

• 临床评价 •

儿科中成药的临床有效性探索

胡思源¹, 钟成梁¹, 杨娜², 李梅芳¹

1. 天津中医药大学第一附属医院 药物临床试验机构, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: 儿科中成药的临床有效性探索主要在新药的Ⅱ期临床试验中执行。由于历史原因, 目前已经上市的儿科中成药品种大多未进行过临床试验, 其上市后临床再评价一般也可将有效性探索作为研究目的。阐述了儿科中成药有效性探索的内容, 尤其是量效关系探索的设计与统计方法, 同时总结了儿科中成药有效性探索的特点并提出可行性建议。

关键词: 儿科中成药; 临床试验; 有效性探索

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2015)01-0071-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.01.014

Study on clinical efficacy of Chinese patent medicine used in children

HU Si-yuan¹, ZHONG Cheng-liang¹, YANG Na², LI Mei-fang¹

1. Institution for Drug Clinical Trial, the First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The study on the clinical efficacy of Chinese patent medicine (CPM) used in children is usually carried out in Phase II clinical trials. For historical reasons, the majority of the marketed products used in children has not been tested in clinical trials, then re-evaluation of the effectiveness of the products also aims at the clinical efficacy study. This article proposes the content of the clinical efficacy study of CPM used in children, especially the design and statistical methods of the study on dosage and function association. The author summarizes the characteristics of the clinical efficacy study of CPM used in children and makes some suggestions.

Key words: Chinese patent medicine used in children; clinical trials; efficacy study

儿科中成药包括成人儿童共用中成药和儿童专用中成药两类, 多为中药复方制剂(第6类中药新药)。中医儿科自唐宋时代起即为独立的临床分科, 自古以来, 中药饮片及制剂一直广泛地直接应用于儿童人群^[1]。在我国, 适用于小儿特有疾病或高发疾病的儿童专用中成药, 其新药临床试验一般不首先经历成人, 而是在临床经验、前期研究的基础上, 直接将儿童作为受试者, 进行探索性临床试验。对于成人儿童共用中成药, 则按照“先成人后儿童”的原则, 一般先选择成人做探索性试验, 以后再外推到儿童。由于历史原因, 目前已经上市的儿科中成药大多未进行过临床试验^[2], 其上市后临床再评

价一般也可将有效性探索作为研究的首要目的。

1 中药临床有效性探索的内容

儿科中成药的临床有效性探索, 主要在新药的Ⅱ期临床试验中执行。和成人中药一样, 儿科专用中成药的临床有效性探索主要是量效关系探索, 也包括适用人群探索、用药方式探索以及疗程探索等。其中, 量效关系探索主要是研究在一定范围内药物的效应与用药剂量或血药浓度之间的关系, 最终确定合理的初始剂量、同时按患者的特殊要求调整剂量及确定最大剂量^[3], 即超过此剂量不增加疗效, 甚至会带来不能容许的副作用。量效关系研究可得出个体量效和/或群体平均量效关系结论, 既能为确

收稿日期: 2014-11-28

基金项目: 国家科技重大专项十二五“重大新药创制”课题(2011ZX09302-006-03)

作者简介: 胡思源, 男, 教授、博士生导师、主任医师, 研究方向为中药新药临床评价。Tel: (022)27986262 E-mail: husiyuan1963@sina.com

证性临床试验确定合理的给药剂量和给药方案,又能为注册管理部门作出科学判断提供依据,同时也是药品说明书的主要内容之一。适用人群探索主要是指所适用的疾病或证候人群的探索;用药方式探索是指用药次数、间隔的探索,对于大多缺乏药动学参数的中药适用;疗程探索是根据研究目的和适应症特点,探索中成药对于特定目标的最佳治疗时间。

中药的有效性探索贯穿于新药 I~IV 期临床试验。I 期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验,目的是观察人体对于新药的耐受程度和药动学,为制定给药方案提供依据。II 期临床试验是治疗作用初步评价阶段,目的是探索药物对目标适应症的治疗作用 and 安全性,也包括为 III 期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。III 期临床试验是治疗作用确证阶段,目的是进一步验证药物对目标适应症的治疗作用 and 安全性,评价利益与风险关系,其中对次要研究目的和指标的评价则具有探索性质。IV 期临床试验是新药上市后应用研究阶段,目的是考察在广泛使用条件下的药物疗效和不良反应,评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等,其中对特殊人群的有效性评价属于探索性研究范畴^[4-5]。

