·新药注册与审评技术·

基于中医实践浅谈对中药新药临床价值的思考

安　娜,韩　玲
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要]　临床价值是药物上市的核心价值,主要体现了医务人员和患者对药物的需求。明确中药新药临床价值,对于体现中药的临床优势、满足临床用药需求、提高我国中药行业原创能力以及促进中药产业发展均具有重大战略意义。通过分析中医实践经验、患者和临床用药需求等,总结出中药新药临床价值的关键内容,包括中医药治疗优势病种、患者感受等中药临床核心优势、中医药理论和临床实践的支持性、与已上市中药产品的比较优势、成药性分析这4个维度,这也与近5年获批上市的中药新药特点相符合。

[关键词]　中药新药;临床价值;中药特点;临床优势与特色;成药性
[中图分类号]　R95　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)22－2059－05

Considerations on clinical value of new traditional Chinese medicines from the view of TCM practice

AN Na, HAN Ling
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*)

[**Abstract**]　Clinical value is the core value of a drug on the market, and reflects the needs of medical staff and patients for drugs. By defining the characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) and the needs of patients and clinic for medication, it is concluded that no matter what perspective is used to evaluate the clinical value of new TCM, the core content should be focused on the core clinical advantages of traditional Chinese medicine, such as advantage diseases of TCM treatment and patients' subjective feelings, the needs of patients for medical treatment, unmet clinical medication needs, and druggability. Comprehensive analysis of these four dimensions is also consistent with the characteristics of new TCM approved for marketing in the past five years.

[**Key words**]　new traditional Chinese medicines;clinical value;characteristics of traditional Chinese medicines;clinical advantages and characteristics;druggability

中成药作为中医药的重要组成部分,来源于临床中医药的临床实践,这是中药新药研发的重要特点。临床价值是中药新药上市的核心价值,随着医药卫生体制的不断完善,国家支持以临床价值为导向的中药新药研制。2019年发布的《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》中要求:"实施基于临床价值的优先审评审批制度"[1]。2020年12月,《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》[2]发布,第一条即提出"坚持以临床价值为导向"。因此,找准中药新药的临床价值对体现中药的临床优势、满足临床用药需求、提高我国中药行业原创能力以及促进中药产业发展均具有重大战略意义。

《药品注册管理办法》(2020版)[3]第十九条提出:"中药注册申请,申请人应当进行临床价值和资源评估,突出以临床价值为导向,促进资源可持续利用"。中药新药更关注对临床价值的评估,主要原因是现阶段中药资源不可持续利用,必须避免资源的不合理、不必要的浪费。因此,有必要从中医药实际工作中理解临床价值的内涵和外延,在中药新药

[作者简介]　安娜,女,博士,副研究员,主要从事中药新药临床审评工作。联系电话:(010)85242951,E-mail: anna@cde.org.cn。
[通讯作者]　韩玲,女,博士,主任药师,主要从事中药新药审评工作。联系电话:(010)85243109,E-mail: hanl@cde.org.cn。

研发、注册监管以及临床应用各环节中贯彻中药新药临床价值的理念，使中药新药的研发水平更进一步。研究发现某些中药品种虽然做了大量机制研究，其间获得多项国家资助，但考虑临床转化时，却发现非临床研究时拟定的临床定位，既没有公认的诊断标准，在临床上也缺乏实际治疗需求，从而导致临床价值无法体现[4]。

药物临床价值是指药物满足医疗和临床需求的程度，但如何理解临床需求程度，政府相关部门、医务人员、医疗费用提供者、患者和公众的认识和考虑的角度并不完全一致：如政府部门和公众考虑更多的是解决人类健康和目前总体医疗问题程度，医师更重视的是解决未满足的临床治疗需求程度，患者更关注的是能够给其带来的受益程度，医疗费用提供者更关注的是，同样的医疗费用能解决医疗问题的多少等[5]。这是广义的临床价值。从临床属性的角度来说，临床价值与医务人员和患者的关系最为直接，如医生更关注获得更好的药物和治疗方式，解决未被满足的临床需求及获益程度，患者更关注药物有效性、安全性和依从性更好[6]。而政府部门和申请人对药物的诉求是治疗药物和治疗方式的可及性、降低研发和应用成本等，多涉及药物的社会属性和经济属性。中药新药注册申请时，临床价值的内涵主要涉及医务人员和患者的需求，即药物的临床属性，因此本文所称的临床价值为狭义概念。

