

关于中药创新药物研究开发与评价的思考

□ 韩 玲* (国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038)

摘 要:从药物特点和《药品注册管理办法》等层面对中药创新药物的内涵进行了剖析,指出目前对中药创新药物的认识还是阶段性的,有待在发展中不断完善。根据当前中药新药的研究开发以及技术审评的状况,对研发方式进行了分析。结合对创新中药技术审评中所发现的问题,分析了目前中药创新药物研究开发过程中存在的七个方面的不足之处,根据中药自身的特点,提出了中药创新药物研究开发值得关注的问题。

关键词:中药创新药物 研究开发 药物评价

一、关于对中药创新药物的认识

1. 概念

何为“中药创新药物”,目前尚无统一的认识。有人认为新结构的有效成分、新的有效部位、新作用机制或作用靶点、新剂型、新发现的适应症或功能,具有临床明显治疗优势的药物治疗、无临床应用史或无中医理论指导组方的中药等等,均应属于中药创新药物的范畴。上述关于中药创新药物的概念部分是基于化学创新药物的概念而界定的,有的则是相对于传统中药的用药形式、组方或制剂而提出的。其概念和范围尚难以界定,目前的法规中也未予以明确。

2. 法规

目前对于“中药创新药物”的认识还是阶段性的。尽管法规中并未界定“新药”和“中药创新药物”的区

别,但从相关的要求已可以看出,对未知因素较多的不同注册分类的药物,其要求是不同的。如2005年开始实行的《药品注册管理办法》附件一及随后出台的相关《指导原则》中已明确规定,中药注册分类一的中药、天然药物即有效成分及其制剂,临床前应进行包括药效学、一般药理学、急性毒性、长期毒性、致畸致突变或致癌、药代动力学等系统的药理毒理研究,其中急性毒性和长期毒性均要求进行两种动物或两种给药途径的试验;要求达到有效部位要求的中药新药所进行的实验项目也较传统中药复方制剂多而全。不难看出,其目的是为了创新药物的药效特点及毒副作用等具有更为全面和深刻的认识。

3. 研发现状

从目前中药新药研究与开发的现状看,主要有以下4种研发方式。

1. 沿用西方植物药研究开发的思路,将中药视为药用植物或天然产物,从中分离活性成分或活性部位,

收稿日期:2007-06-19

修回日期:2007-08-23

* 联系人:韩玲,教授,国家食品药品监督管理局药品审评中心审评室主任,主要从事中药药理毒理专业评价及综合评价, Tel:010-68588866-401, E-mail:hanling@sina.com。

经一系列研究与开发过程,发展为新药

目前按我国《药品注册管理办法》规定,该类新药归属于中药注册分类中的一类或五类,即有效成分、有效部位及其制剂。该类新药是采用现代提取、分离、纯化技术,从中药材或动植物中提取分离有效成分(单体化合物)或有效部位。这一新药发现与研究开发方式的典型成功例子是上世纪20年代麻黄素的发现及其成功开发,运用这种模式,先后发现了一系列国际知名的品牌药物,包括近年来在新药市场具有相当占有率的紫杉醇,以及由活性成分群构成的新药金纳多(银杏黄酮和银杏内酯),以及目前正在国内进行临床研究或已完成临床研究的许多中药有效成分或有效部位新药。因此,从新药研究与开发的角度看,这种研发思路无疑是一条成功的路子,但从中医学的角度来看,此类药物是否仍具有中药特色,如是否具有中药的某种功能主治,或针对何种证型更有效,这是需要进行深入的研究才能判断的。

2. 在中医药理论指导下,按照中医“辨证施治”的处方原则研发中药新药,归属于中药注册分类的6.1和6.2类的复方制剂

该类新药的特点是保持了中医药的特色,但由于受中药复方作用机理和物质基础不明的制约,使得该类新药存在缺乏能够反应中药特点的药效评价体系,难以进行可靠的质控,制剂相对落后,药效重现性较差等缺点,以及临床疗效评价有难度等等。此外,所研制的品种存在较普遍的低水平重复,科技含量不高,创新性不强的现象。

3. 试图发挥中药和化学药的药效优势,将中药和化学药组合使用,所研制的品种为中药复方或单味中药加化学药组成的中西复方

从研发理念来看,该类新药有其合理性,但从研发现状看,该类药物多数缺乏深入细致的研究,难以准确揭示化学药与中药或所含有效成分的相互作用的规律,不能清楚地说明复方中化学药和中药所发挥的作用以及二者的互补关系等。

