

关于中药临床评价及 I 期临床研究的讨论

中国中医科学院西苑医院 唐旭东



- 一、以GCP为抓手提高中药临床评价实施能力
- 二、中药新药 I 期临床研究现状与思考



一、以GCP为抓手提高中药临床评价实施能力



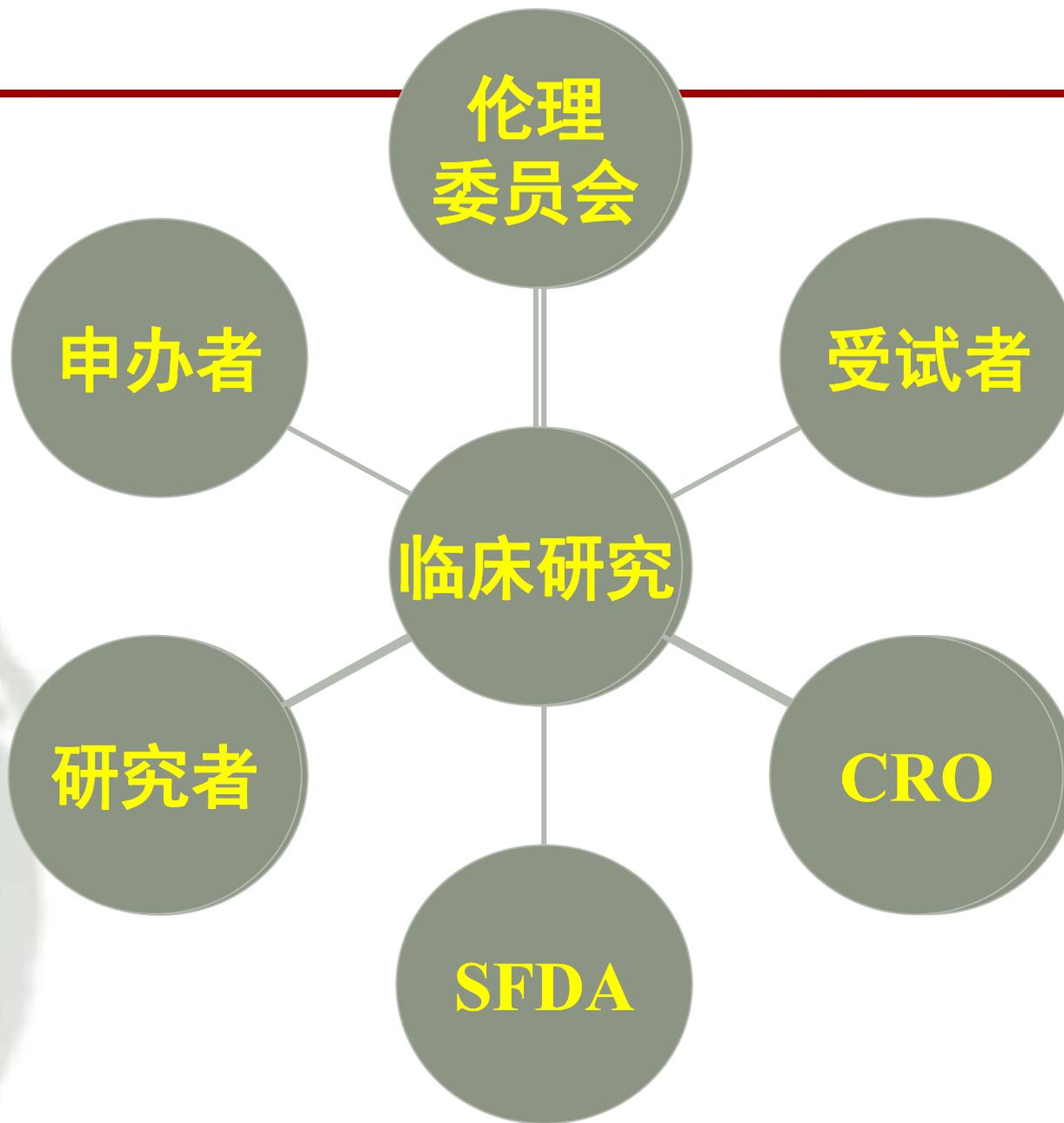
什么叫“GCP”？



- ◎ GCP (Good Clinical Research Practice)
——是国家药品监督管理部门对临床试验所作的
标准化、规范化管理的规定。
- ◎ 我国曾经翻译为《药品临床试验管理规范》
- ◎ 现行的正式译法《药物临床试验**质量**管理规范》



