



· 药事管理 ·

# 中药上市后临床再评价研究若干问题思考

何伟, 谢雁鸣\*, 王永炎

(中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 中药上市后再评价是一项复杂的、内容涵盖广泛的、实施难度大的研究工作, 而我国上市后再评价起步较晚, 从法规制度、技术规范等方面均有待完善。需要就中药上市后临床再评价过程中需注意若干问题, 如再评价的法规要求、评价依据、评价对象选择等做初步探讨。

**[关键词]** 中药; 上市后临床再评价

药品上市后再评价是对药品上市前研究的必要补充及上市后研究的全面总结, 是药品评价过程的重要阶段, 具有举足轻重的地位。由于我国药品上市后再评价尚缺乏相关法规制度要求, 造成上市后再评价以自发研究为主的局面, 但存在“研究目的单一, 方法多样、人力、物力资源分散<sup>[1]</sup>”等不足。近年来, 由于中药注射液不良反应/事件频发, 使得国家食品药品监督管理局(SFDA)全面启动中药注射液的上市后再评价研究工作, 这标志我国中药上市后再评价已渐入规范化。以下仅对中药上市后临床再评价的概念、相关法规、评价依据及注意事项等做初步探讨。

## 1 明确药品上市后再评价与Ⅳ期临床试验的区别与联系

由于药品Ⅳ期临床试验与上市后再评价在研究的定位阶段、研究目标等方面有相似之处, 所以, 两者常被混淆, 甚至认为是同一概念的不同称谓, 因此, 有必要先明确上市后再评价与新药Ⅳ期临床试验的区别与联系。《药品注册管理办法》(国家食品药品监督管理局第 28 号令)指出, Ⅳ期临床试验是新药上市后应用研究阶段, 其目的是考察在广泛使用条件下药品疗效和不良反应, 评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等。而药品上市后再评价是指: “根据医药学的最新学术水平, 从药理学、药剂学、临床医学、药物流行病学、药物经济学及药物政策等方面, 对已经批准上市的药品在社会人群中的疗效、不良反应、用药方案、稳定性及费用等是否符合安全、有效、经济的合理用药原则做出科学评价<sup>[2]</sup>。”即Ⅳ期临床试验虽然也定位在

上市后阶段, 但其关注的重点是药品经广泛人群应用后所表现出的疗效和安全性, 是按照法规要求进行的, 需观察 2 000 例, 可以不设对照。而上市后再评价并不仅仅关注扩大应用人群后的疗效和不良反应, 还应对生产工艺、药物质量、药理毒理、药物经济性、生态学等进行再评价研究。罕见不良反应的观察需要 3 万例, 疗效的再评价则要根据研究目的设计临床再评价方案类型, 样本量根据统计学要求计算。因此, 上市后再评价应属广义上再评价的概念范畴。

## 2 严格遵循国家相关法规要求进行临床再评价

我国新药申报注册必须经由 SFDA 批准, 才可以进行相关的 I, II, III 期临床试验研究, 以确证药品的疗效和安全性, 且必须遵循《药物临床试验质量管理规范》要求, 并接受药品监督管理部门对批准临床试验的监督检查。而对已上市药品再评价研究并未做严格限定, 只在《中华人民共和国药品管理法》第三十三条中有“国务院药品监督管理部门组织药学、医学和其他技术人员, 对新药进行审评, 对已经批准生产的药品进行再评价”, 而后并未就药品再评价出台相关法规, 但随着中药注射液临床使用日益广泛, 其不良反应的报道也日益增多, 甚至出现一些重大安全事故, 鉴于中药注射液安全性的严峻形势, SFDA 于 2009 年 7 月 21 日正式启动中药注射液安全性再评价研究工作, 选择了一些临床广泛使用的中药注射液先行做再评价研究。并根据《中药注射剂安全性再评价工作方案》和《中药、天然药物注射剂基本技术要求》, 拟定《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》(征求意见稿)和《中药注射剂安全性再评价质量控制要点》(征求意见稿), 并进一步制定了《中药注射剂安全性再评价相关技术评价指导原则》(征求意见稿), 包括非临床研究、临床研究、生产工艺、质量可控性、风险控制能力、风险效益评价、风险管理计划等内容, 以规范中药注射液安全性再评价研究的质量控制和技术。虽然这些安全性再评价相关技术征求意见稿仍需进一步修订和完善, 但相信这是我国中药上市后再评价步入正轨的良好开端。所以在中药(中成药)的有效

**[稿件编号]** 20100301011

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030)