4. 以中医理论和现代医学理论相结合的学术思想为指导的研发思路,运用现代化学和药理学等新技术与方法,试图发现或保留中药复方的活性物质或活

性成分群,使之既保持中药复方的作用特点,又能进行有效的质控,并制成新型制剂,即中药复方“二次开发”的思路

在中药创新药物研究领域这是一种新的研发思路和尝试,但依然受到中药复方作用机理和药效物质基础不明以及药效评价体系方面等限制。现有为数不多的该类新药虽然在质控、制剂等方面有了很大的进步,但距全面反应中药复方的药效特点还有相当的距离。相信随着中药现代研究的不断深入以及在中药作用原理和药效物质基础研究领域的突破,最终可望研制出既保持中药复方药效特色,又能进行可靠质控等符合国际通行新药标准规范的创新中药。

从以上我国中药创新研究与开发的现状看,存在多种研发思路与方法并存的特点。所研制的中药新品种均有其“创新”的一面,但也有诸多不足或有待提高的方面,创新的成分和程度是不同的。因此,中药创新的内涵是宽泛的,目前尚难以给“中药创新药物”下一个确切的定义,但笔者认为,任何方面的创新,只要有助于提高中药的疗效,有助于减低毒副作用,有助于提高质控的可靠程度,有助于改进制剂或剂型,都应予以鼓励和支持。

二、关于对中药创新药物研发和评价的思考

1. 基本认识

姑且不论当前对中药创新药物的称谓是否恰当,以及现行注册管理办法中关于中药新药注册分类的划分是否合理,单从创新药物所具有的特征以及研发和评价的基本规律方面分析,“新”意味着“前所未有”,“新”的获得意味着需要探索和研究,需要投入,其中也包含了投入与获益不一定成正比,即风险性的内涵。此外,由于创新药物的研究与开发可照搬照抄的东西少,没有统一的模式可循,因此,“新”的含义自然也具有研发思路的创新,以及药效、临床疗效评价方法学等技术方法诸多方面的创新。

“一个好的药品是研究出来的,不是审评出来的。”药品研究者应是药品研发和注册的责任主体,对药品安全性、有效性和质量可控性应最具有发言权,也应负有最重要的责任。而对药品能否做出正确评价则

依赖于审评者所掌握的研究者提供的申报资料信息。在创新药物的研发过程中,不能以“做作业”的方式完成研究,应在“新”的思路指导下探索和研究药物的特点,根据药物特点,设计研究方案,体现“新”的内容,提供支持其有效安全质量可控的依据。在研究中不应全盘照搬以往或已有的指导原则,因为药品研发和评价的复杂性、药品的特性和研究基础的差异性,决定了任何事先规定的技术要求都不可能兼顾到所有具体品种的个性问题,简单地按照规定的技术要求完成相关实验某些情况下并不能真正揭示出药品的安全性和有效性问题。

2. 不足之处及其表象

通过对申报中药创新药物的资料分析可以看出还存在以下主要不足之处:

(1) 创而不新现象。

如已有的中药材中已知存在某种有效物质,经过某种工艺后纯化为有效单体,即一类新药,因其已不是新结构,也不是具有某种新作用的物质,因此,尽管达到了注册分类一的要求或标准,但“新”的成分已大打折扣。

(2) “唯成分论”或“为创新而创新”的现象。

一味地追求达到有效成分或有效部位的要求,而忽略了药品应具有的最本质的特性,即有效性和安全性。

(3) “缺乏新的科学研究内涵”现象。

仅仅套用《指南》或《指导原则》或技术要求中的试验项目或内容,未根据品种的特点进行有针对性的研究和探索,出现创新药物与普通新药特点相同或无明显特点的研究结果,即未通过探索性研究真正揭示品种的优势和特色。

(4) “知其然不知其所以然”现象。

即基础研究薄弱或未重视作用机理研究,如忽略了前期筛选研究阶段的研究或缺乏必要的研究信息,如立题依据不确切,无支持“有效部位”的研究资料或文献资料;如未进行药代动力学研究,在初步评价其生物利用度的情况下,就盲目地选择了口服制剂;未进行机理探索性研究,对单一成分物质有效性显示出多方位、多靶点的研究结果不能予以合理解释。

(5) 未以“科学为依据”现象。

如为了使申报产品获得批准,报喜不报忧,结果是又有效又安全的“满堂喜”,未真正提供或展现研究的结果或内容。

(6) “千篇一律”现象。

即临床研究方面存在目的不明确或缺憾,最常见的是简单地套用《指导原则》,未重视试验方案的设计。因有的中药创新药物已脱离了中医理论,且又无临床应用经验,方案设计时应关注临床前的有效性和安全性结果,应根据具体药物及其临床适应证的特点、非临床研究的支持程度等确定临床研究目的,根据不同目的确定不同的临床试验方案。

