

中药新药研发临床定位的相关思考

雷翔¹, 商洪才², 高春升¹, 欧阳绘天¹, 崔天红¹, 程金莲³

(1 北京岐黄科技有限公司研究院, 北京 100055; 2 北京中医药大学中医内科学教育部重点实验室, 北京 100700; 3 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010)

[摘要] 临床定位是药品在拟定目标适应证中预期的治疗作用, 临床定位准确是新药研发成功和上市后临床合理用药的关键。在中药新药临床定位时, 需要从研究药物、目标疾病、已有治疗措施和审评要求等维度评估合理性。临床定位的方法与依据包括人用经验、中医药理论、基础研究和临床试验等。以临床价值为导向, 选定合理的临床定位, 才能真正体现中药的疗效, 提高中药新药的研发质量和成功率。

[关键词] 临床定位; 中药新药; 临床研究; 临床价值

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)17-1703-04

Consideration of clinical orientation in the research of new traditional Chinese medicine

LEI Xiang¹, SHANG Hong-cai², GAO Chun-sheng¹, OUYANG Hui-tian¹, CUI Tian-hong¹, CHENG Jin-lian³

(1 Beijing Qi-Huang Technology Co., Ltd., Beijing 100055, China; 2 Key Laboratory of Internal Medicine of Chinese Medicine, Ministry of Education, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 3 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

[Abstract] Clinical orientation is the expected therapeutic effect of drugs on diseases, and accurate clinical orientation is the key to successful development of new drugs and clinical rational drug use after marketing. The rationality of clinical orientation for traditional Chinese medicine should be evaluated from the aspects of research drugs, targeting diseases, existing therapeutic drugs and review requirements. The methods and basis of clinical orientation include human experience, theory of traditional Chinese medicine, basic researches and clinical trials. By selecting reasonable clinical orientation and taking clinical value as the guidance, the curative effect of traditional Chinese medicine can be truly reflected, and the quality of research and development and success rate of new Chinese medicine will be improved.

[Key words] clinical orientation; new traditional Chinese medicine; clinical research; clinical value

《中药新药临床研究一般原则》中指出, 临床定位是指中药新药在拟定目标适应证中预期的治疗作用, 该作用应具有公认的临床价值, 可知临床定位是中药研发和上市后再评价中准确评价临床疗效的关键, 也对临床合理用药具有重要作用。然而无论是中药新药研究还是医疗机构制剂申请, 都有大量因

临床定位不当而失败的案例; 已获批中成药或医疗机构制剂也存在临床定位宽泛等不当情况^[1-2]。临床定位宽泛或不当是影响中成药临床价值不能充分彰显的重要原因之一, 已有专家学者对中药临床定位的重要性与方法进行系统研究, 如商洪才等^[3]基于循证医学的理念, 提出文献评价-药理研究-临床经验分析法; 王昕等^[4]对临床定位思考原则、考虑因素、研究步骤和方法进行了论述; 王志飞等^[5]提出“三维四阶”临床定位关键技术。已有研究对中药临床定位具有指导意义, 但主要是针对已上市品

[作者简介] 雷翔, 男, 硕士, 主要从事循证中医药与中医药临床评价研究。E-mail: lei_xiang@foxmail.com。

[通讯作者] 程金莲, 女, 主任医师, 研究方向: 临床试验管理、医学伦理学、针灸学。联系电话: (010)52176813, E-mail: cjltitan@126.com。

种再评价,本文对中药新药研发过程中临床定位的重要性、考虑因素和定位方法进行论述,以期有助于中药新药研发时的临床定位选择。

1 临床定位的意义

1.1 临床定位明确有利于临床研究设计 临床试验是对临床定位的探索或验证,而临床试验设计源于预设的临床定位。在临床研究设计时,纳入和排除标准的规定、疗效评价指标的选择、疗程的设置等均与临床定位有关。以治疗卒中的新药研究为例,卒中包括缺血性卒中和出血性卒中;缺血性卒中的临床定位又包括预防缺血性卒中发生或预防缺血性卒中再次发生的预防药物、治疗缺血性卒中发生后出现相关症状体征的治疗药物;治疗药物又可以分为急性期和恢复期治疗;相关症状改善又包括神经功能缺损引起的人体生理功能减退或抑郁焦虑等^[6]。因此,不能明确药物的临床定位,则临床研究方案设计将无从着手。