2 量效关系的研究方法

在量效关系的研究方法中,难点在于量效关系的设计和统计方法。

2.1 常见的量效关系研究设计

量效关系研究主要在 II 期临床试验中进行。其设计方法有选择性可变剂量滴定、固化可变剂量滴定、平行量效研究、交叉量效研究及自适应设计等。根据多剂量研究的目的,也可以选择相应的设计方法。

2.1.1 选择性可变剂量滴定^[6-8] 按照方案规定的剂量滴定原则,受试者接受的剂量逐渐增加,直至出现规定的目标效应。该方法适用于药物有效剂量范围相对宽、起效快,且适应症病情可逆转的事件,主要应用于 II a 阶段设计。

2.1.2 固化可变剂量滴定^[6,8] 方案中预先设计不同剂量及加量时间,每位受试者按照预定的滴定顺序逐渐上调剂量,并达到目标效应后中止试验。该方法同样应用于 II a 阶段设计。

2.1.3 平行量效研究^[6,8] 受试者被随机分配至几个固定的剂量组,以观察不同剂量的有效性和安全性。该方法设计简单、应用广泛(II b 期/II 期阶段),但需较大样本量。

2.1.4 交叉量效研究^[8-10] 受试者在不同阶段接受不同处理的设计方法,不仅能估计群体平均量效关系,还可估计个体量效关系。目前该方法面临较多问题,如试验过程中需设立洗脱期,可能会导致病例脱落太多而影响试验结果;延滞效应无法判断等问题。

2.1.5 自适应设计^[11] 根据实际情况进行期中分析或多阶段设计,而不破坏试验的整体性。此方法是一种新的设计理念和方法,避免了传统设计中设置的剂量均过高或过低时,无法真实地探索量效关系,导致不良反应发生率增加或试验失败。结合中药临床前研究薄弱等特点,该方法更适用于中药量效关系探索的设计。

2.2 量效关系研究的统计方法

平行组设计在剂量探索试验设计中应用广泛,统计方法也较成熟。在平行组设计的基础上,当结果变量为定量指标时,主要运用的统计方法有多重比较(multiple comparisons, MCP)、模型方法(modeling approach, MOD)和多重比较与模型方法结合(MCP-MOD)等^[12]。

2.2.1 多重比较 在量效关系研究中,可通过多重比较确定最小有效剂量(MED),主要方法有 Dunnett 法^[13]、多重逐步比较法^[13-14]。Dunnett 法适用于 K-1 剂量组与一个对照组间效应差别的多重比较,通过比较每一个剂量组与对照组间效应差值可信区间的下限和有临床意义的非负界值来确定最小有效剂量。此方法需要校正检验水准。多重逐步比较法适用于 K-1 剂量组与一个对照组间效应差别的比较,与 Dunnett 法不同之处在于本方法不需要进行校正。把多重比较分割为逐步递减的多个假设检验,接受任何一个无效假设时,该过程即终止。

2.2.2 模型方法 模型方法的基本思想是视剂量做为连续的定量变量,根据预先指定的参数模型,构建剂量与临床效应间的函数关系。构建的模型用于检验是否存在量效关系,以估计达到目标效应的剂量。该法适用于反应变量为严格单调分布的资料。

2.2.3 多重比较与模型的结合应用 根据临床前研究确定的、所有可能的量效关系模型,构建量效关系模型集。针对每一个模型计算最佳对比系数(optimum contrast coefficients, OCC),从而得到该模型的最佳对比检验。有统计学意义的检验结果可作为确定量效关系存在的证据。

3 儿科中成药有效性探索的特点

儿科中成药多为复方制剂,研究基础以临床经验、小样本临床观察以及临床前药效学研究、毒性试验为主,缺乏有效性剂量爬坡探索和药动学研究,药物的量效曲线形态(S型和倒U型曲线)、最小有效剂量、最大有效剂量及有效剂量范围也不明确。主要有需要临床探索的内容多、难以建立完整的量效关系曲线并准确估计剂量两大特点。

