

对于中药新药研发过程中加强临床问题研究的思考

裴小静

(国家食品药品监督管理局药品审评中心,北京市海淀区复兴路甲1号,100038)

关键词 新药研发

2007年10月1日,我国实施了新的《药品注册管理办法》。2008年1月7日,国家食品药品监督管理局又发布了《中药注册管理补充规定》。上述2个法规的实施,标志着我国中药药物研究、审批进入了一个更加注重科学性、严谨性的新时期。随着新法规的实施,目前中药药物研发中存在的新的问题和矛盾逐渐暴露和显现。不少在企业或中药研究院所从事中药药物研发的人员感叹中药药物研究难度加大,甚至无从下手。而另一方面,中药注册申请不批准也屡见不鲜。对此问题,我们结合审评中所看到的申报品种的整体状况,进行了客观的分析和思考,认为其中一个重要原因是中药药物研发中对于临床问题重视不够,研发队伍中临床方面力量偏弱,造成日前中药药物研发在立题时的困惑以及整体研发风险增大。这也是中药药物研发中较普遍存在的实际状况。为此,我们认为目前中药新药研发中需要从根本上加强对于临床问题的重视,大力充实临床专业研究队伍,有效整合、利用临床技术资源,这样才能全面提升中药新药研发水准。

1 药物开发的意义在于服务于临床需要

药物开发的目的是用于临床治疗疾病,用于根除、减缓患者病症需要。也就是说,药物最终服务于临床,在开发的药物是否具有临床价值问题上,对于各种疾病研究、治疗进展、治疗难点有深入研究和思考的临床专业医生是最有发言权的。因此,药物开发不能离开临床专业人员的深入研究和参与。由于受到历史局限性,我国众多的中药研究院所、中药企业研发机构大都以中药专业人员为主,规模较大的研究机构中设有药理专业研究人员,但是,普遍缺乏稳定的临床专业研究技术力量。临床医学是一个很大的概念,大的方面分为内、外、妇、儿等学科。随着科学的进步,各个专业分科越来越细,研究专业性越来越强。对于一个研究人员,要想精通临床医学各个专科、各个疾病的研究、治疗进展是几乎不可能做到的。因此,药物研发队伍中的临床专业人员无论在数量上还是质量上都迫切需要得到较大的提高。

2 早期合理确定临床定位的重要性

此处所指的“临床定位”,是指药物在临床疾病治疗中的具体用途。目前,在治疗疾病方面,可能会涉及到中药、西药、手术治疗、物理治疗等多种方法,中药、西药又各自包含许多具体药物。开发一个针对于某种疾病的药物,应首先明确是拟用于改善何症状/体征或者什么指标。只有明确了上述问题,才能判断这个药物开发立题是否符合临床需要,是否具有临床意义;药效学研究才能有的放矢,进行有针对性、深入的研究。否则,如果临床定位不确定,药效学研究犹如在汪洋大海中失去方向的孤舟,难以到达成功的彼岸。

3 临床试验方案中关键问题涉及到立题合理性

目前我国中药药物申报、审批实行申请临床研究、申请生产2个阶段分别进行。通常,申请临床研究阶段的注册申请,因为在临床研究实施前还可以进一步完善临床试验方案,因此,审评、审批时对于临床方案并不是要求尽善尽美,没有瑕疵。但是,这并不代表申请临床研究时可以随意拼凑临床试验方案。事实上,临床试验方案中试验目的、用药方法、用药周期、纳入标准、排除标准、主要指标以及对照药物选择、假设检验类别等,其中包含了关于药物临床定位等关键问题的确定的重要信息。审评人员常常需要通过临床试验方案中提供的信息来分析药物拟定的临床定位,进一步判断其立题是否合理。

如前所述,可能由于研发队伍中缺乏兼通临床专业以及药物临床试验、具有较高水平的技术力量,一些临床研究申请中的临床试验方案中,反映出对于观察人群、用药方法、主要指标以及假设检验类别等重大问题缺乏认真、深入的研究和思考,导致无法判断该药物开发的临床价值和合理性。因此,在申请临床研究阶段,应重视对于临床试验方案中关键问题的设计和思考。

4 药物的价值最终通过临床试验设计加以实现和体现

中医药在疾病治疗中的作用是不容置疑的。作为治疗疾病的药物中的一个组成部分,中药药物研究也应遵循药物研究的共同规律。也就是,最终通过临床试验来体现药物的价值和特点。与化学药物相比,中

药的优势在于,它可能已经具有一定的临床应用历史,因此,临床试验方案设计依据更加充分,可以少走弯路。但是,这并不代表对于中药新药的临床试验方案设计可以不加思考和随意而为,或者说降低对于科学性、严谨性的要求。