1.2 临床定位准确有利于临床价值体现 临床价值的评估维度较多,但新药临床价值的核心是临床优势。临床优势的充分体现基于准确的临床定位,如果临床定位不准确,不仅不能充分体现药物的临床优势,甚至可能因为不能体现药物应有的治疗作用而研发失败。以中药新药用于咳嗽变异性哮喘为例,当定位于改善咳嗽症状时,疗程可为7~14 d,主要观测指标为咳嗽症状,评价指标以咳嗽减轻所需要的时间为起效时间等;当定位于控制疾病时,疗程可在8~12周,评价指标为减少复发的频率等^[7]。如果临床定位不准确,则可能由于疗程选择不当、主要评价指标不合理等因素导致研究结果不能真实反映药物应有的疗效价值。

1.3 临床定位精确有利于市场差异竞争 “药有个性之特长,方有合群之妙用”,不同组方的中成药应该在临床定位、临床特点和优势方面有其个性。张莉等^[8]和肖扬等^[9]对药物临床试验登记与信息公示平台(CDE)登记的中药治疗冠心病心绞痛的临床试验进行分析发现,虽然在研发阶段的品种较多,但从研究设计分析,纳入人群、评价指标等方面重复性较高,治疗冠心病的临床定位相对集中,很难突出药物作用特点,已上市心血管中成药也存在适应证宽泛、临床定位不清的情况。临床定位不精准,一方面导致临床医生或患者选择药物时无所适从,另一方面可能导致医生或患者用药后效果不佳,对产品的销售产生影响,同时也造成了资源的浪费。

2 临床定位的考虑维度

2.1 试验药物维度 药物本身是临床定位的载体,临床定位的选择首先要基于对药物的分析,包括对药物有效性和安全性的判断、对用药顺应性和药物经济学的评估等。有效性方面要评估选择的定位是否能够满足临床治疗需求,与已有治疗措施相比有何种优势。安全性方面要评估短期用药和长期用药是否风险不同、毒理学研究是否支持长期用药。顺应性方面要考虑剂型、用法用量是否影响用药依从性。药物经济学方面要评估患者负担、医保负担等^[10-11]。总而言之,基于药物维度评估时要对拟定的临床定位进行价值综合性评价。

2.2 目标疾病维度 疾病的发生发展和临床表现大多是复杂的,很少有一个药物可以解决一个疾病的所有问题或在治疗疾病的各个方面都有优势。因此,药物研发前或研发过程中需要逐步明确定位在治疗何种疾病的哪个方面,例如:疾病的分类,如慢性阻塞性肺疾病的稳定期或急性发作期;疾病的严重程度,如抑郁症的轻度、中度或重度;疾病的干预环节,如预防性用药还是治疗性用药;疾病的发展阶段和症状特点,如普通感冒的发热等症状或感冒后咳嗽;治疗阶段,是初治的患者还是其他治疗后效果不佳仍需治疗的患者等^[12]。

2.3 已有治疗维度 中药新药的研发以临床价值为导向,新药研发是为了更好地满足临床需求,因此不仅要评价与安慰剂比较的安全性及有效性,还要评估与已有治疗措施的优劣,评估维度包括有效性、安全性、顺应性和药物经济学等。有效性方面首先要评估是在其他治疗措施的基础上增效,还是单用试验药物,因为有些疾病的难治性或患者合并疾病的复杂性,联合用药增强疗效或安全性是常见的治疗方案,如抗肿瘤治疗、抗幽门螺杆菌的三联或四联疗法等,因此在中药临床定位时,根据疾病和药物特点,也可以考虑在西药治疗的基础上给予中药治疗。安全性方面要考虑与现有治疗措施相比不良反应发生率是否更低、患者耐受性是否更好、联合用药是否会增加不良反应等。研发者可能会担心联合用药是否会成为辅助用药,这是源于对辅助用药的误解,中西药联用是临床中成药使用的常见方案,也是中西医结合的重要体现,如果在研发阶段证明联合用药的临床优势会更有助于品种上市后销售^[13-14]。

2.4 审评要求维度 因为中药辨证论治的特点,临床实践中有时并不需要严格按照的西医疾病诊断标

准,根据辨证论治原则即可处方用药,患者获益也常为主诉或主观感受和症状体征的变化。因此,中药常用于没有规范疾病名称或公认诊断标准以及缺乏公认疗效评价标准的病证治疗。但在新药研发时,需要有明确、公认的病证诊断标准和疗效评价标准,所以在临床定位时,要考虑拟选择的临床定位是否有相关公认的诊疗指南和诊断标准,国内外是否有相关新药研发的指导原则,是否有相同临床定位的药物成功上市等。如拟定的临床定位或选择的评价指标在新药研发中较新颖,缺乏公认标准,则要通过专家论证、监管部门沟通交流等形式达成共识,降低研发风险^[15-16]。

