

从注册管理的视角谈中药新药临床试验

王海南*

(国家食品药品监督管理总局药化注册司中药民族药处 北京 100053)

摘要 随着药品审评和审批改革的推进,完善药品注册分类、修订 GCP、开展临床试验数据核查、强化临床试验数据管理等一系列新举措不断推出,中药新药临床试验面临着新的机遇与挑战。首先,中药新药的研制一定要以满足临床需求为目的,必须清楚地回答解决哪些临床问题。其次,中药新药的疗效是可以测量的,关键问题是要掌握科学合理的研究方法。另外,中药新药临床试验要注重临床试验的研究逻辑,更加注重临床试验数据的质量,真正做到中药新药的疗效通过来自于人体的临床数据加以证实。从发展趋势来看,中药新药品种将继续以中药复方为主,研发人员应当切实提高中药复方新药临床试验的整体水平。

关键词 注册管理 中药新药 临床试验 数据管理

doi :10.11842/wst.2016.12.007

中图分类号 R2

文献标识码 :A

新药临床试验对揭示、证实药物在群体化用药时的安全性、有效性有着极为重要的作用,只有在确证性临床试验中证明有效,且给患者的效益大于风险的新药才能被获准上市。随着药品审评审批改革的推进,完善药品注册分类、修订 GCP、开展临床试验数据核查、强化临床试验数据管理等一系列新举措的不断推出,新药临床试验面临着新的机遇与挑战。药物临床试验受到了前所未有的重视,同时,对新药临床试验的要求也更严格。

中药新药临床试验不仅要符合药物临床试验的一般性要求,还要通过科学、合理的设计,将中药自身的特色展现出来,并通过临床试验证实其在临床治疗中的优势。可以说,中药新药临床试验正在新的历史阶段向着新的目标艰难前行。这里说的新目标就是中药新药临床试验要彻底摆脱既往教条的、程序化的研究状态,转而注重临床试验的研究逻辑,更加注重临床试验数据的质量,真正做到中药新药的疗效靠来自于人体的临床数据证实,而不是靠“耗

子点头”。本文将从注册管理的视角,谈一谈作者对中药新药临床试验的看法,并简要介绍一些药物临床试验注册管理的新趋势,供同道们参考。

1 对完善中药注册分类的思考

1.1 中药注册分类的原则

中药的注册分类通常分为新药、改剂型、改途径、仿制等类别,在新药中又按化学成分的多寡而分为有效成分、有效部位、复方制剂,并根据来源的不同对新药材作了不同的分类。然而,即便是如此细致的分类,还是无法将所有创新情形涵盖进去。这提示中药新药注册分类不宜过细,否则固化的注册分类有可能会与生动的药物创新不相匹配。为了解决这个问题,有必要对现有的中药注册分类予以完善。目前,完善的原则倾向于“宽口径”,而且要体现中药特点。这也是借鉴国际先进经验而得到的启示,如美国 FDA 对植物药的注册分类主要分为两大类——IND 和 NDA。

1.2 中药新药的类别变化

根据国务院发布的《关于改革药品医疗器械审

收稿日期 2016-12-18

修回日期 2016-12-20

* 通讯作者 王海南,研究员,主要研究方向:中药、天然药物的注册管理。

评审批制度的意见》,中药新药拟分为创新药、改良型新药两类。中药创新药必须具有新处方,且疗效要“新”。从新药材的单味药到复方都可以来做创新药的尝试。例如,黄葵胶囊当年是按照新药材单味制剂来申报的中药新药,上市后产生了很好的社会效益和经济效益。一般来说,屠呦呦教授研究青蒿素(单体成分)所取得的成果是可遇不可求,从大的趋势讲,中药新药还是以复方为主,应当切实提高中药复方新药临床试验的水平。对于类同方问题,应采用技术手段加以解决,可在临床试验中比较试验药与已上市中药的异同,有优势的可以审批通过,没有优势就可以淘汰。另外,改良型新药主要是指改剂型、改给药途径和“老药新用”增加新适应症的药物。需要注意的是,针对不同类别以及不同的试验目的,临床试验的要求也是不尽相同的。