新药临床研究的参与因素



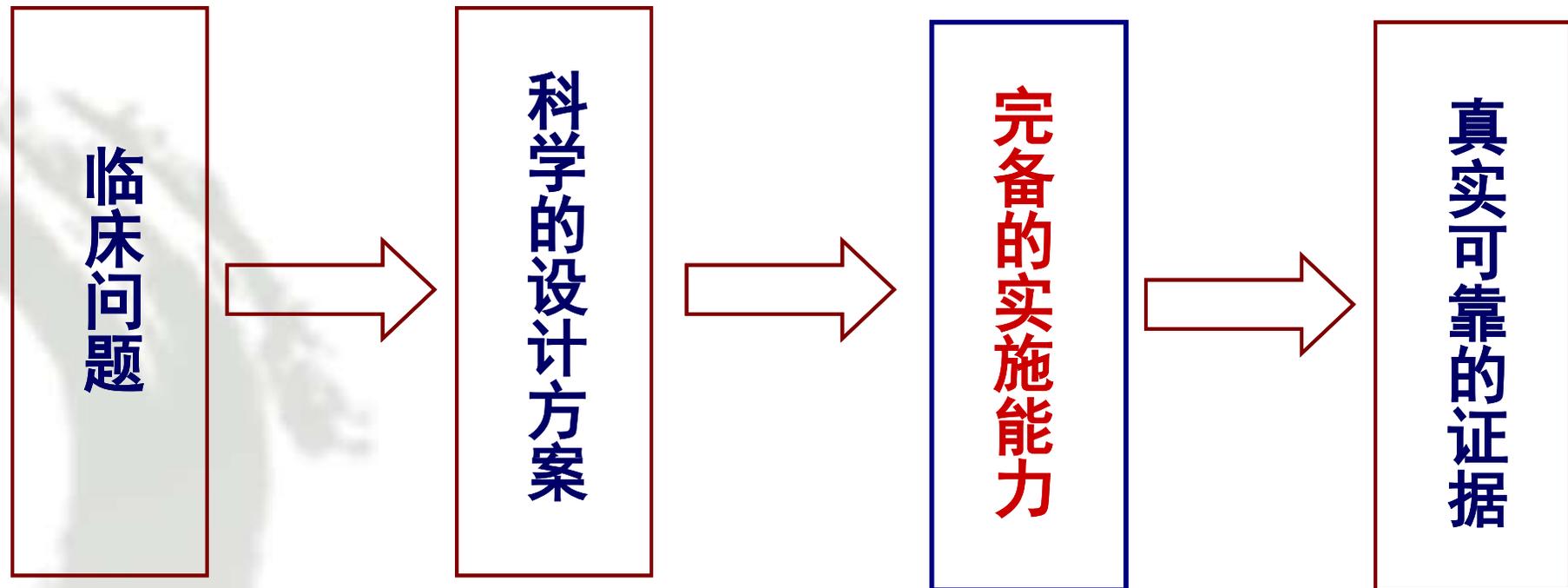
- ◎ 方案设计
- ◎ 组织实施
- ◎ 监察
- ◎ 稽查
- ◎ 记录
- ◎ 分析总结
- ◎ 报告



**关键：实施能力
(操作问题)**



以GCP建设为抓手 建立临床科研实施网络和质量控制体系



“两线分离”的现状



- 一线：新药临床试验—仅限新药—GCP/“及格万岁”
- 一线：新药之外的临床科研—比较性研究、创新性研究
不完全是药物治疗性研究
—科技创新

既往，两线是分离的。



“两线分离”的尴尬（“中国特色”）

- 新药临床试验—独立的GCP机构和管理—大多数“吃不饱”
—“赔本买卖” / 医院自掏腰包
- 临床科研课题—临床各学科研究团队—大量的纵向研究课题
—临床科研各个环节缺乏支撑



行业主管所倡导的大型中医医疗机构的发展趋势：

- 中医临床研究基地（重点病种）
- 研究型医院



- ◎ 以临床为中心，临床-基础密切结合——科研工作重点
- 医院设置的科研支撑机构
 - 临床药理研究所（GCP中心、疗效评价中心）
 - 实验研究中心（药理、药化、药代、制剂、毒理）
 - 保健品研究中心
 - 优势学科群（老年医学所、心血管所，重点学科与专科）
- 医院建设的科技平台
 - 中医临床评价平台
 - 中药新药及保健品研发平台
 - 中医药应用基础研究平台