3 临床定位的方法与依据

3.1 人用经验挖掘 中药新药处方多来源于名老中医经验方及医疗机构制剂等,具有广泛的临床应用,因此规范收集人用经验数据、分析其作用特点和临床优势是中药临床定位的重要方法。人用经验来源包括病历记录数据和既往临床研究数据,提高人用经验收集质量有利于促进中药新药研发。《中药注册管理专门规定》(征求意见稿)规定医疗机构应当支持规范收集整理中药医疗机构制剂人用经验资料的持续开展,并向所在地省级药品监督管理部门提交中药医疗机构制剂人用经验收集整理与评估的年度报告,专门规定的实施可以促进人用经验在临床定位和中药新药研发中发挥更大作用。对于非医疗机构制剂,也可以在临床诊疗过程中规范病历书写和丰富信息收集,形成医案与病例系列的疗效评价体系,用于临床定位和疗效评价^[17]。

在既往的医疗机构制剂新药转化过程中发现,虽然有些制剂曾经开展过一项或多项临床研究,且研究相对规范,如采用随机、双盲、安慰剂对照等,但研究结果并不能为Ⅲ期确证性临床研究提供充分的支持,究其原因主要是:诊断标准不规范,多为临床诊断而无相关客观诊断证据;既往研究人群与新药研究定位人群差异较大,如疾病严重程度、分型等不一致;疗效评价指标不充分或评价标准不严格,如既往研究未对确证性研究拟定的主要疗效评价指标进行评价、采用的有效率标准为自拟标准、源数据不支持深入分析等。杨忠奇等^[18]发布的《中药人用经验研究专家共识》系统论述了人用经验的研究方法和报告要求,有助于提高人用经验的质量。

3.2 中医药理论推演 中医药理论是评价中药新药的重要依据之一,通过中医药理论可以初步判断

临床定位是否合理。新药研发的前提是明确理论基础,陈光等^[19]提出三维N阶理论厘清证候类中药新药的临床定位及较病证结合新药的理论优势,三维指从方药干预模式(体质、疾病、病机、症状缓解)、干预层次(阴阳,气血津液、三焦、卫气营血、六经,脏腑、经络,局部)、方剂适应证范围(正治反治原则,寒热凉温性质,作用位置、作用趋势,润燥软坚动静、作用力量缓急)3个方面评价可行性^[19]。中医药理论需要传承,更需要创新,基于理论创新的中药新药研发也有诸多成功案例,如以络病理论为指导研制的通心络胶囊、参松养心胶囊、芪苈强心胶囊均体现了调和营卫气血的用药规律,并根据心血管病不同阶段进行分证用药;以风咳理论为指导研制的苏黄止咳胶囊等药品,都是基于中医药理论传承创新产生的名优中成药^[20-22]。

3.3 基础研究筛选 虽然人用经验和中医药理论是拟定临床定位的重要方法,但在中西医学理论的指导下,借鉴现代科学技术和方法建立能够揭示、反映中药作用特点的药理学研究思路与方法,通过基础研究评价中药的有效性也是我国中药药理学科研究人员努力的方向。中药药理学研究目前主要有2种基本思路,即“天然药物”研究思路和中医药理论指导研究思路。前者将中药作为普通天然药物进行成分分析并分离提取活性部位,鉴定结构乃至人工合成,然后进行药效学、药动学和毒理学研究,再过渡到临床研究。基础研究可以从以下3个方面进行临床定位筛选:①通过疾病模型药效研究,选择适应证。②通过药效比较研究,了解拟研发药物的药效强度,初步判断成药性。③阐述拟研发药物的优势特色^[23]。临床前药效学研究为临床有效性提供支持依据,应探索和应用符合中医药临床特点的动物模型和与临床定位相关的观察指标,在基础研究时要考虑处方特点及临床定位、核心模型与金指标的选择、阳性药的选择以及对优势、特点与临床价值的评价,新药必须在现有临床环境及疾病干预路径和手段中凸显贡献与核心价值^[24-25]。

3.4 临床研究确证 如果基于人用经验、中医药理论和基础研究仍不能达到精准临床定位、为开展确证性临床研究提供依据,则需要充分进行探索性临床研究。中药新药探索性临床试验的目的广泛,包括剂量探索、疗程探索、证候探索、临床作用特点和临床优势探索等。在设计规范、质控严格的探索性临床试验中,可以对初步效应进行评估,对临床用药

直观感受或人用经验数据的疗效评价去伪存真。根据需要探索的目的,可以开展一个或多个临床研究,研究设计类型可以根据具体的适应证和具体的临床定位而定,采用观察性研究或随机对照试验等^[26-27]。通过探索性临床试验和(或)确证性临床试验选择和验证临床定位,为审评审批提供依据是大多数中药新药研发的必由之路。