1.3 经典名方

经典名方是指来源于古代经典名方的复方制剂,不是指来源于经典名方的中药新药。目前,我们对经典名方拟实施目录制管理,其说明书上也会作出特别标示和说明。值得注意的是,这个目录并不是简单列出处方的名称,而是要把每个经典名方分别做成一篇专论,需经过严格的文献考证。由于经典名方的疗效已经过中医临床的长期实践而获得公认,因此,如何保证工业化大生产时各批次之间的一致性,使其疗效稳定显现,就成为了关键问题。这需要通过药材种植、生产环节、上市流通等环节实施严格的全过程管理。

中药现代化 20 年间一共批准了 842 个 6 类以上的新药,每年平均要批准 40 多个新药^[1]。经调查,这些新药批准之后,其主要使用群体并不是中医,其中大部分已上市中成药都是西医在用,这是客观事实^[2]。如果以后的经典名方复方制剂的说明书上把处方药味剂量折合成饮片量加以标明,那么中医就能将“汤药”与经典名方有机、准确对接,从而真正满足中医使用中成药的实际需求,真正实现“古为今用”。

2 中药新药的研制须满足临床需求

中药新药的研制一定要以满足临床需求为目的,必须清楚地回答解决哪些临床问题。众所周知,任何药物都不可能包治百病,故粗放式地研制中药新药不可取。因此,在中药新药的研制过程中,大家应该注意以下几个问题:

2.1 明确适应症定位

针对中药新药的研制,首先需明确该药物能解决的具体临床问题,即明确中药新药的适应症定位。患者的主诉也就是临床的需求,新药的适应症定位可以来自于临床患者的主诉,而准确的适应症定位需要临床医生的用心体会和观察。在寻找新的定位时,既要“睁眼看世界”,积极吸收现代医学的发展进展和成果,但又不必唯西医的诊疗指南等马首是瞻,而应尊重中医的临床实践,这样才能彰显中医药特色,也才能把特色转化为治疗优势。例如,晁恩祥教授创制苏黄止咳胶囊的历程就是一个很好的例子:晁教授早期提出“感冒后咳嗽”时,西医临床上并无此适应症的表述,但晁教授通过长期临床观察以及勤求古训,认为感冒后咳嗽属于风咳,并形成了一整套完整的理法方药理论。通过临床试验,苏黄止咳胶囊治疗感冒后咳嗽的疗效得到证实,最终被临床上广为接受。

现在,部分专家从药品的定义出发,提出机能改善也可作为新药研发的适应症定位,这个观点很有启发性。实际上,改善机能的药物早已存在,比如更年期综合征,它实际上不属于真正的“病”,而是妇女在衰老过程中必须经历的一个生命阶段,可是从来没有谁怀疑过将其作为适应症的合理性,而用于更年期综合征的药物就是改善机能、改善状态的药物。那么,改善正常老年人夜尿增多的中药新药为什么不能研究,非要冠以“某某疾病”的名号呢?这就需要大家打开思维,不要把中医临床中许多有价值的新观点、新思路和新思想淹没掉。当然,强调中药的特点不能走形式主义,不能“符号化”,重要的是要把它融入到新药研制的过程中。曾经,有学者强调所有中药新药的疗效评价均要采用“证候量表”评价证候疗效,这从坚持辨证论治的初衷看无可厚非,但从疗效评价的合理性看是否恰当就值得商榷。因此,要弘扬中医的优势,更多的还是要挖掘内在的、合理的思维方法和科学内涵。

2.2 药物临床试验需强化研究的内在逻辑

以前,企业拿到临床批件并完成临床试验后一般都能够最终获准上市,因为那时的临床试验是“做作业式”的试验过程。现在,临床试验则需要开展真正的研究,尤其要加强早期临床试验的探索研究。中药来源于临床,如果一种中药新药在前期研究中对剂量、适应症定位等的研究和探讨做得非常充分,