如何“盘活两线”、提升医院科技创新能力？

➤ 新药临床试验机构和管理

—如何自身盘活？

—融入医院科技创新体系+引入外援（横向科研）

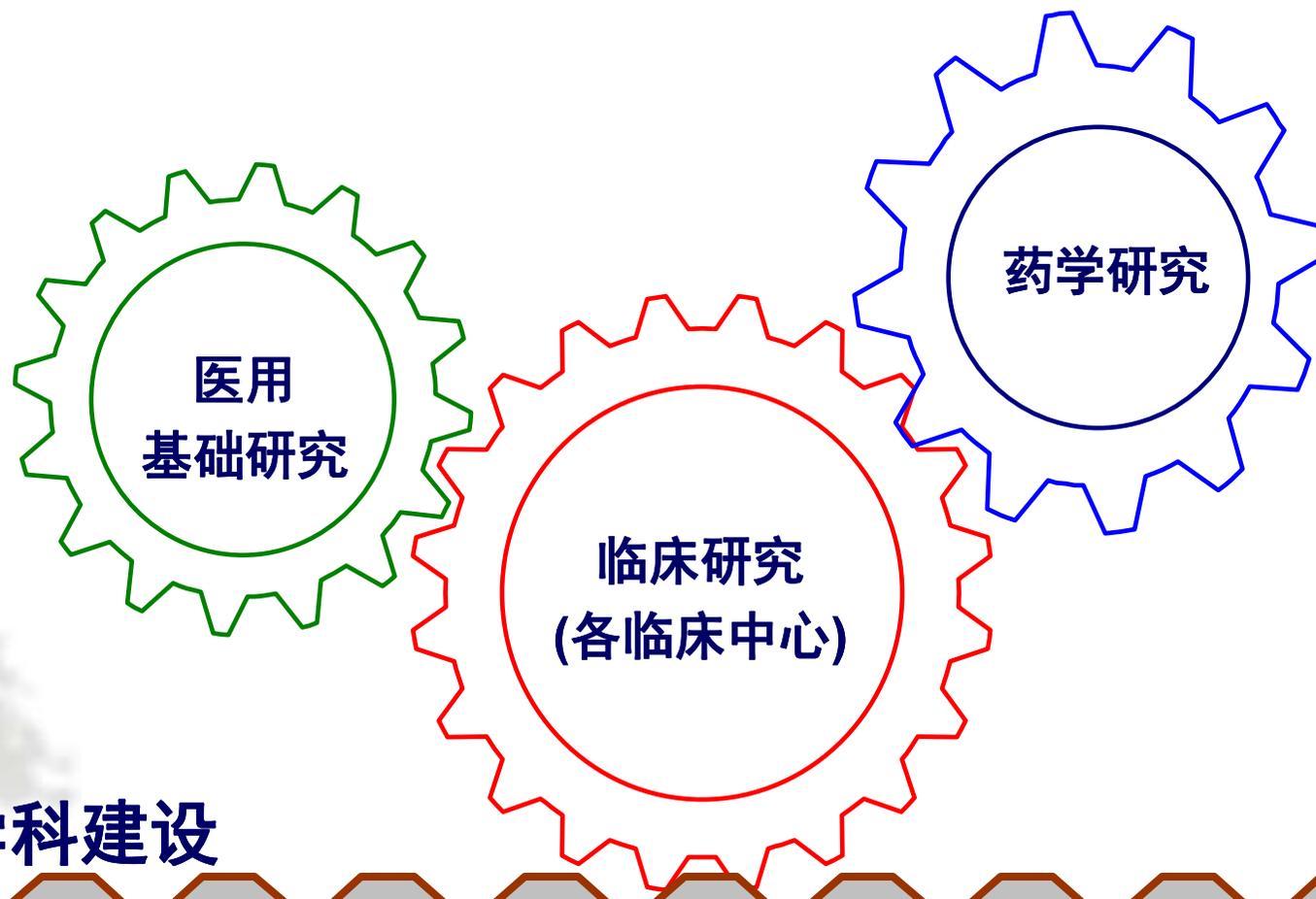
➤ 纵向临床科研课题

—提高临床各科研究团队学术水平

—支撑临床各科医疗与教育业务发展



“两线并轨”，创建和加强中医临床药理学科建设