结合中医临床实践和中药新药评价的现状，探讨中药新药临床价值的关注点，可从以下 4 个方面考虑。

1 中医药临床核心优势

众所周知，从单味药到形成中药复方的过程中离不开中医理论的指导、临床实践经验的积累和广泛验证，中医药能够传承千年的根本原因是切实的临床疗效，因此中药新药研发应坚持中医思维，回归中医本源，服务于临床，这是保证中成药生命力的关键所在，因此，中药新药临床价值的核心是中药临床优势。

1.1 中医药治疗优势病种的考虑 应聚焦中医药临床实践的特色，从治疗现状角度进行分析，尽可能地将用于中医药临床优势病种的中药研发转化为中药新药。需要注意的是，病种的概念不仅包括西医学的疾病，也包括中医学疾病，如用于围绝经期综合征改善潮热、出汗等。有研究认为中医药优势病种的范畴为：① 西医学无有效治疗方法或确切疗效，但中医有良好临床基础和较突出的临床疗效，能显示中医辨证论治优势的病种。② 西医疗法或药物不良反应较大，易诱发医源性或药源性疾病，而中医治疗没有以上弊端的病种。③ 当今西医没有良策的疑难病或重疾，中医在该疾病的某个方面或环节能体现出显著治疗优势的病种[7]。

在进行中医临床优势病种的评价中，一方面，应关注未被满足的临床需求以及中医优势和中医特色的领域。可参考中药优势病种的相关研究成果，如中华中医药学会于 2018 年发布了风温肺热病（重症肺炎）等 95 个中医药优势病种中医临床路径和中医诊疗方案（2018 年版）[8-9]。另一方面，可聚焦重大疾病领域，挖掘中药的作用优势和特色。自“十一五”以来，国家“重大新药创制”、“重点研发计划”等重大科技项目分别将心血管疾病、恶性肿瘤、代谢类疾病、呼吸系统疾病、免疫性疾病等重大疾病列为重点支持领域。“十三五”发展规划重点针对的重大疾病包括恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病、精神性疾病、自身免疫性疾病等。如中药在肿瘤的放化疗中的减毒增效作用、我国抗击新型冠状病毒肺炎疫情的中医药方案等。此外，随着医药工业的发展及国家卫生制度的完善，重大疾病及其用药需求也会随着时间而发生变化，因此应动态认识并了解中医药优势病种。

1.2 患者对治疗获益的感受 患者感受集中体现在患者的主诉，是临床需要解决的关键问题，“以患者为中心”满足患者的就医愿望的理念在中医药临床实践过程中贯穿始终，是中医药传承发展的根本原因。医疗实践中发现，患者对其疾病和相关治疗的体验常与医生的观点不同，在病情的严重程度上一致性较低[10]。同时，在治疗的效果方面，亦需要了解患者的感受，生理和临床终点指标的改善可能与疾病或患者病症的改善程度相一致[11]。因此，药物开发也正在变得更加以患者为中心[12]。如部分非结构性心脏病导致的室性早搏患者，在医生告知良好的预后结局等健康教育后，依然可能会存在心悸、胸闷等症状，此时，若能解决患者的痛苦与不适，则可体现出中药的用药价值。

患者报告结局（patient-reported outcomes，PROs）强调信息来源必须是患者本人，其作为临床研究和治疗不可替代的工具，越来越受到重视。美国 FDA 对 PROs 的定义为：直接来自患者本人，对自身健康状况及其与健康相关方面的主观反应，并不包含临