确实可以免掉 I 期、II 期临床试验,直接进入 III 期临床试验。但是,实际工作中大多数中药新药的 II 期临床试验是非常必要的环节,它有助于判明适应症定位和剂量是否可靠或准确。在临床试验中,有时试验药高剂量的疗效不如中剂量的疗效好,有时中剂量组与安慰剂组比较差异有统计学意义,高剂量组与安慰剂组比较差异却没有统计学意义,这些现象都是客观存在的。因此,确定中药新药最低有效剂量在临床试验中更有意义,如能明确此剂量就能使寻找确定的临床有效剂量成为可能,从而确保中药新药的有效性。在剂量探索的研究方法方面,可以尝试采用定量药理学方法。另外,现在的临床治疗环境不是纯粹的中医环境,中药新药在上市后如何能最大限度地发挥自身优势,需要进行给药方案的研究,这在中药新药的早期临床试验中可加以探索。

从注册管理的角度讲,药品监管部门希望通过批准的药物不是安慰剂。之前,有专家指出,药物无效就是特殊的安全性问题。一个中药新药一旦获得批准,其定价并不低廉,而且工业化大生产易导致大量药用资源的耗费,所以绝对不能批准大量的安慰剂式的中药新药上市。因此,中药新药的临床试验必须证明其不是安慰剂,而在药物临床试验中被认可的阳性药,也应当经过安慰剂对照。从严格意义上讲,现在大量已上市中药,尤其是以前某些地方监管部门批准的中药新药并不能称之为“阳性药”,只能称为“合法上市药物”。从 2004 年药品审评部门公开倡导中药新药进行安慰剂对照试验到现在,经过十多年的努力,目前,这一理念已逐渐深入人心。当经过安慰剂对照被证明有效的中药新药大量上市后,中药新药临床试验以阳性药作为对照才真正具备了条件。

3 临床试验注册管理新趋势

3.1 修订 GCP

2016 年 12 月 2 号,新修订的 GCP 开始公开征求意见,该征求意见稿一共 8 章内容:总则、伦理委员会、研究者、申办者、试验方案、研究者手册、必备文件管理和附则。在比较修订版与旧版 GCP 后,有学者发现了两个较大的区别点:旧版 GCP 主要明确药物临床试验如何进行,修订版 GCP 更多的是讲药物临床试验中的职责、规范,故两者的出发点不同;

修订版 GCP 不再强调药物临床试验机构的认证,这为下一步的药物临床试验改革埋下了伏笔。本文认为,这种分析不无道理。

3.2 伦理审查和临床试验方案的审查

在未来的研究中,伦理审查会被放在很重要的位置,伦理审查和临床试验方案的审查有可能平行进行,在向药品监管部门递交临床试验方案的同时就可以准备伦理审查的资料,这样能加快新药临床试验的进度。

3.3 临床试验关键节点的沟通交流

目前,中药新药整体的创新能力还不够强,在这样的背景下,申请人尤其需要和审评人员去沟通和交流,以便少走弯路,避免研发当中的风险。国家食品药品监督管理局药审中心已经制定了相关的会议制度,不久之后即可开展中药新药临床试验关键节点的沟通交流。

3.4 临床试验注册管理实施一号“终身制”

在未来的注册工作中,中药新药一旦进入临床试验申请阶段,即可获得注册受理号,此编号拟将一直贯穿到上市申请的所有阶段。一号终身制,通过一个受理号,申请临床试验到获批上市之间的所有变更都能被联系起来,便于了解整个研发以及审评过程中的动态变化。

3.5 逢审必查

“逢审必查”是指所有上市的新药都要经过严格的临床试验数据核查,以保证获得上市许可药物的安全性、有效性数据的真实可靠。

3.6 开展上市价值评估

今后的中药新药要开展上市价值评估,这个评估以临床价值为核心,进行风险效益的权衡,是从立题到申请临床试验,再到上市申请乃至上市后的一个动态评估过程。

4 临床试验数据管理新进展

2016 年 7 月 29 日,国家食品药品监督管理局在一天内印发了 3 个指导原则,它们分别是《临床试验数据管理工作技术指南》《药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则》和《临床试验的电子数据采集技术指导原则》。