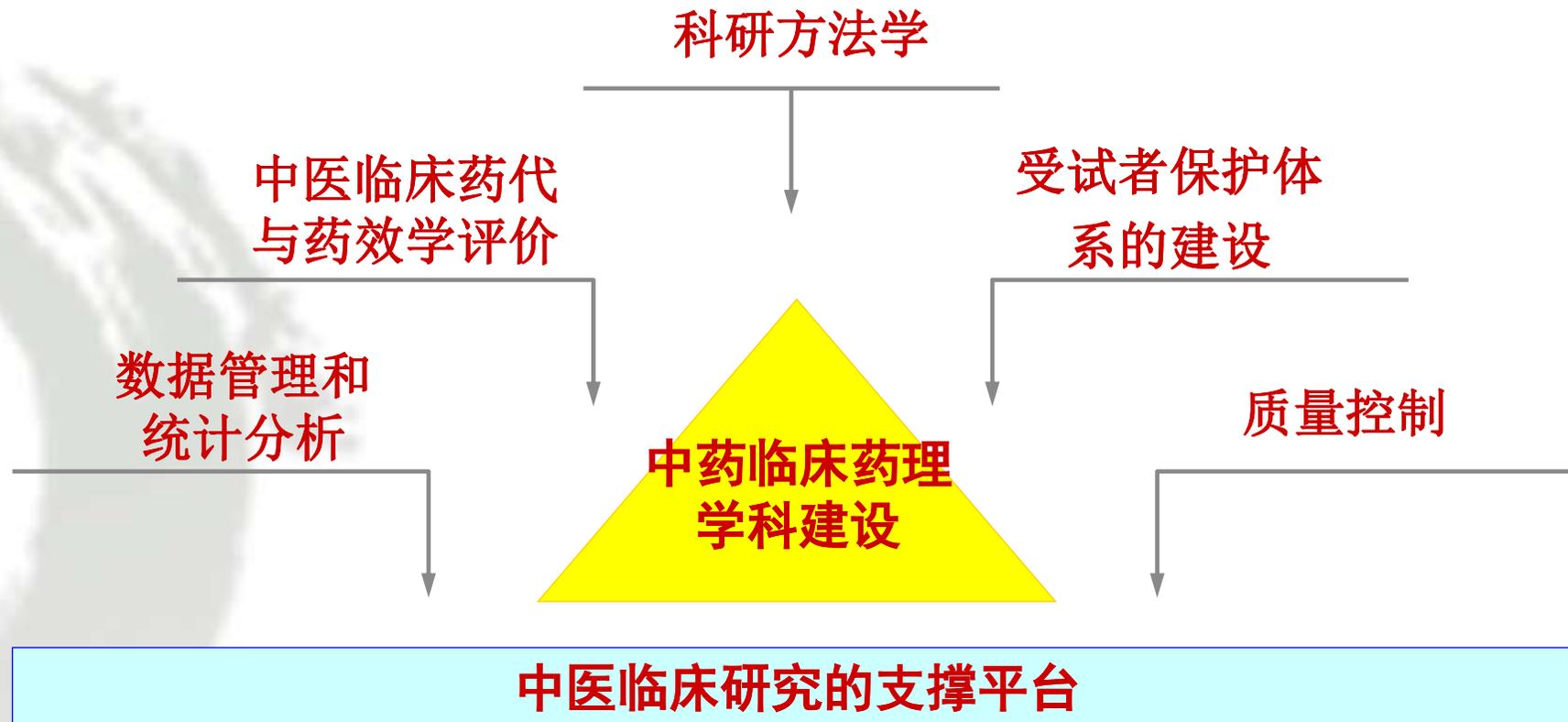


中医临床药理学科建设

科研设计/网络数据管理/统计分析/医学伦理/质量控制/……



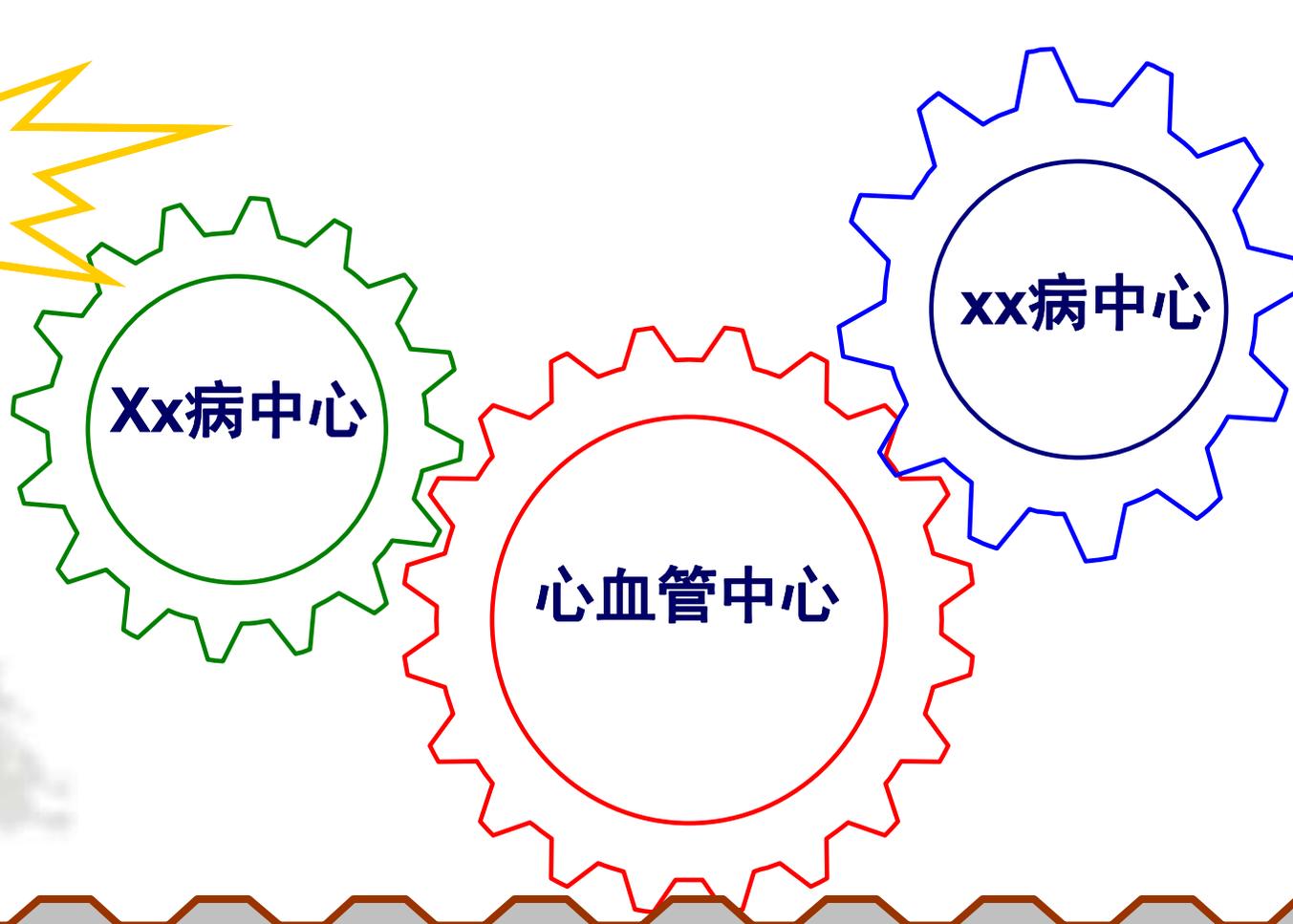
- 以“提高中医药临床研究的质量和水平”为宗旨
- 秉承“方法科学、技术先进、操作规范、管理完善、
服务优质”的精神



