

【综述】

证候类中药新药开发的机遇与挑战

梁小娜^{1, 2#}, 徐旭^{2, 3, 5#}, 田成旺^{2, 4, 5*}, 侯文彬^{2, 4, 5*}

1. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193

2. 天津药物研究院中药研发中心, 天津 300193

3. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

4. 中药现代制剂与质量控制国家地方联合工程实验室, 天津 300193

5. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300193

摘要: 2018年11月6日, 国家药监局发布《证候类中药新药临床研究技术指导原则》, 阐明了证候类中药新药的处方来源、基本要求、临床定位、证候诊断、基础研究思路及试验设计、有效性及安全性评价、试验质量控制与数据管理、说明书撰写原则等。以《证候类中药新药临床研究技术指导原则》为主线, 通过梳理相关政策法规, 探讨“证候类中药新药”开发的机遇和可能遇到的困难, 为“中医临床验方”及不在《古代经典名方目录》中的“传统经方”按照“证候类中药新药”开发提供实施路径参考。

关键词: 证候类中药; 中药新药; 临床研究; 技术指导原则

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 03-0559-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.035

Opportunities and challenges in the development of new drugs for syndromes of Chinese medicine

LIANG Xiaona^{1,2}, XU Xu^{2,3,5}, TIAN Chengwang^{2,4,5}, HOU Wenbin^{2,4,5}

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

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin 300193, China

4. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and quality control Technology of TCM, Tianjin 300193, China

5. Tianjin Key Laboratory of Quality Markers for Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The State Food and Drug Administration issued the "Guiding Principles for Clinical Research of New Drugs for Syndromes of Traditional Chinese Medicine" On November 6, 2018, which clarified the prescription source, basic requirements, clinical orientation, syndrome diagnosis, basic research ideas of new Chinese medicines for syndromes. Test design, effectiveness and safety evaluation, test quality control and data management, manual writing principles, etc. This article takes the "Guidelines for Clinical Research of New Drugs for Syndrome Chinese Medicine" as the main line, combined with relevant policies and regulations to explore the opportunities and possible difficulties in the development of "New Drugs for Syndrome Chinese Medicine", which is

收稿日期: 2019-01-08

基金项目: 山东省科技支撑项目“中医经典名方的二次开发”(项目编号2016CYJS08A01-9); 天津市科技支撑计划项目“治疗2型糖尿病中药复方新药千金连黄片的临床前研究”(项目编号16YFZCSY00620); 天津市科技支撑计划项目“治疗小儿急性咽喉炎中医经方新药小儿升麻合剂的临床前研究”(项目编号17YFZCSY00750)

#第一作者: 梁小娜(1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新药发现和质量研究。Tel: 15822735600 E-mail: misscatliang@163.com

徐旭(1976—), 男, 副研究员, 研究方向为中药新药发现和药理研究。Tel: (022)23006846 E-mail: xux@tjipr.com

***通信作者:** 田成旺, 研究员, 研究方向为中药新药和经典名方开发。E-mail: tiancw@tjipr.com

侯文彬, 研究员, 研究方向为中药新药研发和质量研究。E-mail: houwb@tjipr.com

the implementation path reference for "Chinese medicine clinical prescription" and the "traditional prescriptions" not in the Ancient Classics Catalogue in accordance with the development of the "New Drugs for Syndrome Chinese Medicine".

Key words: syndrome Chinese medicine; new drugs for traditional chinese medicine; clinical research; technical guidelines

2016年12月25日《中华人民共和国中医药法》公布,指出中医药事业是我国医药卫生事业的重要组成部分,国家大力发展中医药事业,充分发挥中医药在我国医药卫生事业中的作用,鼓励和支持中药新药的研制和生产^[1]。继2018年4月13日国家中医药管理局发布《古代经典名方目录(第一批)》^[2]的通知后,11月6日,国家药品监督管理局发布《证候类中药新药临床研究技术指导原则》(简称《指导原则》)为证候类中药新药临床试验开展有效性、安全性评价提供基础性指导^[3]。与之前以“疾病”为核心的临床评价方法不同,《指导原则》提供了“证候”评价的具体思路和方法,回归到中医药辨“证”论治的治疗特色,为临床验方的开发及不在《古代经典名方目录》中的传统经方的开发提供了具体实施路径。中药新药开发迎来前所未有的机遇,但同时也面临实现这一路径的许多困难和挑战。

