

关于急性痛风性关节炎复方中药新药 临床试验设计的考虑

周 贝¹ 吕 祥² 何晓红³ 唐健元¹

(1 国家食品药品监督管理总局药品审评中心,北京,100038; 2 上海市中医医院国家药物临床试验机构,上海,200071; 3 广东省中医院风湿科,广州,510120)

摘要 结合近年来对申请用于急性痛风性关节炎的中药新药6类复方品种的审评工作思考,对本适应证中药新药研发的临床试验设计的关键点进行初步探讨。本文从临床定位、受试者选择、对照的设计、疗程和随访的考虑等方面较为细致的进行了说明,尤其对有效性指标选择问题、结合申报品种常含有毒性药材的安全性指标设计问题和临床试验质量控制问题进行了重点说明和探讨。

关键词 中药新药;急性痛风性关节炎;临床试验设计;考虑

Thoughts on Clinical Trial Design of New Compound Chinese Medicine for Acute Gouty Arthritis

Zhou Bei¹, Lyu Xiang², He Xiaohong³, Tang Jianyuan¹

(1 Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China; 2 The National Drug Clinical Trial Institute of Shanghai Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanghai 200071, China; 3 Rheumatology Department, Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510120, China)

Abstract Based on the thoughts on the evaluation of 6 types of new drug of compound traditional Chinese medicine for the acute gouty arthritis applied in recent years, this article made the preliminary study on the key points of the clinical trial design of TCM new drug, and also elaborated on clinical orientation, the choice of subjects, control design, treatment course and follow-up visit. The validity index selection was especially explained and discussed combined with safety index design of applied drugs containing toxic herbs and quality control of the clinical trials.

Key Words New drugs of Chinese medicine; Acute gouty arthritis; Clinical trial design; Insight

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.055

痛风是一种单钠尿酸盐(MSU)沉积所致的晶体相关性关节病,与嘌呤代谢紊乱及(或)尿酸排泄减少所致的高尿酸血症直接相关,属代谢性风湿病范畴^[1-6]。临床表现为高尿酸血症和尿酸盐结晶沉积所致的特征性急性关节炎、痛风石形成、痛风石性慢性关节炎。痛风可并发肾脏疾病,严重者可出现关节破坏、肾功能损害等,常伴发高脂血症、高血压病、糖尿病、动脉硬化及冠心病等。

不同国家的痛风患病率不同,美国目前的痛风患病率约4%,英国痛风患病率约3%,我国随着国民经济的发展、生活方式和饮食结构的改变,目前我国的痛风患病率呈逐年上升趋势,约为1%~3%^[7-13]。通过国家风湿病数据中心网络注册及随访研究的阶段性数据可以看出我国痛风患病存在逐步趋于年轻化(患者平均年龄男47.95岁,女53.14

岁)、男性为主(男女比例15:1)、超50%患者为超重或肥胖患者、诱发因素性别差异大(男性患者主要为饮酒诱发,其次为高嘌呤饮食和剧烈运动;女性患者主要为高嘌呤饮食诱发,其次为突然手冷和剧烈运动)等特点^[1]。此外,首次痛风发作时的血尿酸水平,男性为527 μmol/L,女性为516 μmol/L。本文重点讨论急性痛风性关节炎这一疾病分期,间歇期、慢性期暂不涉及。

现代临床治疗急性痛风性关节炎以尽快控制症状,缓解患者病痛为目的,主要以应用非甾体类抗炎药、秋水仙碱、激素等为主。中医药在临床上治疗痛风也有较长的历史,急性痛风性关节炎当属与中医“痹症”范畴,临床最多见湿热痹阻,其次为痰浊阻滞、肝肾阴虚等证,不同地域不同人群有不同的兼加证^[14]。目前已批准上市的中成药说明书上功能的

基金项目:国家中医药管理局中医药行业科研专项(201207009)

作者简介:周贝(1982.11—),女,硕士研究生,主管药师,研究方向:主要从事药品技术审评工作,E-mail:zhb@cde.org.cn

通信作者:唐健元(1976.05—),男,博士研究生,研究员,研究方向:主要从事药品技术审评管理工作,Tel:(010)68921293,E-mail:tangjy@cde.org.cn

表述多集中在清热祛湿、活血通络止痛等方面,查阅了2009年后批准进行临床试验的品种在功能表述上与已上市产品基本一致,如清热利湿,活血化瘀,消肿止痛等,也有个别临床定位在慢性痛风石性关节炎的品种还有益气活血、扶正祛邪等不同的功能表述。