对内“两线并轨”，对外“增加合作”



企业资源
转化医学



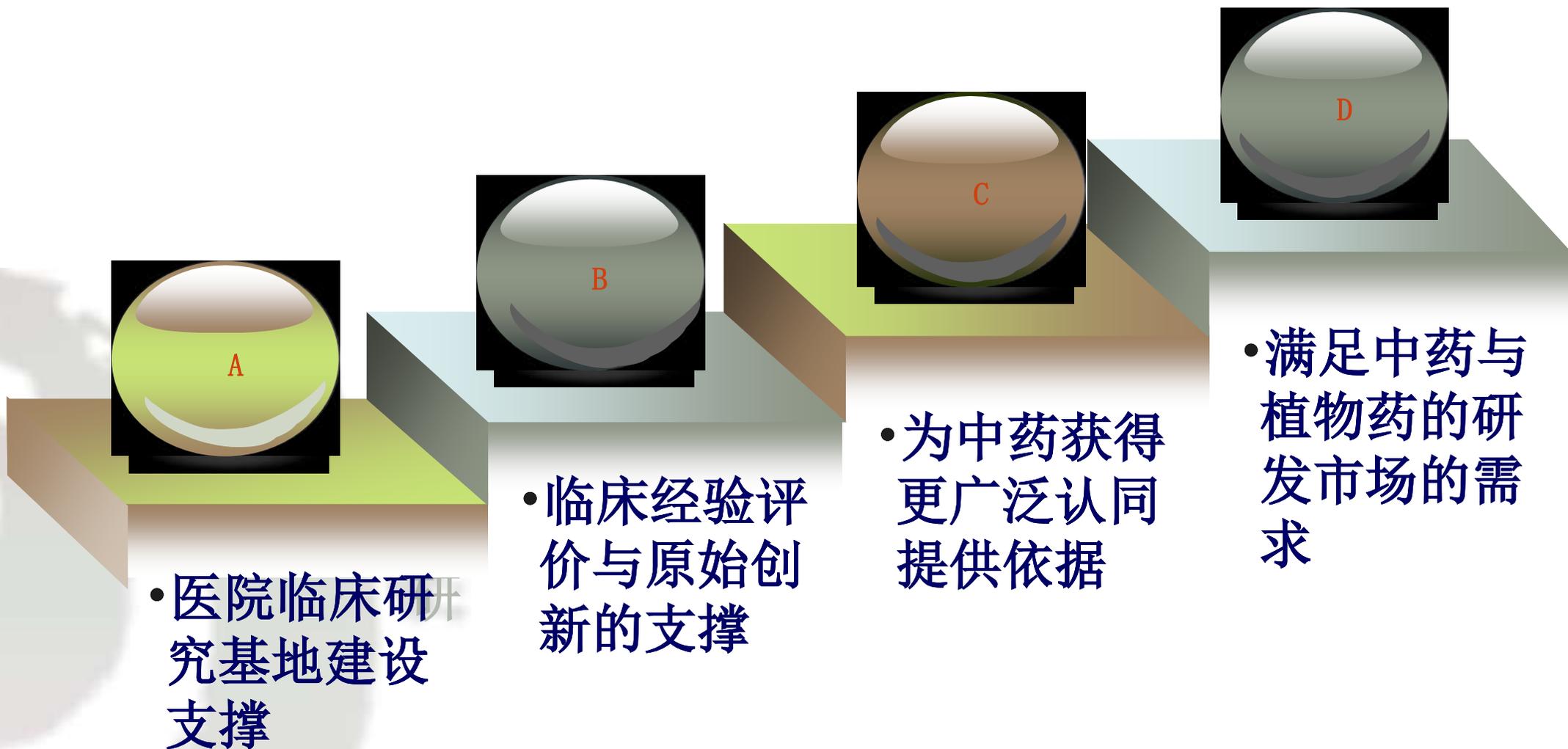
临床药理研究所

国际合作/企业合作……

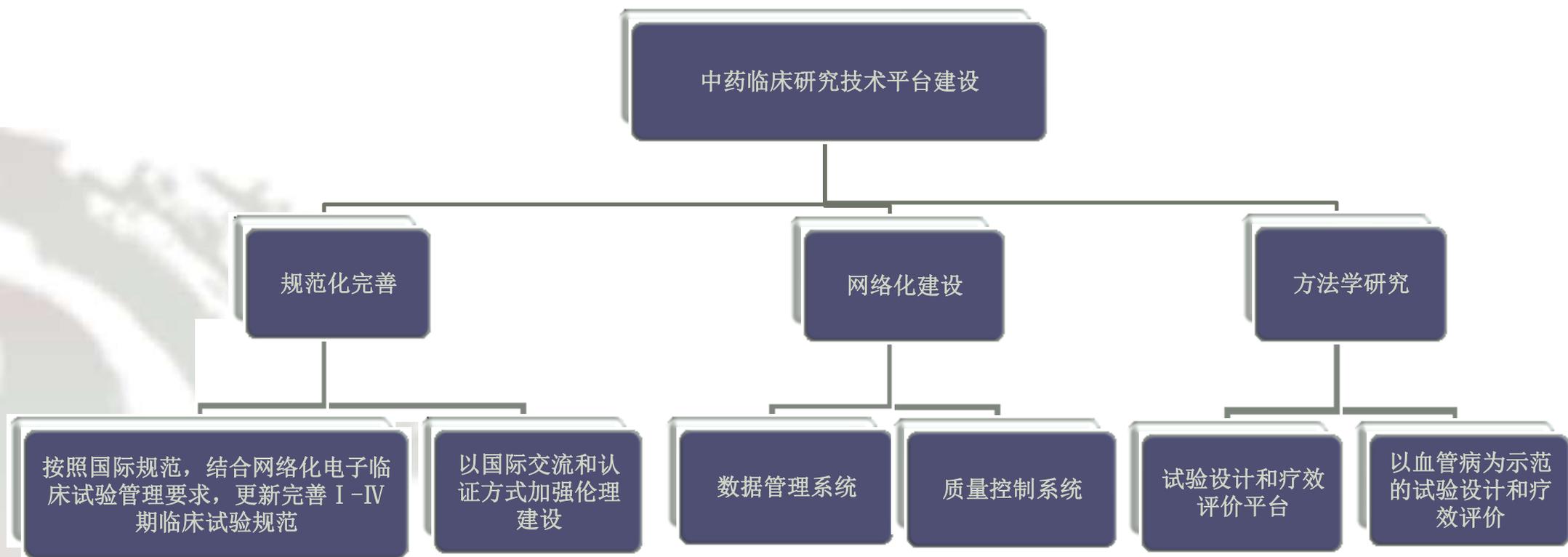
专业技术合作/药物评价与早期研发合作……



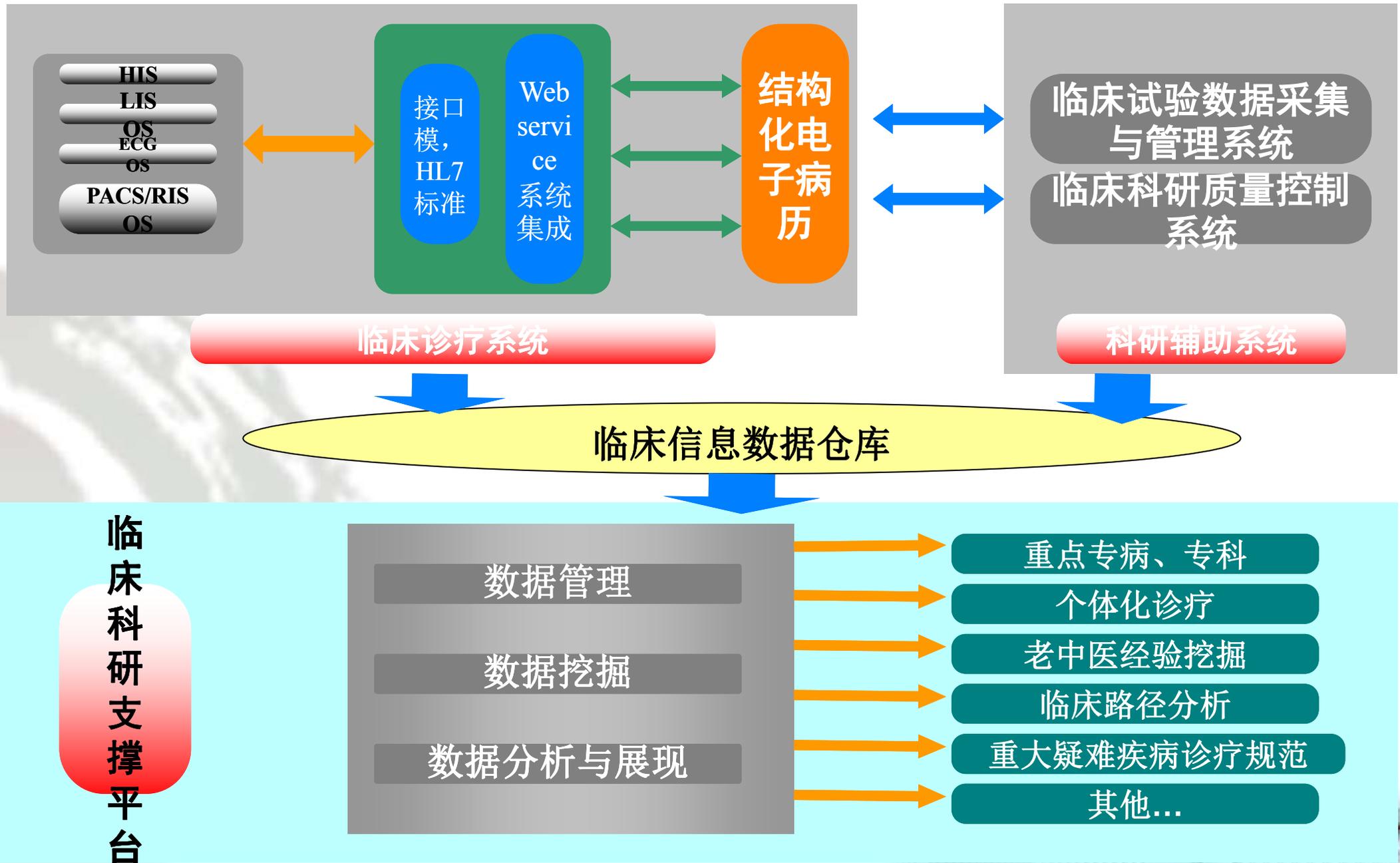
以GCP平台作为重要的支撑



GCP平台建设是催化剂和快车道！



院内：实现临床、科研信息的整合、共享、利用



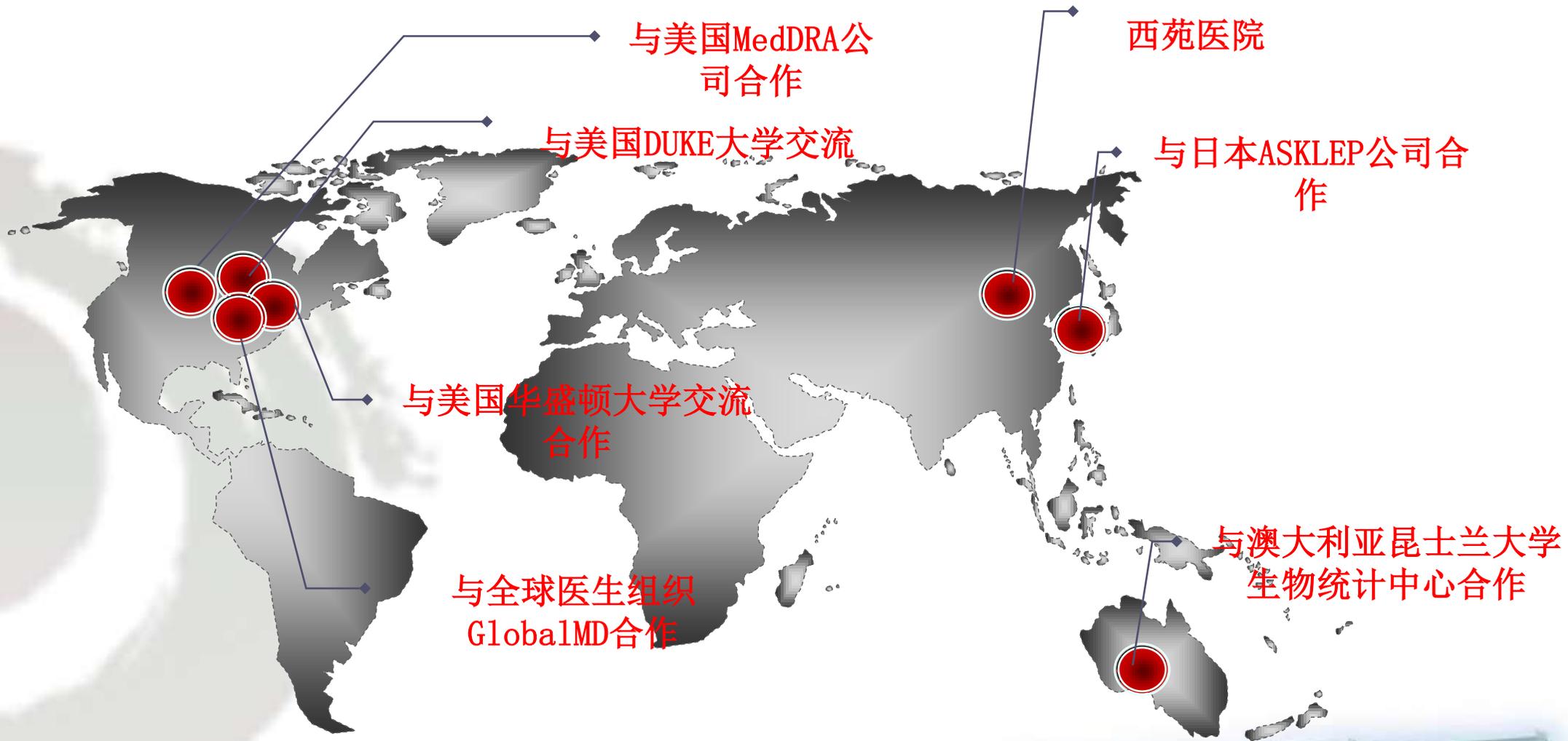
院内外：形成**重点病种**的**临床研究中心**

基于网络化的
临床试验
数据管理
与统计分析

基于临床专家
协作网络和
科研方法学专家
的研究组织



以更高的视野和要求设计和推动建设



二、中药新药 I 期临床研究现状与思考



(一) 建设的目的



- 1、满足国家要求，为创新药物开发提供支持，开展中药新药的早期及I期临床试验
- 2、培养科研创新能力和人才，是研究机构临床科研与创新核心竞争力的体现。





