



基于人体群体药代动力学的中药上市后 用法用量再评价

姜俊杰, 谢雁鸣*

(中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 现代中成药的用法用量是经过严格的 I, II, III 期临床试验确定的, 上市后亦缺少关于用法用量再评价的深入研究。因此, 临床应用中成药时, 其用法用量基本固定, 并没有依据个体情况调整给药剂量, 这种用药方法不符合个体化治疗的理念。人体群体药代动力学可为临床个体化用药提供数据支持, 从而实现中药上市后用法用量再评价。该文简要介绍中药上市后用法用量再评价的现状、意义, 以及人体群体药代动力学在中药上市后用法用量再评价中的应用。

[关键词] 人体群体药代动力学; 中药上市后再评价; 用法用量

目前我国药品管理法药物剂量的确定, 主要是依据上市前研究结果进行制定, 继而推荐给临床试用并最终确定其应用剂量。中成药上市后, 很少也很难对剂量进行重新调整。所以, 长期以来, 对于同一种疾病的治疗, 临床用药总是采用相同的剂量。但因个体间存在着或多或少的差异, 故同一用药剂量不可能适合于所有患者, 以至于具有相当比例的人群用药后出现不良反应, 或者疗效较差。因此, 有必要进行中药上市后用法用量再评价。

群体药代动力学 (population pharmacokinetics, PPK) 是应用统计学原理, 定量考察生理、病理、合并用药等多种固定效应和随机效应对药物代谢的影响, 探索患者群体中药物浓度决定因素的药代动力学研究方法^[1]。研究的主要目的是为制定更加合理、有效的临床给药方案提供全面的量化信息, 提高个体化治疗水平, 实现中药上市后用法用量再评价。

1 中成药上市后用法用量的现状

1.1 现代中成药用法用量固定 中成药的新药上市过程与化学药物相同, 都是经过严格的 I, II, III 期临床试验后批准上市的。I 期为人体耐受性评价试验, 以健康志愿者 20~30 例作为受试对象, 研究人体对新药的反应以及耐受性, 探索安全有效的剂量, 制定出合理给药方案。II 期为药物剂量的探索阶段, 以受试药预期应用的患者群为研究对象, 试验组不少于 100

例, 经随机对照试验对受试药的疗效及安全性做出评价, II 期临床试验为确定给药剂量的最关键环节。III 期为确证阶段, 依据 II 期临床试验的结果进一步验证药物的安全性和有效性, 明确给药方案。由此可见, 在各个阶段的临床试验中, 为避免个体差异对药物代谢及药物疗效等的影响, 试验对象大多采用同质人群, 整个试验过程并未依据个体差异而酌情调整剂量, 即没有以个体化治疗的思想作为宗旨。所以, 目前中成药的用法用量基本固定, 难以反映中医临床实践的特点, 也不具备根据不同个体的情况, 实现有针对性用药的技术支撑。

1.2 传统的中医用药具有经验性特征 事实上中医辨证论治思想的精髓即个体化治疗, 是个体化治疗的典型代表。但是由于中医学产生和发展时代的局限, 也决定了其临床诊治具有明显的经验性特征。2010 年版《中国药典》中规定附子的用药限量为 3~15 g, 但传统上实际的临床应用, 可针对不同患者用量达 30~100 g, 火神派医家用量甚至高达 200 g^[2]。诸如此类的例子比比皆是, 但这些只能作为佳话传颂, 后世难以把握其本质规律, 这就给中医临床用药造成相当的盲目性。古人云: “中医不传之秘在于量”, 特别是过去的老中医“传药不传量, 传子不传女”的现象, 更是给中药用量蒙上了一层神秘色彩。由此可见, 个体化治疗的理念虽然在中医辨证论治思想中得以体现, 但这一具有几千年丰厚文化底蕴的经验医学要得到国际上的认可, 仍有待于进一步与现代科学尤其是现代医学相结合。

2 中药上市后用法用量再评价是个体化治疗的重要手段

随着现代医学的发展和医疗模式的转变, 个体化治疗逐渐被人们所重视。世界卫生组织 (WHO) 指出 21 世纪的医学将从疾病医学向健康医学发展, 从群体治疗向个体治疗发展。个体化医疗的模式反映了医疗卫生领域学科发展的前沿, 在未来医学发展中具有举足轻重的作用^[3]。