4 结语

临床定位对于新药研发和上市后合理用药的重要性不言而喻,与化学药物和生物制剂相比,中药的临床定位因其成分、靶点和作用机制的复杂性而不易从机制研究中获得,但也因其具有中医药理论的指导和人用经验的积累而在临床定位时有更多的方法和途径。中药临床定位需要考虑的因素和采取的方法不限于本文所述,但无论采取何种方法,只有以临床价值为导向,选择临床诊疗合理、研究药物适宜的临床定位,才能真正体现中药的疗效,提高中药新药的研发质量和成功率。

[参 考 文 献]

- [1] 宋彩梅,刘炳林,薛斐然,等. 关于中药临床定位及疗效评价体系 and 标准的调研及思考[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(10): 898-901.
- [2] 佟笑,陈玉文. 中药新药注册申请未获批准原因分析[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2268-2269.
- [3] 商洪才,张伯礼,李幼平. 上市后中成药再评价临床定位的原则和方法——基于循证医学的理念[J]. 中西医结合学报, 2008(9): 887-890.
- [4] 王昕,苏霞,于杰,等. 中药上市后再评价的临床定位与若干思考[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2893-2897.
- [5] 王志飞,谢雁鸣. 中药上市后“三维四阶”临床定位技术的构想与实践[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8): 1967-1972.
- [6] 刘炳林. 中药新药治疗卒中临床试验中关键技术要点考虑[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(10): 1105-1107, 1127.
- [7] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 中药新药用于咳嗽变异性哮喘的临床研究技术指导原则[EB/OL]. (2017-12-27) [2022-07-02]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzldCODE=d5fa24388f2fbecce29dfb3dcafd92a97>.
- [8] 张莉,张俊华,郑文科,等. 上市后中成药个性识别方法的探

- 索[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1316-1320.
- [9] 肖扬,李国政,刘莹. 基于临床试验信息分析冠心病心绞痛中药新药研发特点和趋势[J]. 医学信息, 2021, 34(9): 23-27.
- [10] 卓静娴,丘振文,周杰,等. 基于人用经验的医疗机构中药制剂成药性评估[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 4256-4260.
- [11] 佟笑. 中药新药成药性风险管理研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2018.
- [12] 王雅楠,宋殿荣. 异常子宫出血的中药新药临床研究定位及设计要点思考[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(2): 232-235.
- [13] 宋彩梅,薛斐然,吕佳康,等. 浅谈中药新药用于晚期肝癌细胞癌临床试验设计的考虑[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(21): 3555-3558.
- [14] 王天园,李博,赵国桢,等. 中药治疗慢性萎缩性胃炎临床试验方案设计关键因素思考[J]. 中国全科医学, 2022, 25(20): 2519-2524.
- [15] 彭艳,任浩栋,左冬冬,等. 基于治未病思想探讨卵巢储备功能下降的防治[J]. 中医医学报, 2021, 49(1): 4-7.
- [16] 王洋,张斐,徐云浩,等. 中医药多靶点治疗卵巢储备功能下降的研究概况[J]. 中医医学报, 2022, 50(6): 108-111.
- [17] 雷翔,高春升,田逸群,等. 基于实践经验对中药新药临床研究的思考[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(16): 1825-1828.
- [18] 杨忠奇,高蕊,胡思源,等. 中药人用经验研究专家共识[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(18): 4829-4834.
- [19] 陈光,王阶. 证候类中药新药研发的中医理论基础探讨——基于古代文献的中医方药干预模式研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(3): 704-708.
- [20] 马莲,王可彬,吴圣贤. 基于“理论创新”视角探讨证候类中药新药的研发[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20): 5048-5056.
- [21] 吴以岭. 基于络病理论的中药新药研发[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 642.
- [22] 张洪春,赵丹,晁燕,等. 从苏黄止咳胶囊的研发探讨中药新药选题思路[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(5): 485-487.
- [23] 蒋宁,张永祥,杜冠华. 新思路·新方法——中药药理学研究与中药新药研发[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(9): 893-909.
- [24] 孙建宁,孙文燕,董世芬. 基于临床用药特点的中药复方新药药效评价思路与方法探讨[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 852-855.
- [25] 刘昌孝,张铁军. 基于“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路[J]. 中草药, 2022, 53(1): 1-7.
- [26] 魏敏吉,王水强. 创新药物Ⅱ期临床研究设计的一般考虑[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(8): 673-679.
- [27] 路遥,王海南. 从中药全生命周期审视真实世界研究的作用[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(24): 2225-2227.

编辑: 杨青/接受日期: 2022-10-09