3、符合“十一五”“十二五”国家科技重大专项课题“重大新药创制”科技重大专项创新药物研究开发技术平台建设重点资助的方向。

具备创新药早期临床试验能力：

- ◎ 具有一定规模的I期临床试验病房；
- ◎ 具有开展临床药代动力学、药效动力学和个性化给药试验能力的临床研究团队和专业管理人员；
- ◎ 建立起软件、硬件、管理机制和人员配备能与国际接轨的早期临床试验平台；
- ◎ 能够深入研究和新药临床试验中有关心脏毒性、肝脏毒性等主要器官毒性的检测方法，能够以药物基因组学、生物标志物和替代终点开展早期临床评价研究

（引自申报指南中考核指标）



(二) 建设的要求



1、除遵循国内外临床试验共同的相关法规外，主要技术建设要求遵循我国SFDA规定的下列标准。

- 《药物 I 期临床试验管理指导原则》
- 《I 期临床试验研究室资格认定现场检查指南》
- 《I 期临床试验生物样本分析实验室质量控制指南》



2、主要研究内容

- 耐受性试验
- 药代动力学试验（包括PK，或PK-PD）
- 食物对吸收的影响
- 药物相互作用
- 生物利用度
- 疾病状态下对药物代谢的影响
- 特殊安全性
- 其它