床医生或其他任何人对患者主观反应的评释[13]。欧洲 EMA 在《关于医疗产品评估中使用健康相关生活质量(HRQL)测量方法的监管指南的反思文件》中将 PROs 定义为“任何结果是基于患者对自身疾病和治疗的感知并直接由患者自身评估”[14]。目前,国内 PROs 测量工具的研究主要集中在慢性病及中医治疗领域,研究并提出了脑卒中痉挛性瘫痪、类风湿关节痛、心血管疾病、消化性疾病、轻度痴呆[15-19]等 10 类疾病量表,这些量表亦为体现患者有临床意义的获益提供了可参考应用的工具和方法。

此外,中医往往以患者的突出临床症状作为病名的依据,如眩晕、心痛、消渴、气瘿、虚劳、胃痛、胁痛、淋证、尿血等,这与现代医学的疾病命名方式不同,疾病名称的差异在一定程度上造成了对中医临床疗效价值的争鸣。事实上,采用现代医学的疾病名称和科学技术方法进行有效性评价与重视患者获益并不矛盾。在药品注册监管中,主要疗效终点应与患者的感觉、功能或生存状况相关,或者是其中一项的有效替代终点。如对于急性高原反应的预防和治疗药物,虽然血氧饱和度水平下降是导致症状发生的原因,也比较客观,但它既不是临床结果,也不是有效的替代终点,因此现阶段不接受其作为主要疗效指标,而更重视患者头痛、头晕、胃肠道症状、疲劳、失眠等症状的改善情况以及运动功能的提高,以直接体现患者的获益。

2 中医药理论和临床实践的支持性

与化学药的研发和临床应用路径不同,中药新药基于中医理论,源于临床经验。中医临床医师可根据中医药理论和患者的情况直接处方用药,在这个过程中逐渐形成了临床经验方,积累了中药防病治病的临床实践经验和临床证据,可以为中药新药的研发提供支撑。因此,需关注支持中药新药注册申请的证据链的完整性和充分性,申报资料对拟定功能主治或改良型新药拟定改变的支持情况,这是中药新药临床价值的重要内容。

建议关注以下因素:① 对主治病证中医核心病机以及处方沿革、配伍原理、作用特点及比较优势的理解是否准确。② 处方发明人的特长,对处方药性的熟练运用程度。③ 临床应用人群的体质特点。④ 获益人群的病因、病机、传化及转归规律。⑤ 统计分析结果。前 2 个因素即为对产品的认知度,其余因素是对获益人群的认知程度。对中药新药的认知程度越高,临床应用基础越扎实,越能说明产品的临床价值,也可以避免盲目扩大适用人群,追求商业价值,将不符合中医证候的患者用于治疗,出现“方证不对应”,而违背中医临床治疗原则,导致中药新药有效性降低,不良反应增加的情况。

纵观全球先进监管机构的经验,无论是临床定量药理、突破传统Ⅰ~Ⅱ期临床试验界限的概念性验证(proof of concept,POC)、儿科剂量外推还是真实世界研究,其真正目的为加快药物上市,在早期通过预测等手段提高研发成功率,在更接近临床人群的情况下体现药物的价值,这些先进的手段我们可以充分借鉴,但更需继承、利用好我们手中已经有的、化学药品研发过程中不可比拟的武器——高质量的中医临床实践即人用经验,它比目前任何模拟数据更可靠、更有价值。

3 与已上市中药产品的比较优势

体现与同类药物的比较优势是临床价值的重要内容[20]。根据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020 年)的通知》[21]中共新增 40 种中成药进入目录,其中 30 个为独家品种,占比 75%。独家品种中,5 个为儿科中药,占比 16.67%,9 个为常见重大疾病和难治性疾病用药,占比 30%。因此,独家和首家品种、特殊人群、罕见病以及具有与已有国家标准或药品注册标准的同类品种的明显比较优势的中药新药临床价值普遍较高。

可考虑结合现行干预手段和临床治疗存在的问题开发相关中药新药,如目前所有药物对维持窦性心律的疗效有限,药物致心律失常和其他器官的不良反应十分常见,需要改善等[20]。《中医药发展战略规划纲要(2016—2030 年)》[22]中提出,到 2030 年中医药应该在治未病中发挥主导作用,在重大疾病治疗中起到协同作用,在疾病康复中发挥核心作用。对其是否适合开发成中药新药有待进一步研究。

