

• 临床评价 •

中药新药临床试验的前期工作基础简析

倪天庆¹, 李海红², 钟成梁¹, 胡思源^{1*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 天津中新药业集团股份有限公司, 天津 300193

摘要: 根据中国《药品注册管理办法》, 中药新药进入临床试验阶段前需要进行系列的非临床研究, 并以此作为背景资料。临床试验作为药物研究中具有决定性意义的一个重要环节, 其研究结果最终决定一个药品能否被批准运用于临床, 及其在临床上如何使用。临床试验方案设计的优劣, 直接关系到试验的成败。简述中药临床试验方案的前期基础工作以及需要注意的首要问题, 包括文献基础、药学基础、药效学基础、安全性研究基础和既往临床研究基础等。

关键词: 中药新药; 临床试验; 背景资料; 试验方案

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)05-0448-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.05.017

Brief analysis on preliminary work foundation for clinical trials of new Chinese materia medicaNI Tian-qing¹, LI Hai-hong², ZHONG Cheng-liang¹, HU Si-yuan¹

1. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Corporation Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: According to the *Management Method of Drug Registration*, before the new drugs are used in clinical trials, non clinical studies are set as background information. Clinical trial as an important part of drug research has the decisive significance, and its research results could ultimately determine whether a drug would be approved in the clinical application, and its clinical use. The quality of clinical trial design was directly related to the success or failure of the test. This article briefly analyzed the work based on clinical trials of traditional Chinese medicine scheme and problems, including literature and pharmaceutical basis, pharmacodynamics, safety research foundation, and previous clinical research foundation.

Key words: new drug of traditional Chinese medicine; clinical trials; background information; test program

临床试验是指任何在人体(病人或健康志愿者)进行药品的系统性研究, 以证实或揭示试验药物的作用、不良反应和(或)试验药物的吸收、分布、代谢和排泄, 目的是确定试验用药品的疗效与安全性。临床试验方案是指导参与临床试验所有研究者如何启动和实施药品临床试验的研究计划书, 其优劣直接关系到临床试验能否达到预期目标。遵照《药物临床试验质量管理规范》(GCP)的要求^[1], 临床试验方案中, 应概括地介绍被试药品及其相关的研究工作结果, 即所谓“临床试验背景”。其详细内容,

应列入该品种的《临床研究者手册》之中。具体内容应包括 SFDA《新药临床研究批件》信息、立题目的与依据、药品的功能主治、既往临床研究资料, 以及药学、药效学及毒性试验等非临床研究结果等。所有这些, 都对临床试验方案设计具有指导意义。

药品注册申请包括新药申请、已有国家药品标准的申请、进口药品申请, 以及补充申请。其中新药申请是指未曾在中国境内上市销售药品的注册申请, 已上市药品改变剂型、改变给药途径的按照新药管理。药品注册的境内申请人应当是在中国境内

收稿日期: 2014-07-12

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项“儿科中药新药临床评价研究技术平台规范化建设”(2011ZX09302-006-03)

作者简介: 倪天庆(1978—), 男, 副主任药师, 研究方向为中药新药的研究与评价。Tel: (022)27432718 E-mail: ntq009@163.com

*通信作者 胡思源, 男, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为儿科中药新药的评价研究。E-mail: HSY008@163.com

合法登记并能独立承担民事责任的机构, 境外申请人应当是境外合法制药厂。《药品注册管理办法》^[2]附件1《中药、天然药物注册分类及申报资料要求》中, 明确了中药、天然药物的定义, 即中药是指在我国传统医药理论指导下使用的药用物质及其制剂, 天然药物是指在现代医药理论指导下使用的天然药用物质及其制剂。并指出, 中药、天然药的注册分类分为9类, 其中, 注册分类1~6类的品种为新药, 注册分类7、8类按新药申请程序申报, 不按新药程序办证, 只有靶向制剂、缓释制剂、控制制剂3种剂型给新药证书。

临床研究作为药物研究中具有决定性意义的一个重要环节, 其研究结果最终决定一个药品能否被批准运用于临床, 及其在临床上如何使用。临床试验方案设计的优劣, 直接关系到试验的成败。一个好的临床试验方案, 必须借助扎实的前期基础工作, 包括文献基础、药学基础、药效学基础、安全性研究基础和既往临床研究基础等。

1 文献基础

对于临床医生和科研工作者来说, 医药文献是获取新进展或已有工作基础来指导临床或其他研究工作的重要手段。在进行临床方案试验设计前, 应注重收集与同类产品有效性、安全性等方面的信息, 中药新药第5类应注意收集已知各有效成份的研究报道, 中药新药第6类应注意收集不同剂型、同一基础方的应用情况, 及相关药味或所添加化学物质的药理毒理作用。还应结合药物功能主治, 对所选病证进行文献查阅修正, 对制定纳排标准、试验方法等实施细则也有重要的参考价值。对在试验过程中产生的数据、观察到的现象, 仍需通过查找文献与相关数据、现象相比较, 从而辨别真伪, 做出正确的评价。可见, 研究者检索出的文献数量与质量, 直接影响着临床试验方案的设计与评价。

2 药学基础

新药的药学基础是临床研究者最先接触到的资料。药物的剂型、给药途径、剂量规格是方案设计中需要考虑的内容, 如剂型不同, 药物的释放方式与速度不同; 给药途径不同, 药物的吸收速度、起效时间会有差异。为了保证临床试验质量, 试验所用样品一般应采用生产规模的样品, 对于有效成分或有效部位制成的制剂, 可采用中试或中试以上规模的样品, 应符合GMP要求并有相应的检测报告。临床给药剂量的设定, 应结合产品的规格, 使其具