3、严格的实验室质控及管理要求：运作是否科学，质量是否可控，数据是否可溯源，特别是对硬件的要求：大到HPLC-MS，小到一个试管，均要求有仪器档案，有检验确证（IQ，OQ，PQ）和采购、接收、储存、使用记录。鼓励通过国际认证。

“建立和完善符合国际规范的新药临床评价实验室：各类实验室的操作规程符合国际标准、技术标准和管理规范，并获得中国合格评定国家认可委员会（CNAS）或中国实验室国家认可委员会（CNAL）和美国病理学家协会（CAP）实验室认证；各级质检机构的计量认证和审查认可”———“重大新药创制”科技重大专项“十二五”实施计划2012年课题申报指南



4、人员的配置要求：要有高素质综合型人才，配置研究医师，研究护士，临床药理学人员，统计人员，IT人员，掌握PK-PD及建模与仿真技术的人员

5、对计算机软件的要求：所用软件均需通过验证，应有专业技术人员负责计算机系统的开发、验证、操作和维护，并保留相关记录



6、高水平的方法学要求：对方法学的考核及生物样本的分析技术有更高的要求（小分子、大分子、定性、定量、代谢产物分析、酶学等）。中药临床药代动力学的特点是多成分而且血药浓度很低，这方法学提出了很高要求。



(三) 难点与挑战



1、投入与产出冲突