从目前申报用于急性痛风性关节炎复方新药的品种整体情况看,虽然大多数中医证型选择临床常见的湿热痹阻证,但核心药味各不相同;大多处方中含有药材标准中标有大毒、有毒、小毒的药材,并且大多含有多味经现代药理学研究发现有明确毒性的药材,从安全性指标选择来看缺乏针对性设计;目标受试人群多为病程48 h以内、疼痛VAS评分在中度以上、入组前血尿酸水平和过去一年痛风发作次数等要求不尽相同、大多未在方案中明确目标关节选择等;疗程设计7 d为多;合并用药大多有疼痛难耐受等的应急治疗相关规定;疗效评价指标多以疼痛的VAS评分为主要疗效指标,但疗效评价标准可见到以VAS评分减分值或按照等级资料进行统计分析。个别方案设计增加了一些客观性的炎症反应指标;安全性指标设计大多设计较为粗略,未能按照非临床试验数据、处方药味来进行针对性的设计;对于临床试验质量控制,在以主观症状为主要疗效评价的临床研究当中是非常重要的,需要贯穿始终,大多申报品种的临床试验质控细节没有良好的设计和体现,缺乏可操作性。以上将品种申报的大致情况进行了简略的展现,下面主要从急性痛风性关节炎中药复方新药的临床试验设计的关键点上一一与大家进行探讨。

1 临床定位

一个复方中药新药的临床试验设计应该主要来源于其实际的临床经验,即临床应用中可能最优的疗效特点,包括改善症状或减少急性发作及其他临床实际作用点、药物疗效强度、药物起效特点,还包括适宜的适用人群特征、临床用量和疗程、不良反应等。其中临床定位是否恰当,是一个临床研究成败的首要因素。因此,建议根据目标适应证的疾病特点(急性痛风性关节炎起病急、疼痛剧烈、发展快,24~48 h达高峰、3~10 d自行缓解,缓解后不遗留任何不适)和实际的临床经验数据尽可能的找到准确的临床定位。对于急性痛风性关节炎而言,最重要的试验目的即尽快的缓解疼痛症状,此外还有其他关节症状和中医证候、炎症反应性指标等的改善。

2 试验设计关键点的考虑

2.1 诊断标准 在《2016中国痛风诊疗指南》中推荐意见指出:2015年美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)制定的痛风分类标准较1977年ACR制定的痛风分类标准在敏感度和特异度方面更高,建议使用2015年的痛风分类标准^[7]。同时也说明本标准主要基于北美、欧洲的患者资料制定,是否对我国痛风患者有完全一致的敏感性和特异性应进一步开展相关研究。需要注意到虽然指南中提出建议使用最新的分类标准,但2015年ACR/EULAR痛风分类标准是对于痛风的诊断,而非急性痛风性关节炎的诊断,而1977年ACR痛风分类标准仅适用于急性痛风性关节炎的诊断,因此在制定方案时要考虑诊断需具备急性发作的条件。一般对于诊断标准的选择要坚持及时跟进学科进展,以选择最新、公认的诊断标准为原则。

2.2 受试人群 本适应证为自限性疾病,需注意入组病程的合理限定,如入组时病程过长则难以观察到药物的实际疗效,一般以病程不超过24~48 h为宜;对于入组病情也要进行合理限定,如疼痛的VAS评分过轻,对于自限性疾病而言,并不利于对疗效的观察,多纳入VAS评分在中度及以上的受试者;入组时的血尿酸水平、过去一年的痛风发作次数、既往痛风发作的疼痛时长等需根据不同试验目的和药物特点合理规定;目标关节的选择应在试验方案中明确规定;请注意中医辨证标准的公认性和准确性,可以使研究者在实际操作中进行准确辨证。上述关于受试者选择的思考是基于一般情况下的考虑,在具体设计时可根据药物的临床实际疗效特点和适用人群进行科学、合理的突破。

2.3 排除标准 请根据非临床试验数据、试验目的和受试人群合理制定排除标准。除外需要鉴别诊断的其他关节病变和痛风其他分期的考虑,尤为要注意对于非临床试验数据发现的毒性,进行相关人群的排除,如处方中含有常用于急性痛风性关节炎治疗的有明确的肝、肾毒性、生殖毒性等中药药味,应考虑对有生育需求人群及已有肝、肾功能损伤的人群进行排除。除此之外,请注意对已经正在服用影响尿酸代谢药物、糖皮质激素、非甾体抗炎药、镇痛等药物应用的相关排除规定及其他常规排除项目的考虑。

2.4 对照设计 根据试验药物的实际临床疗效特点和试验目的,除外安慰剂,还可选择公认的诊疗指南中推荐的与试验药物作用相似的化药或有明确循

证医学证据的公认、同类可比的中成药做为对照药, 并注意不同对照药相对应的统计学设计考虑。

2.5 疗程设计 急性痛风性关节炎为自限性疾病, 临床上可自行缓解, 缓解所需时间3~10 d不等。结合入组规定病程, 疗程设计不宜过长。如入组病程为 ≤ 48 h, 再设计7 d的疗程, 共9 d的病程已达到或接近疾病自愈, 并不利于疗效观察和问题说明。同时, 如考虑不同受试人群可能存在临床长期反复用药问题, 需注意长毒试验周期应支持临床试验的疗程设计。