1 机遇

1.1 中药新药开发的现状

我国自1993年实施药品专利保护以来,在新药研发上取得了重大成果。然而,中药新药上市数量近几年来持续低迷。根据原国家食品药品监督管理局总局发布的《2017年度药品审评报告》^[4],批准上市的394个药品中,中药仅有2个,一个是中药新药,一个是中药仿制药。从前5年的药品审评报告发现,中药新药上市量呈现快速递减趋势,2012—2016年,批准上市的中药新药分别为21、15、11、7、2个,远远低于化学新药,形势非常尴尬。许多中药开发的从业人员表示,新药审评标准与中药特点不符,使中药新药在临床评价过程中遭遇瓶颈^[5]。

1.2 《指导原则》带来的机遇

2008年,原国家食品药品监督管理局颁发了《关于印发中药注册管理补充规定的通知》^[6],对经典名方和证候类复方制剂的研制做出原则规定。《通知》的出台,旨在对中药复方制剂的审批实施分类管理,宏扬中医药特色,提高中药复方制剂研制水平和在国人健康保健方面的贡献率。但实际操作时,就会发现从研制到审批客观存在多个无法回避的理论问题,如证候、病、症状和证的关系,中医证候的诊断、疗效评价等方面存在较多分歧^[7]。主要瓶颈在于建立自主、独特的临床评价标准。近期

颁布实施的《指导原则》指出了可行的实施路径,鼓励研制者根据品种特点努力寻找和发现适合的临床研究路径,更有利于反映中药的特点。

1.3 《指导原则》带来的变化

1.3.1 强调临床来源的重要性 中药的临床应用是基于中医理论的指导,离不开中医师对证候的鉴别、诊断。《指导原则》第一部分指出证候类中药的处方应该是来源于临床的,即临床积累的病例、病案、总结报告等等^[3]。提示在研究中药复方的时候,不能只是简单地从文献中寻找材料,发掘素材,一定要来源于临床,回归中药使用、中药发现的本质路径。传统的文献检索应该建立在大数据分析方法基础上,以较多文献证明临床确有较好的应用基础;一手的临床医生应用中药处方治疗疾病的案例统计比传统文献检索更加可靠、更加重要,掌握第一手的临床资料将成为证候类中药新药开发成功的关键。未来临床中医师成为证候类中药开发的项目负责人(PI)进程将会大大加快。

1.3.2 研究思路的变化 2008年颁布的《中药注册管理补充规定》对“证候类中药复方制剂”和“病”“症”进行明确定义,其中第八条指出“主治为证候的中药复方制剂,是指在中医药理论指导下,用于治疗中医证候的中药复方制剂,包括治疗中医学的病或症状的中药复方制剂”,第九条:“主治为病证结合的中药复方制剂中的‘病’是指现代医学的疾病,‘症’是指中医的证候,其功能用中医专业术语表述、主治以现代医学疾病与中医证候相结合的方式表述”^[6]。

根据上述的“病”“症”分类,《指导原则》提出3种研究的思路。第一种是单纯中医证候研究,选择符合某个中医证候诊断标准的适应人群进行研究,观察药物对该中医证候所涉及的症状、体征以及相关指标的改善情况^[3]。这类研究,以虚证的证候研究为例,如孙思邈在《千金方》中首先指出:“心劳病者,补脾气以益之,脾王则感于心,脾为心子,补脾益心……肾劳病者,补肝气以益之,肝王则感于肾,肝为肾子,补肝益肾”。具体地讲,就是心虚补脾,肝虚补心,脾虚补肺,肺虚补肾,肾虚补肝^[8],这类复方的研究,往往中医证候与现代疾病联系并不紧密,近年来,基本没有批准上市的。依据《指导原

