个棘手的问题:这种试验是否能够鉴别活性药物和无活性药物阳性对照药选择存在困难”。困难在于阳性对照是否确定存在药效生物活性的历史证据。“如果这一点不确定,通过非劣效性证明药物疗效是不可能的,不可进行”。当然,选择优效性假设检验,目的是得出试验药物疗效优于对照药物,就不存在这样

的问题。

研究者在选择阳性对照药时,应密切结合试验目的,关注以下问题:组方、作用机制基本相似;剂量、浓度、用法的选择能够充分暴露药物的有效性。ICH E10“临床试验中对照组的选择”提出“在检查两种药物的比较结果时,对以下的问题予以考虑是很重要的:是否使用了疗效显然较差而且剂量又太低的对照药,或者是否使用了耐受性显然较差而且剂量又太高的对照药。”

其实,试验设计的对照的选择可以相对灵活。ICH推荐,在阳性对照和安慰剂对照的临床试验中,一个有用的评估敏感度的方法是三组治疗试验(three-arm trial),包括安慰剂和一个已知的活性对照治疗,是一种有许多优点的试验设计。

**3.3 若既往有相关制剂,“临床价值”要体现优势和特点**  
《药品注册管理办法》附件一增加了一条对比性研究的技术要求:研究新的有效成分,若已有相应的有效部位,应进行药效学及其他方面比较,证明其优势和特点。这个其他方面没有明确是否包括临床研究,从严格意义来看,其优势和特点应通过临床试验来体现。

补充规定第十五条提出了若研制新的有效部位,已有单味制剂上市,临床方面需要对比,说明其优势与特点。第十九条针对“在已上市药品基础上进行处方加减化裁而功能主治基本一致的中药制剂”提出了需选择该上市药品作为阳性对照药物的技术要求,证明其优势和特点。

增加的这三条对比性研究的技术要求,从管理的角度体现了临床价值的重要性,使研究者在立题之初就通盘考虑,理性研发。

总之,现行法规主要的三个方面的变化体现了药品监管理念更加科学,更加符合药品研发规律,对中药的特色给予了足够的重视。但是,实际研发的过程中,仍存在一定的困难与挑战,需要研究者与药品评价部门共同面对。

[收稿日期]2012-02-23

[修回日期]2012-03-12

(上接第130页)

- [2] 2008年 Mohnarin 细菌耐药监测报告[M].天津:天津科学技术出版社,2010;5,120.
- [3] 王 炜,许淑珍.2004~2007年医院血培养病原菌的种类及耐药性变迁[J].陕西医学杂志,2011,40(2):188.
- [4] 崔颖鹏,唐 蕾,唐 冰,等.血培养分离病原菌的菌群分布

及耐药性变迁[J].中华医院感染学杂志,2008,18(2):292.

- [5] 张永信.根据抗菌药的特性选择最佳抗菌方案[J].上海医药,2010,31(3):107.

[收稿日期]2011-06-12

[修回日期]2011-12-01