(7) “自成体系,互不相干”现象。

即各学科专业间的脱节,如临床前研究中,药学、药理、毒理、药代动力学研究间的相对独立和信息不能共享导致试验设计出现缺陷或研究中出现无法解释的矛盾等等。

3. 相关建议

中药创新药尤其是有效成分的中药新药与其他种类的中药新药的不同之处在于物质基础明确,质量可控性强,无中医理论指导,评价模式更接近于化学药物,评价内容更丰富、系统和深入,作用靶点更具体,量效及时效关系更明确。此外,因其研发过程是一项复杂的系统工程,需多学科合作,其研发周期长、投资多、风险大。因此,在研发过程中应关注以下问题:

(1) 重视立题。

立项时要有充分的论证,应结合相关治疗领域的现状及进展,使立题新颖有特色,立题依据明确、充分、合理。

(2) 重视基础研究。

在前期筛选与探索阶段,应重视各学科的配合,在有了较明确的结果或基础研究的支持后再进入新药的开发阶段,以前期研究结果的支持使后期研究的风险降低,否则承担的风险将更大。基础和应用基础研究是创新药物研发的源泉,若没有长期深入、扎实、雄厚的基础研究,中药创新药物的研究就会成为无源之水,就不会有创新性思路,也就难以可持续性发展。

(3) 尊重研发的基本规律。

创新药研究的复杂性决定了认识过程有一定的规

律,具有探索性和认识的渐进性和阶段性,短时间内难以取得明显成效。应充分认识到其认知是随着研究的深入而逐渐加深的,过程中有可能改变最初的认识,应理智地根据阶段性研究结果判断是否继续下一阶段的研发,避免非客观性和盲目性。要遵从研发的客观要求和规律,进行深入细致的探索,不能固化认识的基础,也不要单纯为了应付技术审评而研究。

(4) 重视多学科之间的关联。

在具体实际工作中,应充分共享各类信息,注重研究的整体性和各学科间的交叉衔接,全面综合评价所获得的药品安全性、有效性和产品质量相关内容方面的关系。

(5) 重视特色或优势的体现。

不拘泥于现有的指导原则或技术要求,应根据不同药物的特性和特点,全面、合理、科学、规范地设计实验,充分体现或展示探索性研究的内涵,并根据阶段性研究结果及时调整和完善研究方案,真正展现出创新药“新”的价值和内涵。

三、结 语

中国传统医学有着辉煌的昨天,今天该如何去做,

明天该如何开创? 值得我们认真思考。我们应在增强中医药科技创新能力方面多下工夫,在中药创新药物研发过程中,正确处理好“创新与继承的关系”,“创新与保持发挥特色优势的关系”以及“创新与尊重中医学自身发展规律的关系”,在创新的基础上,充分展现和发挥中医药的特色和优势。

“超前部署,正确引领,自主创新,开创未来”,对于我国中药创新药物研究与开发全面发展具有重要的现实意义。为应对我国中医药产业面临的严峻挑战,加快中医药产业创新与发展,国家在“十五”期间启动了一系列中药现代研究的研究计划,设立了“创新药物和中药现代化”重大科技专项,目前又将中医药现代研究及新药创制列入了“十一五”国家科技支撑计划,在即将启动的“重大新药创制”的重大专项中,中药创新药物的研究与开发是其主要内容之一,为中药现代研究及中药创新药物的研究与开发带来了难得的发展机遇。创新是发展与进步的灵魂,有创新才会有中药创新药物,应抓住机遇,勇于探索,开拓创新,推动我国创新中药研究与开发事业的发展,创出高水平的“中药创新药物”。

Some Thoughts on New TCM R&D

Han Ling

(Drug Evaluation Center, State Food and Drug Administration, Beijing 100038)

Author analyzes new traditional Chinese medicine (TCM), from an angle of medicinal properties and PRC Regulations of Drug Registration and Management. Author holds that the current understanding of new TCM is not clear, and nor comprehensive, though such understanding would go deeper along with the advance of new TCM R&D. Based on the technical evaluation of new TCM, and associated R&D status, new TCM R&D patterns are analyzed, and major problems in seven areas sorted out. The paper also discusses the ideas and opinions deserving further attention.

Keywords: new traditional Chinese medicine; research and development; drug evaluation

(责任编辑:张述庆,责任译审:邹春申)