对于中医药传统优势病种但已上市中药较多的疾病,应与已上市中药进行深入对比,分析自身的优势和特点,考虑中药资源可持续利用等问题。经统计[23],《中华人民共和国药典》一部(2015 版)收载的用于“上呼吸道感染”和“感冒”的品种共 115 个,原卫生部部颁药品标准《中药成方制剂》1~20 册收载的品种共 239 个,《国家中成药标准汇编——中成药地方标准上升国家标准》的品种共 101 个,总计 455 个品种;功能主治涉及多个中医证型,其中功

能主治以外感风热证最多见,亦有较多的风寒证和暑湿证;主要是复方制剂。因此,普通感冒的中药新药品种多、覆盖人群较广,临床用药的可选择空间大。此时若继续研发新药,需要对临床需求进行深入调研,通过分析临床需求,使得产品具有更强的竞争力。

4 成药性评价

成药性评价是创新药研发的关键环节,一个好的候选药物必须满足成药性要求才有可能开发成一个中药新药[20]。从临床专业的角度,可能包括的情形有:① 中医证候较稳定、变化相对不明显、病程较长时所用,如六味地黄丸、八珍益母丸等。② 属临床治疗靶点针对性强、病程短或直达病所时所用,临床使用时多要求中病即止,如安宫牛黄丸(急证用药)、外用制剂(直达病所)等,充分体现了中医临床"急则治其标,缓则治其本"的治疗原则[24]。因此,拟定功能主治的获益人群具有明显的共性特征,且在治疗过程中无需频繁地加减化裁是影响中药新药成药性的关键因素。对于疾病的中医证候演变规律较为明确的疾病,如糖尿病足等,可考虑开发系列中药新药,更符合临床实际且凸显临床价值。

医生是否优先使用产品、能否准确应用等也是临床价值的重要维度。例如具有明显地域使用特色的中药,其作为临床处方使用时可以灵活随证加减化裁,如果开发为中成药应用,则可能存在较大的准确辩证应用难度及由此导致的安全性风险。

5 讨论

经检索,国家药品监督管理局自 2015 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日共批准上市许可申请的中药创新药 15 个,其中来源临床经验方、具有人用经验的中药复方制剂 11 个,主治病证涉及热哮证、小儿抽动障碍、小儿支气管炎、流行性感冒、乳腺增生症、糖尿病、尖锐湿疣、溃疡性结肠炎、围绝经期综合征、中风中经络等。分析发现,主要疗效指标以患者报告的临床症状消失率为主,共计 11 个品种,占比 73.3%;拟定功能主治为首家品种的有 7 个,占比 46.7%。以上一定程度上反映了中药新药的临床价值,包括主治病证属中医药优势病种、发挥传统中药在突发卫生事件和重大公共卫生事件中的积极作用,患者症状、功能等主观感受和生存质量方面具有临床意义的获益,安全性较已上市同类药物好,解决临床用药需求以及在中医药理论和人用经验的支持性下组方、应用和研发等[25-26]。

综上所述,鉴于中药新药"来源于临床,回归到临床"的特点及中药新药的批准上市情况,建议中药新药临床价值的关键内容可包括中药临床核心优势、理论和临床证据的完整性和充分性、与同类产品的比较优势、成药性 4 个维度,以期提高中药新药研发成功率,并为后续临床价值评估提供参考。此外,建议将中药新药临床价值的理念贯穿基础和临床研究始终,避免科研资源的浪费。

[参 考 文 献]

[1] 中共中央国务院. 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)[2021-01-22]. http://www.cpad.gov.cn/art/2019/10/28/art_1461_105965.html.

[2] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见(国药监药注〔2020〕27 号)[EB/OL]. (2020-12-21)[2021-01-22]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-12/26/content_5573463.htm.

[3] 国家市场监督管理总局.《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局第 27 号)[EB/OL]. (2020-09-28)[2021-01-22]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.htm.

[4] 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.

[5] 刘炳林,薛斐然. 药物临床价值评估的主要考虑因素及问题[J]. 中国新药杂志,2017,26(5):504-508.