**[通信作者]** \* 谢雁鸣, 研究员, 博士生导师, Tel: (010) 64014411-3302, E-mail: zhinanb2005@yahoo.com.cn

**[作者简介]** 何伟, 中国中医科学院在站博士后, 主要从事中药上市后再评价关键技术研究



性及安全性再评价相关法规正式出台前,正在进行或拟要进行的上市后再评价研究也应遵循《药物临床试验质量管理规范》、《药品管理法》等相关法规要求进行。

### 3 以药品说明书为主要依据进行临床再评价

中药与西药说明书比较而言,尚缺乏规范化,如治疗适应症较宽泛,定位不够准确等,更显而易见的区别在于对不良反应、使用剂量、禁忌、药物间相互作用、老人、儿童、孕妇及哺乳期妇女等特殊人群用药信息的描述多不明确,甚或缺如。特别是中药注射液在使用注意事项方面,如滴速、溶媒的种类及容积、使用温度、配伍使用等均缺少限定条件,这也是中药注射液多发严重不良反应的重要原因。

目前,中药说明书仍存在种种缺陷和不足,这与中药为天然药物,品种纷繁、成分复杂,有效成分筛选、质量控制较难等原因有关,导致上述说明书重要信息难以被研究并阐述清楚,这就需要上市后再评价研究对其不断进行补充和完善。但在此之前,说明书作为对药品上市前相关研究的总结和概括,仍包含了药品安全性、有效性的重要科学数据、结论和信息,用以指导安全、合理使用药品(《药品说明书和标签管理规定》),因此,在中药上市后再评价研究时,也要基于药品说明书里记载的功能主治、用法用量、不良反应及禁忌等内容展开,如《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》(征求意见稿)就明确提出:“对中药注射剂临床安全性、有效性的研究和评价应基于药品说明书功能主治范围”。“除增加安全性信息外,变更功能主治、用法用量等项内容应提供批准证明文件”。另外,《药品说明书和标签管理规定》也指出:对药品说明书进行修改的,应当及时提出申请。可见,上市后再评价不可背离药品说明书内容,而必须以其作为主要依据。

### 4 应充分重视临床安全性再评价

由于中药研发者、临床医师及患者等更为关注的是中药的治疗效果,所以上市后再评价研究的重点也多倾向于有效性及治疗新适应证候筛选,而常忽略或淡化安全性再评价研究,另一方面,由于中药不良反应较西药少,且大多数轻微,所以,常给人以无毒副作用的错误印象,这也是忽视安全性研究的重要原因。但随着中药使用率的上升,一些不良反应/事件,如龙胆泻肝丸事件、小柴胡汤事件、鱼腥草注射液事件、双黄连注射液事件等不良事件也时有发生,所以,中药尤其是中药注射液的安全性已重新被人们所认识,并日益引起关注和重视。

上市后安全性再评价与上市前安全性研究比较,使用人群更为广泛、样本量更大,治疗措施也更接近临床实际情况等,可以更好的筛查不良反应/事件,尤其是小概率事件,因此,国外的上市后再评价主要是指安全性再评价,而有效性研究应在上市前研究完成。安全性再评价包括药学、非临床安全性、临床安全性研究等方面,其中药理学研究对中药的原料、辅料、包装材料、生产工艺、质量研究、质量标准、稳定性

等有严格要求;在缺乏安全性数据的前提下,非临床安全性研究应进行一般药理学试验、急性毒性试验、长期毒性试验、制剂安全性试验等。而安全性的临床研究,宜采用不良反应/事件的主动监测、自发呈报系统及文献研究成果分析等相结合的综合再评价方法。

需要着重指出,安全性再评价不应只是一时的研究行为,而应是长期的、连续的、累积的评价过程,即只要药品仍在销售、流通,安全性再评价就应持续监测下去,并通过发生安全事件中中药进行风险-效益评估,而采取“撤消、限制使用和修改说明书等手段,以保障合理用药<sup>[3]</sup>”。

### 5 上市后再评价要进一步明确临床定位,其目的是提高临床疗效。

由于不同疾病在发生、发展、演化过程中可以表现为同一种证候,即“异病同证”原理,而中医学以“辨证论治”理论来指导自己的临床诊疗活动,既然“证”同,那么“治”也应该相同,当然考虑不同病种自身的特点,这种“治”同中,又有所不同。总的来说同一种中药,在“辨证论治”前提下,可以被用于多种系统疾病治疗,即“异病同治”原理。而从中药的临床使用来看,情况也多与理论相符,即具有某一固定功能主治范围的中药,在临床实际使用中也是常被用于其他疾病的治疗,且有可能取得良好疗效,这为中药上市后治疗适应症的再评价提供了实践基础。因此,在中药上市后再评价研究时面临的是多治疗适应症的现实,而再评价研究申请者为了追求最大化的社会经济利益,往往希望做多治疗适应症的再评价研究,从而导致虽然再评价范围全面,但全而不精,定位不准的情况,不仅加大了工作量和经费投入,更不宜突显中药的作用特点和优势。建议集中选择1至2个主要治疗适应症,做为重点再评价研究对象,而评价内容也不应照办或与新药I, II, III, IV期临床试验雷同,而应深入思考所研究中药品种与同类药品比较所具有的优势,选择能充分反映中药作用特色的评价指标,做细致化、深入化研究,以提高临床疗效。