3.1 需要临床探索的内容多

目前,儿科中药新药的基本研发模式为“病+证”,大多数中成药的研究基础相对薄弱,需要临床探索的药物作用特点较多。对于儿童专用中成药(多为第6类复方制剂),其立题思路保持和突出了中医药特色,一般有明确的适应疾病和证候,可以进行剂量探索,必要时增加适应病种、疗程、给药次数的探索。对于成人儿童共用中成药的第1、5类中药新药,可以按照化学药的研发模式,先在成人进行剂量探索、证候探索等。

3.2 难以建立完整的量效关系曲线并准确估计剂量

中成药,特别是复方制剂,大多具有成分复杂、作用多靶点、药理活性相对较低以及缺乏基础研究等特点,根据临床经验确定的剂量较大,且有效剂量范围较小,不利于多剂量组递增设计。中药的疗效作用多针对疾病,这导致量效关系研究方法受到限制,如剂量滴定、交叉量效的研究方法适用于降压、止痛、平喘等速效对症治疗药物的试验设计,而不适用于卒中、抑郁症、肿瘤等针对疾病的药物。平行量效的研究方法普遍适用于对症、对病的药物研究。在研究中设计3~4个剂量组则难以建立完整的量效曲线,无法准确估计最小、最大有效剂量及其范围。如设计可能建立完整量效曲线的6~7个剂量组,实现量效曲线拟合,不仅剂量设置和临床操作困难,而且受到伦理学的限制。

4 结语

目前情况下,儿科专用中成药的临床有效性探索主要是量效关系探索,也包括适用人群探索、用药方式探索以及疗程探索等,主要有需要临床探索的内容多、难以建立完整的量效关系曲线并准确估计剂量两大特点。

由于儿科中成药一般按年龄段使用不同的剂量,若各年龄段分别进行临床有效性探索,则数倍地增加了样本量,临床操作困难,研发成本增加,现阶段在国内的可行性差。目前可行的方法是采用

疾病高发的小儿年龄段进行探索性研究,再将有效剂量外推到其他年龄段。如本机构进行的一项儿科中成药的IIa期探索性临床研究,即选择小儿咳嗽变异哮喘的高发年龄段(5~7岁)进行剂量探索性研究。无论中药新药,抑或上市品种,其临床有效性探索设计均应重视前期研究基础,包括临床经验、前期临床研究、动物药效学试验等,尽量做到有的放矢。

参考文献

- [1] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 2.
- [2] 曾力楠, 张伶俐. 儿科药物临床试验的发展历史及研究现状 [J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(2): 4-7.
- [3] 杨进波. 创新性药物临床试验剂量和给药方案的探索和确定 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(8): 841-846.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2007-07-10) [2014-10-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [5] 马融, 胡思源. 儿科疾病中医临床研究技术要点 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 11-12.
- [6] 郑青山, 孙瑞元. 新药临床研究的可变剂量设计 [J]. 中药临床药理学与治疗学, 2005, 10(4): 479-480.
- [7] European Medicines Agency. ICH E8 General considerations for clinical trials [OB/OL]. (1998-05-01) [2014-10-01]. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/029195en.pdf>.
- [8] European Medicines Agency. ICH E4 Dose response information to support drug registration [OB/OL]. (1994-11-01) [2014-10-01]. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/037895enpdf>.
- [9] 苏炳华, 何清波, 姚晨. 新药临床试验设计分析新进展 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2000: 30-39.
- [10] 金丕焕, 邓伟. 临床试验 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2004: 93-98.
- [11] Chow S C, Chang M. *Adaptive design method in clinical trials* [M]. United States of America Chapman & Hall/CRC, 2007: 89-105.
- [12] 张春茂, 夏结来, 王素珍, 等. 新药临床试验量效关系研究的设计与分析方法评价 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(20): 1930-1934.
- [13] Bretz F, Hsu I, Pinheiro J, et al. Dose finding—a challenge in statistics [J]. *Biom J*, 2005, 61(3): 738-748.
- [14] Klingenberg B. Proof of concept and dose estimation with binary responses under model uncertainty [J]. *Stat Med*, 2008, 28(2): 274-292.