[6] 吴宏忠,任春妍. 创新医药项目核心价值评估策略[J]. 药学进展,2018,42(2):141-147.

[7] 王永炎,曹洪欣. 中国中医科学院中医优势病种研究[M]. 北京:中国中医药出版社,2011.

[8] 中华中医药学会. 关于发布风温肺热病(重症肺炎)等 56 个中医优势病种中医临床路径和中医诊疗方案(2018 年版)的通知[EB/OL]. (2018-11-30)[2021-01-22]. http://www.cacm.org.cn/zhzyyxh/tzgg/201812/ef4c1ac0b3944c07b96a037a1d9aacaa.shtml.

[9] 中华中医药学会. 关于发布耳眩晕(梅尼埃病)等 39 个中医优势病种中医临床路径和中医诊疗方案(2018 年版)的通知[EB/OL]. (2018-12-26)[2021-01-22]. http://www.cacm.org.cn/zhzyyxh/tzgg/201812/16ed358db9dd423f8a513074dce99d57.shtml.

[10] MCCOLL E, JUNGHARD O, WIKLUND I, *et al*. Assessing symptoms in gastroesophageal reflux disease: how well do clinicians' assessments agree with those of their patients? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(1): 11-18.

[11] HAREENDRAN A, GNANASAKTHY A, WINNETTE R, *et al*. Capturing patients' perspectives of treatment in clinical trials/drug development[J]. *Contemp Clin Trials*, 2012, 33(1): 23-28.

[12] KLUETZ PG, O'CONNOR DJ, SOLTYS K. Incorporating the patient experience into regulatory decision making in the USA, Europe, and Canada[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): e267-274.

[13] Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for industry patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims[EB/OL]. (2009-12-01)[2021-01-24]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidancedocuments/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims.

[14] European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products [EB/OL]. (2005-07-27)[2021-01-24]. http://www.emea.europa.

eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf.
[15] 张艳宏,刘保延,何丽云,等.基于中风痉挛性瘫痪患者报告的临床结局评价量表的信度、效度分析[J].中医杂志,2008,49(8):698-700.
[16] 刘宏潇,姜泉,刘保延,等.基于类风湿关节炎患者报告的临床结局测量量表的初步构建[J].中医杂志,2009,50(6):503-506.
[17] 李立志,董国菊,王承龙,等."基于心血管疾病病人报告的临床疗效评价量表"的研制及统计学分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(7):757-759.
[18] TANG XD,WANG P,LIU BY,*et al*. Development and analysis of a patient reported outcome instrument for chronic gastrointestinal diseases[J]. *J Tradit Chin Med*,2009,50(1):27-29.
[19] JIN XL,ZHANG YL,HAN ZY,*et al*. Evaluation of therapeutic effect of mild dementia with introduction of patient reported outcome method[J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*,2008,25(1):29-31.
[20] 张铁军,刘昌孝.新形势下中药新药研发的思路与策略[J].中草药,2021,52(1):1-8.
[21] 国家医疗保障局人力资源和社会保障部. 国家医保局人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020年)》(医保发〔2020〕53号)[EB/OL].(2020-12-25)[2021-01-24]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-12/28/content_5574062.htm.
[22] 国务院.《国务院关于印发中医药发展战略规划纲要(2016-2030年)的通知》(国发〔2016〕15号)[EB/OL].(2016-02-26)[2021-01-24]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-02/26/content_5046678.htm.
[23] 安娜,吕佳康,陈佳丽,等.普通感冒中药新药临床研究的思考[J].中国临床药理学杂志,2018,34(14):1732-1734.
[24] 李攻成. 从技术评价角度思考中药新药的临床优势与特色[J].中药新药杂志,2008,17(1):86-90.
[25] 洪峰, 褚丹丹, 徐慧芳, 等. 近年我国中药新药审批及注册申请现状分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(14): 1260-1265.
[26] 杨磊, 刘佳琦, 边原, 等. 中药活性成分大黄素用于治疗新型冠状病毒肺炎的可能性[J].今日药学,2020,30(4):229-234.

编辑:王宇梅/接受日期:2021-06-07