2.6 随访 需根据不同的试验目的和不同病情受试人群来合理设计。对于疗程和随访设计的考虑, 如正在进行的Ⅲ期临床试验的Canakinumab Pre-filled Syringes, 是用于急性痛风性关节炎频繁发作(过去1年痛风发作次数 ≥ 3 次), 非甾体或秋水仙碱的禁忌证患者、不耐受或疗效不好等患者^[15]。主要疗效指标为服药72 h评估疼痛VAS评分, 次要疗效指标除外72 h的访视点, 还有服药14 d最痛关节VAS评分、服药12周评估出现至少一个新关节痛风发作的患者数量、出现新关节痛风发作的时间等; Novartis进行过的一项Ⅳ期临床研究的Lumiracoxib, 选择小于等于4个关节受累, ≥ 18 岁, 发病 ≤ 48 h, 中重度疼痛的患者, 疗程5天, 主要评价第2~5天, 每次服第1剂药后约4 h评估目标关节的疼痛严重程度^[16]。总之, 疗程和随访的设计需结合品种自身疗效特点和试验目的来综合考虑。

2.7 基础治疗 非药物干预是痛风治疗的基础和前提, 应在方案中对受试者的健康教育做出明确详细的规定, 如卧床休息、抬高患肢, 避免诱发因素, 以及低嘌呤饮食、戒烟、禁酒, 日饮水量等。对于是否服用碳酸氢钠片, 需根据不同的试验目的来考虑, 但需注意具体药物、用法用量等的预先合理规定。总之, 建议根据最新公认的指南来设计基础治疗方案。

2.8 合并用药 试验过程中要注意严格保护受试者安全。本适应证特点为疼痛剧烈难以忍受, 出现无法耐受的疼痛, 应该有应急治疗方案的预先规定。对于可以使用应急药物的病情标准、使用的药物种类、用法用量、疗程等均需详细的体现在合并用药规定中, 并要对合并影响疗效评价药物的统计学进行预先设定。此外, 还应注意如针灸、刺血、外用药物敷等有治疗作用的其他疗法的限定。

2.9 疗效评价指标及评价标准 疗效评价指标和评价标准的设计, 一要关注疾病特点和目前公认的评价指标; 二要关注本品的试验目的, 想体现出药物

什么特点, 两点要结合起来进行疗效评价指标和评价标准的选择。急性痛风性关节炎临床主要以关节红肿疼痛为主, 一般以核心症状疼痛的VAS评分减分值作为主要疗效指标, 需注意评价时点应向早中期倾斜。其他疗效性指标还有某个结点的核心症状的消失率、消失时间(对时间性的疗效评价指标需进行科学、合理的定义, 例如疼痛消失时间、缓解时间, 需注意如疼痛程度反复是按照首次疼痛减轻来定义时间还是疼痛症状稳定在某个水平多久来定义时间的问题)。还应注意对自限性疾病的观察, 如早中期无较好的疗效体现, 在疾病晚期疼痛等各项症状趋于缓解, 此时疗效上或缓解时间的略微差异, 要关注统计学差异与临床意义的区别, 即产品是否具备上市价值的问题。除外主观指标, 尽量根据病情选择一些客观指标, 如对于急性痛风性关节炎的病情改善, 可选用C反应蛋白或红细胞沉降率等炎症反应指标。

2.10 安全性指标 临床上治疗急性痛风性关节炎常用到各种毒性药材, 包括药材标准标明的大毒、有毒、小毒中药, 也包括现代药理学研究发现的有明确毒性作用的中药, 如披麻草、泽泻、土茯苓、土贝母、淫羊藿、虎杖、车前子等, 存在明确肝、肾毒性、生殖毒性、消化系统毒性、血液系统等毒性。因此, 在临床试验方案设计时需根据非临床试验数据、临床应用不良反应数据、合理的选择受试者和《中药新药临床研究一般原则》有针对性的选择安全性指标, 并注意观察时点的合理设计。此外, 需考虑目标人群是否存在长期反复用药问题, 如有应在非临床长期毒性试验疗程设计上有所体现, 在临床试验中也可以通过更长疗程的随访来实现。