### 6 宜以常见病、重大病、多发病作为临床再评价对象

上市后中药不仅在治疗病证种类上品种纷繁,即使是治疗同一或相近病证中药,也是多个品种并存。就单个中药品种来说,面对的也不仅是基于说明书范围的治疗适应症再评价,还应包含上市后研究所报道的治疗适应症再评价。所以,如何在这些待评价品种及病证中筛选再评价对象,是需要谨慎而认真考虑的问题。建议优先选择在临床中广泛使用的、疗效确切的、再评价需求急迫的中药大品种作为再评价对象。在治疗病种的选择上应以常见病、多发病、重大病为再评价重点,以解决国家和社会面临的公共卫生难题,使再评价真正体现实际的应用价值,如参麦注射液由红参、麦冬组成,具有益气固脱、养阴生脉的功效,可用于冠心病、心肌梗死、心力衰竭、休克、病毒性心肌炎、慢性肺心病、粒细胞减少症、肿瘤等病,而属气阴两虚证患者的治疗,在对其进行



上市后再评价时,也不宜将所有病种作为研究对象,而需做选择性评价。相对来说,其中的冠心病是常见病、多发病,也是危害人民生命健康和生活质量的重大心血管疾病,宜作为首先重点评价对象。

#### 7 针对中药自身的作用特点来设定临床再评价研究内容

在确定再评价研究病证以后,就会涉及到评价指标的选取问题,这是关系到是否能达到预期研究目标及体现中药作用特色的关键。在评价指标的选取时,我们常会忽略中药自身药物组成及配伍后全方所表现的作用特点,而转移到中药所治病种病理特点上来,从而设定相应病种所常用的评价指标,但这些评价指标并不能反映不同中药在治疗同一疾病时所具有的不同作用特点,所以必须了解待评价中药是对疾病哪一分期、类型及病理机制具有疗效,有选择性、有针对性地设定临床再评价指标内容。

#### 8 必须注重临床试验研究方案的可行性

无论中药品种,病种及评价指标选取有多么精当,而研究方案不具有可行性,或实施时很难进行下去,所有的研究设计也就成了空谈和设想,研究方案的可行性受研究方法是否恰当、患者是否已从再评价申请者是否能够承受经济负担等诸多因素限制,如临床试验中指标检测过于频繁,导致患者依从性较差;研究人群较为少见,难以在有限的研究期限内采集到需观察数量的病例;按临床试验方案预算需

耗费大量经费,而再评价研究者难以承担等。所以,在确立研究方案时,必须充分考虑研究方案的可行性问题,以减少研究实施的难度。

#### 9 结语

总之,中药上市后再评价是一项复杂的、内容涵盖广泛的、实施难度大的工作,而我国上市后再评价起步较晚,从法规制度、技术规范等方面均有待完善。所以,我们应该积极借鉴国外对药品上市后监测制度和先进经验,并考虑我国中药自身特色和实际情况,建立适合中药上市后临床再评价的研究模式和方法。采取“企业自主再研究和国家强制再评价相结合的办法<sup>[4]</sup>”,并结合循证医学、药物流行病学等研究方法开展中药上市后临床再评价工作。

#### [参考文献]

- [1] 刘佳,吴晔,程鲁榕. 制定我国《药品再评价管理办法》的法律依据及有关问题分析[J]. 中国卫生法制,2005,13(6):10.
- [2] 颜敏,李少丽,吴晔,等. 药品上市后再评价工作的现状与思考[J]. 中国新药杂志,1999,8(7):433.
- [3] 郭晓昕,颜敏,张素敏,等. 对药品上市后安全性再评价若干问题的探讨[J]. 中国药学杂志,2001,36(3):205.
- [4] 白晓菊. 从中药注射液不良反应看中药的上市后再评价问题[J]. 中国药物警戒,2009,6(2):89.

## Thought on several problems of clinical revaluation of post-marketing herb research

HE Wei, XIE Yanming\*, WANG Yongyan

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

[Abstract] The revaluation of post-marketing herb is a complex research work, which concerns widely content and difficult to put it into practice. The starting of our country's revaluation post-marketing herb was comparatively late. It should protect it both in laws and regulations mechanism as well as technological specification. This article is try to focus on some attention problems in revaluation of postmarketing herb process. Such as the laws and regulations demand, the basement and the subject of revaluation of post-marketing herb.

[Key words] traditional Chinese medicine; re-evaluation of clinical postmarketing; herbs

doi: 10.4268/cjcmm20101230

[责任编辑 刘 晔]