

# 中药新药临床疗效判定的几个关键因素

□王海南\* (国家食品药品监督管理局药品审评中心 北京 100038)

**摘要:** 中药作为药品,其新药的疗效评价应遵循药物疗效评价的一般科学准则,疗效确证性临床试验一般应为随机盲法对照试验。证的疗效评价是中药新药临床试验疗效评价的一大特色,病、症结合模式有助于证的疗效评价。但在考虑证的疗效评价时,要避免无证可辨时的牵强附会。科学地对中药新药的疗效进行评价,有利于弘扬祖国医学。本文围绕中药新药疗效的判定,并联系药品注册技术审评中发现的问题,对随机盲法对照、样本例数与数据集、基线可比性与组间均衡性、剂量与疗程、合理的因果推断、证的疗效判定六个关键因素进行了扼要论述,并认为中药新药的疗效评价方法随着我国药物临床试验水平的不断提高,正处在不断探索、完善、丰富之中。

**关键词:** 中药新药 临床疗效 关键因素

疗效是临床医学的关键和核心问题,而随机对照试验被认为是在人体上进行的真正试验,成为评价干预措施是否有效、是否利大于弊的“现有最佳工具”或“金标准”。上述观点不仅得到了学术界的广泛认可,而且在2005年修订、颁布的《药品注册管理办法》中得到了体现,该办法规定:III期临床试验一般应为具有足够样本量的随机盲法对照试验。作为药品,疗效是其在市场上生存的核心竞争力之一。安全、有效、质量可控是药品评价的基本原则,药物无效应被视作一种特殊的安全性问题<sup>\*\*</sup>。因此,笔者围绕中药新药疗效的判定,并联系药品注册技术审评中发现的问题,在下文对几个关键因素作一扼要论述。

## 一、随机、盲法、对照

目前,中药新药的疗效确证性试验绝大多数采用按中心分层的区组随机方法,但是,在提交药品注册技术审评的临床试验方案中却仍可见到采用简单随机的方法。两者相比,前者有利于控制中心效应与入组时间先后所带来的偏倚,而后者显然存在不足。

对于盲法的采用,“双盲双模拟”是一般的内服制剂临床试验广为采用的一种方法。尽管如此,仍有人对中药新药临床试验中使用盲法的必要性和可行性心存疑虑,认为中药的色、味等很难被完全模拟出来,盲法的实施是一件困难的事。其实,这种看法是把对盲法的理解绝对化了,而忽略了盲法实施过程中须遵循的一条基本原则,即无论是研究者还是受试者均不能刻意破盲。由于中药的疗效指标中,主观性指标占据着举足轻重的地位,所以在疗效确证性试验中应尽量

收稿日期: 2006-03-28

修回日期: 2006-11-22

\* 联系人: 王海南, 副主任药师, 从事中药、天然药物临床技术审评及综合审评工作; Email: md\_wanghai@ yahoo.com.cn

\*\* 张磊, 一种特殊的“安全性问题”-药物的无效, www.cde.org.cn

采用盲法。对于改变给药途径或是外用制剂,采用盲法有时确属难事,此时宜通过对过程的控制—使疗效观察者、发药者、生物统计人员各自独立工作,避免受试者之间的交流,以达到“非盲而盲”的效果。

关于对照,目前大多采用中药“阳性药”进行平行对照,很少采用安慰剂,除了有时设置不同的剂量外,较少采用多组的平行对照。对照药的设置一方面可以作为试验新药疗效判定的参照物,另一方面对于临床试验质量控制是否严格及临床试验的成功与否的判定有着重要的作用,因此,在遴选对照药时,应该充分考虑检测敏感度与稳定性假设。由于历史原因及我国中药新药临床试验方面存在的问题,一些已上市中成药的疗效是需要再评价的,一些所谓的阳性药或许只是一个安慰剂。然而,就一些适应症(便秘、脂肪肝、广泛性焦虑症等)而言,使用安慰剂对照是适宜的。只要不引起受试者出现不可逆的病理损害,不使病情急剧恶化,在准确、全面理解伦理学要旨的基础上,建议在中药新药的临床试验中积极、大胆地采用安慰剂对照,这对于客观评价中药新药的疗效是十分有帮助的。