对中药进行上市后用法用量再评价研究, 是实现个体化

[稿件编号] 20110806017

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2009ZX09502-030); 中国中医科学院自主选题研究项目 (Z0133)

[通信作者] * 谢雁鸣, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中医临床评价方法研究, Tel: (010) 64014411-3302, E-mail: zhinanb2010@ yahoo.com.cn

[作者简介] 姜俊杰, 博士, 助理研究员, 研究方向为中药上市后群体药代动力学研究, Tel: (010) 64014411-2802, E-mail: studentjiangjunjie@ tom.com



治疗的重要手段。临床中,依据患者的具体情况进行分析,然后制定出最佳治疗方案和用药剂量。这样不仅能够提高药效,而且减少药物毒性反应。中药上市后用法用量再评价研究将为临床更安全、有效、经济地合理使用药物提供重要的途径,充分体现了以人为本的医疗理念。

3 人体群体药代动力学在中药上市后用法用量再评价中的应用

3.1 血样标本的分析 所有现代微量仪器分析方法都可以用于群体药代动力学的研究,作为成分测定的分析方法。但由于生物样品中药物浓度普遍较低,一般只有近年来发展的一些灵敏度较高的新的分析方法,可以广泛应用于群体药代动力学研究,特别是中药群体药代动力学的研究。色谱-质谱联用技术相对成熟,已成为一种高度自动化、常规的应用分析手段,在中药药动力学研究中也得到广泛应用。

3.2 数据分析 PPK 可以利用稀疏的血样数据,应用统计学原理进行统计处理,便可以获得群体参数,从而指导临床个体化用药,实现中药上市后用法用量再评价。目前,国际上常用的软件有 PCNONLIN, MODFIT, MKMODEL, SIPHAR 和非线性混合效应模型 (nonlinear mixed effect model, NONMEM) 软件。其中,在中国应用最广泛的是用 FORTRAN 语言汇编而成的 NONMEM 程序。

NONMEM 法集合患者群体如时间、浓度、效应等的原始

数据,同时考察食物、遗传、合并用药及生理病理等因素对结果的影响,将经典 PK 模型与各固定效应模型,个体间、个体自身变异的统计模型结合起来,一步求出 PPK 参数。而且,可以在已有群体参数的基础上,应用贝叶斯 (Bayesian) 反馈法计算个体的 PK 参数,最终得出个体的给药剂量,指导临床合理用药。

4 小结

中药人体群体药代动力学实验方法简便易行,在中药上市后用法用量再评价研究方面,具有广阔的发展前景。但 PPK 在中药上市后用法用量再评价研究领域中,正处于起步阶段,研究思路和研究方法仍有待于进一步的尝试和探索。随着现代化检测技术及统计软件的不断更新,将为中药人体 PPK 研究提供坚实的基础,进而对中药上市后用法用量再评价研究起到积极的推进作用。

[参考文献]

- [1] Charles M, Thomas S. Expanding clinical applications of population pharmacokinetics modeling [J]. Br J Clin Pharmacol, 1998, 46(4): 321.
- [2] 李东伟. 火神派的学术思想与附子的临床合理使用 [J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(30): 7385.
- [3] 刘建平. 循证医学与个体化治疗 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(6): 505.

Post-marketing re-evaluation about usage and dosage of Chinese medicine based on human population pharmacokinetics

JIANG Junjie, XIE Yanming*

(Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] The usage and dosage of Chinese patent medicine are determined by rigorous evaluation which include four clinical trial stages: I, II, III. But the usage and dosage of Chinese patent medicine are lacked re-evaluation after marketing. And this lead to unchanging or fixed of the usage and dosage of Chinese patent medicine instead of different quantity based on different situations in individual patients. The situation of Chinese patent medicine used in clinical application is far away from the idea of the "Treatment based on syndrome differentiation" in traditional Chinese medicine and personalized therapy. Human population pharmacokinetics provides data support to the personalized therapy in clinical application, and achieved the postmarketing reevaluating of the usage and dosage of Chinese patent medicine. This paper briefly introduced the present situation, significance and the application of human population pharmacokinetics about re-evaluation of the usage and dosage of Chinese patent medicine after marketing.

[Key words] human population pharmacokinetics; reassessment of Chinese medicine in the post-marketed; usage and dosage

doi:10.4268/cjcm20112014

[责任编辑 马超一]