4.1 《临床试验数据管理工作技术指南》

该技术指南是关于具体的数据管理操作的技术规定,主要包括 6 个方面的具体内容:规范临床试

验数据管理的整个流程；数据管理相关人员的职责、资质和培训；管理系统的要求；实验数据的标准化；数据管理工作的主要内容；数据质量的保障和评估安全性数据及严重不良事件。

4.2 《药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则》

该指导原则认为,数据管理计划是由数据管理人员依据临床试验方案书写的一份动态文件,规定并记录某一特定临床试验的数据管理任务,主要包括:试验概述;数据管理流程及数据流程;采集/管理系统;数据管理步骤与任务;质量控制。

该指导原则要求数据管理报告需全面、详细地陈述与数据管理执行过程、操作及管理质量相关的内容,具体包括10个方面:参与单位/部门及职责;数据管理的主要时间节点;CRF及数据库设计;数据核查和清理;医学编码;外部数据管理;数据管理的质量评估;重要节点时的数据传输记录;关键文件的版本变更记录;报告附件。

4.3 《临床电子数据采集技术指导原则》

根据其中的表述,电子数据采集技术是一种基于计算机网络的数据采集的技术,通过软件、硬件、标准操作程序和人员配置的有机结合,以电子化的形式直接采集和传递临床数据。该指导原则认为,临床试验电子数据采集技术的优势主要在于数据可以及时录入,可实时发现数据错误,能加快研究进

度,提高数据质量。

5 总结与展望

众所周知,中药新药的疗效是可以测量的,关键问题是要掌握科学合理的研究方法,中药新药研制人员和从事临床试验的研究人员要坚定不移地坚持和贯彻这一原则,否则,中药的发展有可能会走入“玄学”。如果某种药品的实际临床疗效不能被准确测量,只有少数人能清楚疗效,那么这个药很可能不会被大家完全信任或认可,临床上也就不会被广泛使用,中药的市场份额也就难以得到保证。如果没有临床试验的有效性数据作为支撑,那么中药新药很可能被边缘化。

近年来,药品监管部门把工作中遇到的问题和业界、学界的专家、学者进行交流,同时认真地听取需求、意见及建议。这些交流和讨论的目的是要消除信息不对称现象,让药品监管部门、业界、学界三方互动起来,以形成一个学术交流良性循环,一起为共同的目标而努力。事实证明,对许多关键问题,经沟通和交流以后,药品监管部门、业界、学界三方能够取得共识,积极地推动了中药新药评审、临床试验等工作的进展。

总之,研制出更多、更好的中药新药以满足临床需求是大家共同的目标,只要同舟共济,中医药的智慧之光就能更好地造福国人,同时为全世界人类健康事业作出一定的贡献。

参考文献

- 1 张伯礼,陈传宏. 中药现代化二十年(1996-2015). 上海:上海科技出版社,2016:355-364.
- 2 党海霞,王海南. 中成药临床不合理应用现状分析及对策探讨. 中国药物警戒,2011,8(10):606-607.

Perspective on Registration of Clinical Trial of New Traditional Chinese Medicines

Wang Hainan

(China Food and Drug Administration, Division of TCMs & Ethno-Medicines, Department of Drug & Cosmetics Registration, China Food and Drug Administration, Beijing 100053, China)

Abstract: With the reform of drug evaluation and approval in advance, a series of new initiatives have been launched, including improving the drug registration classification, revision of GCP and carrying out clinical trial data verification, strengthening clinical trial data management etc. Clinical trials of traditional Chinese medicines are facing new opportunities and challenges. The development of new traditional Chinese medicines

should meet the clinical needs and clearly answer the clinical problems. The effectiveness of traditional Chinese medicines can be measured, and the key is to grasp scientific and reasonable research methods. Clinical trials of traditional Chinese medicines should pay attention to the research logic of clinical trials, and pay more attention to the quality of clinical trial data. The efficacy of traditional Chinese medicines is indeed based on clinical data. Viewed from its tendency, new Traditional Chinese Medicines are based on compound prescription. Therefore, researchers should effectively improve the overall research quality of the clinical trials on the new medicines of traditional Chinese medical compounds.

Keywords: Registration, new traditional Chinese medicines, clinical trial, data management

(责任编辑 :马雅静 ,责任译审 :朱黎婷)