则》采用单纯中医证候研究比较合适,主要观察其症状、体征及相关指标。第二种是中医病证研究,在符合某一中医疾病诊断标准的基础上,选取该病的某一证候进行研究,观察药物对该证候所涉及的症状、体征以及相关指标的改善情况^[3]。例如感冒属于中医疾病,从中医角度分析感冒的证候可能是风寒、风热、暑湿、气虚等,需要在感冒这一中医疾病的基础上,结合具体某个证候进行研究,观察这个证候的相关指标。近年来的中药开发主要是以这个思路去研究,即病症结合的研究思路。第三种是证病结合研究,在中医“异病同治”“以证统病”诊治思维模式的指导下,基于不同疾病发生发展过程中的某个阶段出现有相同病机特点、相似证候要素的,可以在同一证候下选择至少3个不同西医疾病来进行研究,突出以证候为中心的设计理念,观察药物对中医证候疗效以及西医疾病的疗效^[3]。例如经典名方桂枝茯苓丸,具有活血、化瘀、消癥之功效,“血瘀”是证候要素,痛经、子宫肌瘤、子宫内膜异位症、盆腔炎、附件炎、卵巢囊肿、前列腺增生等^[9]等属“血瘀”证候下的不同西医疾病。以证候为中心进行临床设计将大大减少临床试验的工作量。

1.3.3 疗效评价变化 《药物临床试验的一般考虑指导原则》^[10]指出研究指标中主要终点应反映主要的临床效果,应根据研究的主要目的选择。由于以往以“疾病”为核心,因此主要指标多采用西医指标,或西医指标加中医综合评分双指标。《指导原则》丰富了证候疗效评价的指标,将证候疗效评价指标分为五大类:(1)以改善目标症状或体征为目的者,应以目标症状或体征消失率/复常率,或临床控制率为疗效评价指标,但同时应注意观察目标症状或体征痊愈时间和/或起效时间的评价;(2)建议引入患者报告结局指标,将患者“自评”与医生“他评”相结合;(3)鼓励采用能够反映证候疗效的客观应答指标进行评价。证候疗效的客观指标,包括现代医学中的理化指标、生物标志物等。临床试验期间需观察评估中医证候疗效的起效时间、缓解时间或消失时间;(4)基于生存质量或生活能力、适应能力改善等方面的考虑,推荐采用公认具有普适性或特异性的生存质量或生活能力、适应能力等量表进行疗效评价,也可采用基于科学原则所开发的中医证候疗效评价工具进行疗效评价;(5)鼓励采用反映疾病的结局指标或替代指标进行疗效评价^[3]。疗效指标的选择体现了中医临床治疗的特点,使中药的研究摆脱西药指标的束缚,同时也积极推动新

技术手段的应用,使指标更加客观化、标准化,利于中医药建立自身的临床标准,利于国际化。

2 面临的困难及挑战

2.1 信息采集

证候类中药新药的信息采集困难较大,主要是由于症候判断的主观因素非常大,每个医师的判断标准也有区别,比如脉诊、舌诊等。一些中医诊疗的现代仪器已经出现,并在局部地区试用,如脉诊仪、舌诊仪等,但准确性尚未满足需求。如脉诊仪诊断的准确性与手放的位置和施加的压力关系非常大^[11];光线的明暗和判断时关注的特征(舌色、舌形、苔质等)也会影响舌诊仪的诊断^[12]。尽管“诊断标准”提到标准作业程序 SOP (standard operating procedure, SOP),但目前还未有公认的仪器和诊断标准,因而诊断信息的采集标准化是一大难题。

2.2 有效性主要指标选择

中药有效性的主要指标判断比西药更为复杂。在西药的研究中,主要指标基本是固定的,例如低血压或高血压的指标是测量血压,冠心病的指标是心电图、运动平板等。但中药新药如果将症候作为主要指标,或者主要指标之一,那么与证候相关的症状、体征等公认指标如何确定,也是实践中的一大难题,也可能出现仁者见仁智者见智的情况。而且与证候相关的症状、体征一般是多个,如果分开统计的话临床样本量会大大增加;整合成中医证候综合评分比较合适,但是目前形成共识的中医证候综合评分量表还远远不够,需要加快相关研究。

2.3 对照药选择

目前,许多已上市的中成药由于历史原因未进行过正式的系统的临床试验研究,其有效性是存疑的。因此,《指导原则》指出临床研究中对照药首选安慰剂^[3]。该做法符合科学性的要求,但采用安慰剂,即不对病人进行积极治疗,很难满足临床伦理的要求。采用近年来新批的中药新药作为对照药是较好的选择,由于科学的进步和管理的规范,近年来新批的中药新药一般经过系统的临床试验,有效性比较可靠。西药是否可以作为对照药,伦理上是可行的,但从研究的科学性、合理性来看,不建议选西药,主要原因是西药没有证候针对性,也就没有了比较的针对性。