## 二、样本例数与数据集

在中药新药临床试验方案设计中,样本例数的确定是一个令申办者、研究者常感困惑的问题,也是药品审评人员被咨询较多的一个问题。《药品注册管理办法》中明确了药物临床试验的最低样本例数,这是从安全性方面考虑而作出的规定。从有效性方面看,样本例数应在运用生物统计学方法计算的基础上,结合申办者或研究者的经验而加以确定。所以说,样本例数的估算不是一件精确的事情,具有一定的灵活性。

对于数据集,目前一般要求主要疗效指标采用全分析数据集和符合方案数据集两个数据集进行分析,而次要疗效指标提供符合方案数据集即可。全分析数据集可能会将疗效“稀释”,符合方案数据集可能会将疗效“浓缩”,若两者的疗效趋势一致,对于药物有效性的支持力度就大大增强,若两者趋势不一致,对于有效性的取舍就需要具体问题具体分析了。

## 三、基线可比性与组间均衡性

国外由于样本例数常常在 1000 例以上,所以其大

样本临床试验不作基线可比性分析,但国内样本例数少,还需进行基线比较及中心效应分析。中药新药临床试验采用现代医学的病与中医的证结合的模式,使基线的比较具有了可操作性。

基线的可比性分析虽是一个十分复杂的问题,但许多临床试验在实际处理时却都简单化了。如对既往史、疗前合并用药史仅进行笼统比较、分析等,使得基线可比性分析流于形式而影响了对疗前组间均衡性的判断。基线可比是保证组间均衡的重要前提,而在临床试验中的合并用药若不加以严格控制,那么组间均衡性仍难以保证,从而给疗效带来偏倚。如治疗糖尿病并发症中药新药临床试验中的合并用药问题就是典型的例子。所以,在分析基线可比性与组间均衡性时,对适应症的特点及临床合并用药带来的影响必须予以充分考虑,必须注意临床治疗与临床试验的区别。

## 四、剂量与疗程

药物疗效与其剂量是密切相关的,剂量偏小会导致药物无效,剂量偏大可能会使毒副反应增多,因此,剂量探索在临床试验中是一项十分重要的研究内容。尤其是有效成份、有效部位中药新药,它们的母体虽然符合中医药理论,但是“部分”毕竟不能简单地等同于“整体”,必须通过临床试验得出可靠的结论。

疗程的确定与药物疗效也密不可分,需要综合试验目的、适应症特点以及动物长期毒性试验时间、用药经验等加以确定。

## 五、合理的因果推断

药物临床试验的因果推断是关于受试药物治疗所选适应症是否有疗效的一个逻辑判断过程,合理的因果推断需要以合理的假设、完善的临床试验方法学设计与实施时严格的质量控制、合理的生物统计学分析等作为前提。在进行确证性临床试验的疗效分析时,须将生物统计学结论与临床意义紧密结合起来。一般而言,在经统计学计算获得阳性结果的基础上判定所出现的“疗效”有无临床意义,若有临床意义才能确认该疗效。而且,还须分清主要疗效指标和次要疗效指标,只有在主要疗效指标的疗效被确认之后才能认可次要疗效指标,否则次要疗效指标的阳性结果再多,药

物的疗效也是不能被认可的。在确认疗效时,宜避免在众多指标中“大海捞针”似地寻找“阳性结果”,避免出现多重检验带来的“假阳性”。当选用主要终点指标有困难时,有针对性地、合理地选择中间指标,将有助于客观评价中药新药的疗效。

还需强调的是,合理的因果推断有赖于严格纳入标准。诊断标准有科研诊断标准与临床诊断标准之分,在可能的情况下建议尽量采用科研诊断标准,因为该标准更严格,更有利于排除混杂因素。纳入标准的精细对于药物临床定位的明确是很有利的。

## 六、证的疗效判定

辨证论治是中医药的特色之一,证的疗效评价自然也就成为中药新药疗效评价的特色。在疗效确证性试验中,现代医学的病与中医证的有机结合有助于中药新药证的疗效判定,因为病、证结合的模式可使试验组与对照组两组受试者治疗前的基线相同,这在上文已有提及。可以说,采用病、证结合的模式是我国学者评价传统药物疗效的一个带有创造性的举措。当然,证的疗效评价目前还存在不少问题,其更合理的评价需要借助科学的综合指标体系。而这一体系的建立尚需假以时日,需要运用临床流行病学、生物统计学等方法进行证的基础研究,从而筛选出证的效应指标,并赋予合理权重,对证的量表进行效度、信度、灵敏度考察,可喜的是,这方面的研究在方法学上已有所突破。