2.11 临床试验质量控制 对于自限性疾病并且以主观症状做为主要疗效评价指标, 要更加注重对临床试验质量控制的关注。除外安慰剂的制作、盲法的具体实施过程, 还要注意对于主观症状采用相对客观的观测方法的使用, 如采用患者日记卡来进行疼痛的评价等。对于患者日记卡的设计要注意以下方面: 首先是观测时点和频次的设计, 建议在入组早中期增加观察时点的频次, 有利于抓住本品的疗效特点。如首次服药后1 h记录1次, 第2次服药后每2~3 h观察1次, 在此仅仅是举个例子, 具体的观察频次一定要结合药物本身的作用特点来合理设计, 尽量避免以“天”为单位进行观察, 过于粗略, 也可以避免靠回忆来打分引起的偏倚; 其次, 对于“日间痛”“夜间痛”是否也需要考虑分别给予评价, 例如

夜间疼痛难以入睡,或痛醒的频次等。

3 讨论

以上的观点是基于审评工作中的一点思考供大家探讨,而非评价依据和要求。相对于临床常用的非甾体抗炎药、秋水仙碱、糖皮质激素的强效作用和明确不良反应,中药在临床用于本适应证也有其不同的作用特点。药物研发的主体为注册申请人,应注重发挥研发主体的主观能动性,基于对品种自身的详细了解,围绕药物实际疗效、安全性特点合理的进行设计,达到通过合理完善的设计体现出药物真实的疗效和安全性的目的。

对于一个复方中药新药用于急性痛风性关节炎,首先要根据实际的临床治疗特点来明确临床定位,如注册申请人对药物镇痛作用有较强的信心,应关注疾病发作早期或早中期的药物短期镇痛作用强度,如服药后第2天、第3天的VAS评分减分值情况。如认为药物的药效较为和缓,除了疼痛VAS评分,还可以考虑进行核心症状消失率和消失时间等的观察作为补充,也可以进行生存分析的设计(此外,如认为药物作用和缓但具有稳定病情作用,也可考虑其他临床定位,如慢性痛风石关节炎期或缓解期减少痛风发作等)。无论何种定位都要避免忽略适应证的自限性特点而忽略对入组早中期的评价和分析,仅仅对疗程结束时点进行评价,出现可能的有统计学意义而缺乏临床价值的问题。

要重点关注临床试验质量控制,安慰剂制作、盲法实施过程、患者日记卡等的合理科学设计。要重点关注本适应证临床常用中药药味的毒性问题,除了药材标准中标明大毒、有毒、小毒的药味,更要关注现代药理学研究发现的毒性药味,文中仅举例罗列了部分中药药味,不限于此。要注意保护受试者的安全性,针对性的进行安全性指标设计。

参考文献

[1]党万太,周京国,谢文光.核苷酸结合寡聚化结构域样受体3炎性

体在痛风炎症反应中的作用[J].中华风湿病学杂志,2014,18(1):51-53.

[2]杨会勇,许超尘,王清瑶,等.单核苷酸多态性在痛风发病中的分子机制及基因诊断的研究进展[J].中华风湿病学杂志,2013,17(7):488-491.

[3]苗志敏,赵世华,王颜刚,等.山东沿海居民高尿酸血症及痛风的流行病学调查[J].中华内分泌代谢杂志,2006,22(5):421-425.

[4]韩琳,贾兆通,李长贵.尿酸盐转运子1基因多态性与中国汉族人群高尿酸血症相关性研究[J].中华内科杂志,2010,49(11):925-929.

[5]田新平,曾小峰.加强痛风的长期规范化管理改善痛风患者的长远预后[J].中华内科杂志,2016,55(11):829-830.

[6]中华医学会风湿病学分会.原发性痛风诊断和治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2011,15(6):410-413.

[7]中华医学会风湿病学分会.2016中国痛风诊疗指南[J].中华内科杂志,2016,55(11):892-899.

[8]何泽民.镇痛息风汤治疗急性痛风性关节炎40例临床观察[J].中华实用中西医杂志,2004,4(17):3284-3285.

[9]肖玉兰.痛风性关节炎[J].人民军医,1995,2(4):52-54.

[10]周翠英,孙素平,傅新利.风湿病中西医结合诊疗学.北京:中国中医药出版社,1998:436-438.

[11]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:60-61.

[12]顾新,佟方,李京平,等.疼痛的评定[J].现代康复,2000,4(1):86-87.

[13]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,1995:179-181.

[14]朱婉华,张爱红,顾冬梅,等.痛风性关节炎中医证候分布规律探讨[J].中医杂志,2012,53(19):1667-1670.

[15]Novartis Pharmaceuticals. Long-Term Safety and Tolerability of Canakinumab Prefilled Syringes in Frequently Flaring Acute Gouty Arthritis Patients[EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/2017-05-20>.

[16]Novartis. Efficacy and Safety of Lumiracoxib 400 mg Once Daily in Acute Flares of Gout[EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/2006-11-29>.

(2017-08-24 收稿 责任编辑:王明)