3 需要关注的问题

3.1 临床前研究

3.1.1 临床前安全性的研究 证候类中药新药的临床前安全性研究是必不可少的,无论生产工艺、

用法用量是否与既往临床应用基本一致,都应提供非临床安全性试验资料^[6],保障药物安全是重中之重。

3.1.2 临床前有效性研究 证候类中药新药的前期人用数据在证据等级上要优先于单纯的动物实验。因此,《补充规定》指出主治为证候的中药复方制剂和主治为病证结合的中药复方制剂,具有充分的临床应用资料支持,且生产工艺、用法用量与既往临床应用基本一致的,可仅提供非临床安全性试验资料,即不用提供药效学试验资料。当生产工艺、用法用量与既往临床应用不一致时才需提供药效学研究资料。药效学研究应采用中医证候的动物模型进行;如缺乏成熟的中医证候动物模型,鼓励进行与药物功能主治相关的主要药效学试验^[6]。临床前有效性研究的两大主要挑战是多数中医证候没有相对应的动物模型,以及现有动物证候模型多数未得到普遍的认同。对于这两大难题,一方面要加强对动物证候模型的研究;另一方面,应尽可能在生产工艺、用法用量与既往临床应用保持基本一致以免临床前药效学研究。

3.2 临床试验

证候中药开发前的临床应用基础对于后期正式临床试验帮助很大。对于主治为证候的中药复方制剂和主治为病证结合的中药复方制剂,《补充规定》指出具有充分的临床应用资料支持,且生产工艺、用法用量与既往临床应用基本一致的,临床研究可直接进行Ⅲ期临床试验,即免除Ⅰ、Ⅱ期临床试验;生产工艺、用法用量与既往临床应用不一致的,临床研究应当进行Ⅱ、Ⅲ期临床试验,即只免除Ⅰ期临床试验^[6]。当处方中含有毒性药材或无法定标准的原料,或非临床安全性试验结果出现明显毒性反应等有临床安全性担忧的中药注册申请,应当进行Ⅰ期临床试验^[6]。

4 展望

《证候类中药新药临床研究技术指导原则》颁

布有利于建立中医药特色的临床评价体系,有利于中药新药的开发与发展,有利于中医药向世界的传播。机遇与挑战并存,其中还有许多细节需要广大医药工作者在实践中不断完善,从而形成相应的中药国际化标准,使我国中药产品更广泛地获得世界认可,更好地为人类造福。

参考文献

- [1] 中华人民共和国中医药法[S]. 2016.
- [2] 古代经典名方目录(第一批)[S]. 2018.
- [3] 证候类中药新药临床研究技术指导原则[S]. 2018-11-06.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 2017年度药品审评报告[EB/OL]. (2018-03-22)[2018-12-16]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1595724913497838686&wfr=spider&for=pc>.
- [5] 段思琦. 我国中药新药上市数量持续低迷[N/OL]. 经济参考报, (2018-08-10)[2018-12-16]. https://finance.ifeng.com/a/20180810/16439781_0.shtml
- [6] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药注册管理补充规定的通知[EB/OL]. (2008-01-07)[2018-12-16]. <http://www.chinalawedu.com/falvfagui/fg22598/256023.shtml>.
- [7] 梁茂新, 范颖. 证候类中药新药研制亟待解决的若干理论问题[J]. 中医药信息, 2015, 32(5): 124-126.
- [8] 侍伟. 建国以来《千金要方》五脏证候总体的研究概况[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(3): 264-266.
- [9] 李吉灵. 升降散联合桂枝茯苓丸加味治疗良性前列腺增生症的疗效观察[J]. 中外女性健康研究, 2015(20): 191-191.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验的一般考虑指导原则[EB/OL]. (2017-01-18)[2018-12-16]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1557041770697179&wfr=spider&for=pc>.
- [11] 李甜, 刘雪梅, 刘媛, 等. 从脉诊仪谈中医脉诊客观化[J]. 河南中医, 2017, 37(1): 37-40.
- [12] 李丹溪, 关静, 李峰. 舌诊仪的发展及其在舌诊客观化研究中的应用现状[J]. 世界中医药, 2017, 12(2): 456-460.