此外,在考虑证的疗效评价时,有一点需要注意,那就是要避免无证可辨时的牵强附会。以治疗高脂血症的某个中药新药为例,其临床试验方案中将中医的证规定为痰浊阻遏证,主症为形体肥胖、头重如裹、胸闷、呕恶痰涎、脂麻沉重、舌胖、苔滑腻、脉弦滑。事实

上,高脂血症外在的临床表现多不明显,常常仅有血脂化验的异常,所以硬是把高脂血症与痰浊阻遏证组合在一起,就会影响到将来药品上市后临床用药人群的数量。

## 七、思考

随着我国药物临床试验水平的不断提高,中药新药的疗效评价方法正处在不断探索、完善、丰富之中,所取得的进展是值得称道的,但也不乏批评之声,最多的就是“中药西化”的指责。诚然,简单、机械地搬用化学药品的疗效评价方法确实是应该摒弃的,然而,中药在我国是作为药品存在的,其新药的疗效评价就应该遵循药物疗效评价的基本准则遵循科学原则和规律原则,“随机、盲法、对照”这个一般性原则,是不姓“西”也不姓“中”的。

只考虑一般性原则,不考虑中医药特点,那么这样的疗效评价方法就不能将中药新药的疗效充分反应出来。应该根据中药新药所选适应症特点、证及药物自身特性,将疗效评价的一般原则科学、合理地体现于具体的方法之中。从临床试验分期来看,II期临床试验是探索性的,并不局限于随机盲法对照试验,但是作为疗效确证,最终为药物注册申请的审查提供充分依据的III期临床试验一般应严格遵循随机盲法对照的原则<sup>[1]</sup>。科学地对中药新药的疗效进行评价,有利于弘扬祖国医学,这需要药物研发单位、临床试验研究者与药品审评人员共同努力。

## 参考文献

- 1 国家食品药品监督管理局.药品注册管理办法,北京:2005.

## Key Elements for Evaluating Therapeutic Effects of New TCMs

Wang Hanan

Center for Drug Evaluation, State Food and Drug Administration

New TCM, as a pharmaceutical product and its therapeutic effects shall be evaluated in line with scientific standards generally applied in the industry. A randomized, blinded and controlled process makes a typical approach for such evaluation. Syndrome is a major element for clinical evaluation, as the combination of both syndrome and disease may

lead to a more convincing result. However, syndrome related evaluation shall not be based on a syndrome that does not exist. Scientific evaluation of therapeutic effects of new TCM drugs makes a key link in boosting the TCM development. This paper discusses a range of issues concerning the evaluation of the therapeutic effects of new TCM drugs and associated registration and technical reviews, including six major elements that are generally used in evaluation. Author believes that therapeutic evaluation of new TCM drugs will gradually be perfected and enriched along with increasingly raised level of China's clinical research.

**Keywords** new TCM drugs; therapeutic effects; key elements

(责任编辑:王 , 责任编审:王 阶, 责任译审:邹春申)

(Continued from Page 15)

### **Chemomics- integrated Global Systems Biology: A Holistic Methodology of Study on Compatibility and Mechanism of Formulas in Traditional Chinese Medicine**

*Luo Guoan, Liang Qionglin, Liu Qingfei, Zhang Rongli, Yang Huihua, Li Xue, Wang Yiming*

*Key Lab of Chemical Biology of Ministry of Education, Department of Chemistry, Tsinghua University;*

*Modern Research Center of TCM, Institute of biomedicine, Tsinghua University, Beijing 100084*

*Jia Wei*

*School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240*

*Zhang Weidong, Zhang Chuan*

*College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433*

*Li Yiku*

*Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091*

A holistic methodology chemomics- integrated global systems biology, was developed for the study of interaction between external intervention system (TCM) and biological response system (living system) on the basis of fundamental principle of Traditional Chinese Medicine (TCM) and systems biology. The methodology provided a platform of communication between TCM and modern science, unveiling the substantial foundation and pharmacological mechanism, understanding the theory of compatibility, guiding the development of new composite medicine, facilitating the succession and progress of theories of TCM.

**Keywords** chemomics- integrated global systems biology; chemomics; Traditional Chinese Medicine formula; system - system interaction

(责任编辑:王 , 责任编审:张志华)