有临床可操作性。

在临床试验期间也应考察药物剂型、规格的适用性, 若需更改, 可进行药品补充申请。另外, 当临床试验出现假性结果或不良反应时, 应从药学基础开始分析、查找原因, 如生产与试验样品所用药材质量有无改变, 制备工艺的合理性, 辅料的影响, 剂型选择是否适宜, 是否已完成相应的质控研究^[3]等。因此, 研究者应对受试品的药学基础有一定了解。

中药、天然药制剂的药学研究, 包括原料的前处理、剂型选择、制备工艺研究、制剂研究、中试研究、质量研究及质量标准的制订、稳定性研究等方面。

3 药效学基础

药效学及临床试验研究, 是新药有效性评价不可分割的两个重要组成部分。前者是后者的基础, 后者是前者的继续与最后判定, 两者相辅相成。复方中药新药大多来自临床, 已有其目标适应症、用药剂量等方面的可借鉴经验, 但在经过现代方法提取加工后, 药理作用可能会发生改变, 这就需要在临床方案设计时, 考虑药效学试验结果, 对适应症、观察指标、用药剂量、疗程等技术性问题做出必要的调整。对于有效成分或部位的中药新药, 更应结合药效学试验结果, 作为初步适应症及用药剂量设定的依据。临床研究中可采用探索性临床试验, 对干预的效应指标与适应证候的属性等进行研究。

临床试验设计时, 应重点关注与功能主治有关的主要药效学试验资料及文献资料, 药效学研究所提示的药物特点, 如药理作用的强弱和范围、作用部位和机制等, 是临床研究方案设计的主要依据。还应注意药效学试验所采用的是在体还是离体试验, 选用的是成品制剂还是提取物, 采取的是预防性给药还是治疗性给药, 这些对于药物的临床定位、用药方法的选择等都具有重要的借鉴价值。

4 安全性试验基础

非临床安全性是决定药物能否进入临床试验研究的重要条件。研究者应注重动物试验所提示的毒性作用及靶器官, 辨析对临床试验中不良反应发生的预测价值(一致性)。其研究结果应合理地体现在临床方案中, 对于临床适应症的确定、用药人群的选择、安全性检测指标、监测时机、防治措施、给药方案的制定等有重要指导意义。同时还应关注无法在人体试验中获得的动物试验结果, 为制定药品说明书提供信息。安全性试验主要包括动物的急性

毒性、长期毒性、特殊毒性、其他毒性及一般药理等内容。

对受试物引起的毒性反应,应结合药效学试验结果和拟临床适应症,判断有效性与毒性反应的关系,注意提示临床研究应注意的问题。如药物肝肾毒性评价将提示临床试验阶段是否应对药物的肝肾毒性进行重点监测,也可在某种程度上作为儿童慎用、禁用、剂量酌减的依据。对于药物毒性作用的靶器官,在临床研究考虑禁忌证时应作为重要参考,对该器官原来已有病或功能不全者一般应列为禁忌,以免该器官受到进一步损害^[4]。

此外,还有一般药理学研究^[5],这里所指的一般药理学研究,仅限于安全药理学研究内容。安全药理学研究是指受试物在治疗范围或治疗范围以上剂量时,潜在的不期望出现的对生理功能的不良影响的研究,即观察受试物对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统的影响。

5 临床基础

中药、天然药,特别是第6类新药往往具有临床应用的背景,因此,了解其既往临床应用以及临床预试验情况,对于明确药品的临床定位,更好地完成临床试验方案某些具体环节设计,均具有重要意义。如来源于院内制剂及科研品种的新药,通常都有一定的临床研究基础,深入分析挖掘相关数据,将为临床试验方案的设计与实施提供很多帮助^[6]。

其次,前期临床研究取得的结果也是后期临床研究的基础与依据,如I期临床研究结果,可为II期临床剂量探索提供支撑,以及为后期临床试验不良反应的观察提供关注点^[7]。此外,新药临床研究开展之前,都需要取得患者的知情同意。在伦理审查之前,也应该参考以往的临床研究基础^[8],尤其对于儿童这个特殊群体,更应该仔细阅读前期临床研究的基础资料,根据适应症和实验内容设计知情同意书^[9]。

6 结语

对于药物临床试验设计者、研究者和相关执行

者而言,充分掌握试验药物的背景资料具有十分重要的意义,如根据药效学、毒理学等试验结果,可以明确药物全剂量、中毒剂量、毒性靶器官及毒性反应可逆程度,分析药效学有效剂量与毒理学安全剂量的关系,以及与临床拟用剂量的倍数关系,判断安全范围,提示临床可能的不良反应和应关注的监测指标。只有充分掌握这些背景资料,才能设计出科学可行的临床研究方案,客观合理地分析试验中出现的各种现象,更好地保障受试者的安全,进而保证临床研究顺利进行。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2003-08-06) [2014-05-20]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2007-07-10) [2014-05-20]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [3] 马双成, 戴忠, 丁丽霞. 中药质量标准的研究进展 [J]. 中国药房, 2006, 9(1): 29-32.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2005-03-01) [2014-05-20]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=1498>.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中药、天然药物一般药理学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2005-03-01) [2014-05-20]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=2091>.
- [6] 中国庆. 医院皮肤外用制剂的临床优势与未来趋向浅析 [J]. 药学与临床研究, 2011, 19(1): 10-12.
- [7] 倪天庆, 胡思源, 贾景蕴, 等. 冬青通脉胶囊 I 期临床人体耐受性研究 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(2): 145-148.
- [8] 张金钟. 中医药伦理审查当重视临床基础 [J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(5): 503.
- [9] 贾景蕴, 胡思源, 马融, 等. 儿童参加临床试验知情同意书的设计与操作 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(2): 163-164.