中药和化学药物在疾病治疗中具有各自不同的作用和特点。那么,对于具体的中药药物而言,它究竟适用于疾病的哪个阶段、何种病情,可以改善什么症状/体征/指标,改善的程度/多少,临床如何用药,给药周期、是否合并用药、近期疗效、远期疗效、不良反应如何等问题,都需要缜密、合理设计临床试验方案并加以实施后才能给出令人信服的答案。

中药药物的研究,也不必拘泥于既有的《中药新药临床研究指导原则》。由于近几年我国药物研究技术水平和认识水平有了突飞猛进的提高,指导原则已经远远不能满足我国中药药物研究科学性的要求。另一方面,指导原则的撰写模式局限了研究者的思路,不利于引导研究者以创新的思维、针对药物自身特点进行个性化的临床试验方案设计。目前,我们对于中药

药物的评价已经站在了更高的平台。因此,研发人员应注意跳出上述指导原则的窠臼和束缚,以全新的观念和视角来进行中药药物的开发和研究。

中药具有有别于化学药物的特点,对于中药的临床试验设计,须以中药本身特点为依据,广开思路,大胆探索。因此,中药的研究,可以中药在临床实际应用为基础,针对适宜的观察人群(如适宜的疾病阶段、病情程度等),给予适宜的给药方法,研究适宜的给药周期,选择适宜的主要指标(如结局指标)等。

总之,一个好的药物来自于好的设计和研究。说明书中所呈现的药物使用方法以及疗效依据均来自于临床试验设计及试验结果。

5 中药新药研发需要临床专业人员的全程、深入参与

若要作到以上几点,需要临床专业人员在较高水平上、全过程参与和介入。只有这样,才有可能正确地把握中药药物研发的方向,尽可能防范风险,为后续研究平稳过渡以及最终临床价值的确认提供最基本的保证。

(2010-08-19 收稿)◎

(上接第 371 页)

量检测报告);确认每个批号提取物的批生产、质量控制记录,明确中药提取物运输质量交接事项(双方确认提取物运输包装容器的材质、规格);确认预防运输中质量改变的措施和每个批号提取物的交接记录等^[8]。此外,对委托生产合同的规范化也有利于降低政府部门的监管难度和监管成本。

5 讨论

药品的委托生产目前在国际上已被普遍认可和采纳,从经济学角度看,委托生产可提高行业经济效益,改善中、小型企业的专业化水平,同时可防止重复建设,避免资源浪费。对于接受委托的药品生产企业,可以充分利用企业的生产资源、生产条件,提高自身的生产水平和质量管理水平;对于委托方,可以在不丧失对药品品种拥有权的前提下组织药品的生产,既减少了投入或者缩短了企业投资回报期,又不影响企业通过药品销售来取得经济效益,利于企业集中资源营造核心竞争力^[9]。此外,横向联合的委托生产可促进研发成果的快速工业化,维护研发单位的利益,从而鼓励创新,提高新药研发积极性。综上所述,委托生产的诸多现实意义正是快速发展的中药行业所需要的。从法律法规的沿革也可以看出国家对委托生产的政策是随着医药行业的发展和法律法规环境的成熟而逐步放开

的,而当前的中药委托生产仍需监管部门给予更多的关注,目前完全放开委托方资格还不够现实,但随着中药行业的发展和相关法律法规的健全、企业自律意识的提高,中药委托生产将逐步趋向理性发展,对中药行业资源的合理配置和整合发挥重大作用,并能因此使一批优秀企业做大做强,引导行业健康发展。

参考文献

- [1] 顾海,万纳赛,邓晨珂.浅析我国药品委托生产的可行性及对策建议.西北药学杂志,2007,22(2):85-86.
- [2] 韦晨,顾新.从日本药事法的修订谈我国境外药品委托生产.中国药房,2008,19(10):724-725.
- [3] 中华人民共和国卫生部药政管理局.药品监督管理法规汇编[G],北京:人民卫生出版社,1994:150-151.
- [4] 国家药品监督管理局.关于药品异地生产和委托加工有关规定的通知[Z].国药管办[1999]300号,1999.
- [5] 国家药品监督管理局.关于加强中药前处理和提取监督管理工作的通知[Z].国药监安[2002]84号,2002.
- [6] 国家食品药品监督管理局.药品生产监督管理办法[S].国家食品药品监督管理局令第14号,2004.
- [7] 国家食品药品监督管理局.医疗机构制剂配制监督管理办法(试行)[S].国家食品药品监督管理局令第18号,2005.
- [8] 谈武康.中药制剂生产实施 GMP 的思考.中国医药工业杂志,2008,39(2):142-145.
- [9] 董艳平,顾海.从经济效率角度看药品委托生产.中国药房,2005,16(24):1847-1849.

(2010-05-21 收稿)◎