- 现在国内约130-150家I期临床研究室，全部隶属于国家的大医院，主要运作模式相同（个别和CRO或ARO共同经营）
- 主要分两部分建设：I期研究病房和I期临床实验室，每个I期研究室投资在1000万-3000万，人员数人到数十人，用房几百到几千平方米，面临医疗与科研冲突（病房、实验室、设备）
- 每年研究项目0项到数十项，收入0到数百万（个别到千万），不挣钱，甚至赔钱，要有持续的经费支持，投入与产出的冲突



2、人才和技术创新的缺乏

- 中药的特殊性决定了必须在试验研究设计和样品分析技术中不能完全拷贝西药的方法和手段，要有设计思路和分析方法的创新，是否有足够的人员和能力。
- 高素质的临床科研人才和团队是I期临床研究室建设成功与否的关键因素，要考虑高素质的人才成本和持续学习及培训成本



1、西苑医院的经验和探索

- ◎ “十五” PK-PD模型研究，具备了开展PK-PD模型研究的技术和设备条件。
- ◎ “十一五” 中药复方口服药物多指标成分分析的临床药代动力学研究，建立了有效部位多种活性成分的高灵敏度LC-MS/MS分析方法
- ◎ “十二五” 继续开展1-3个多成分口服药物的药代动力学研究，阐明药物与靶蛋白/受体相互作用所致的药效学关系，建立药物与靶蛋白/受体相互作用模型。



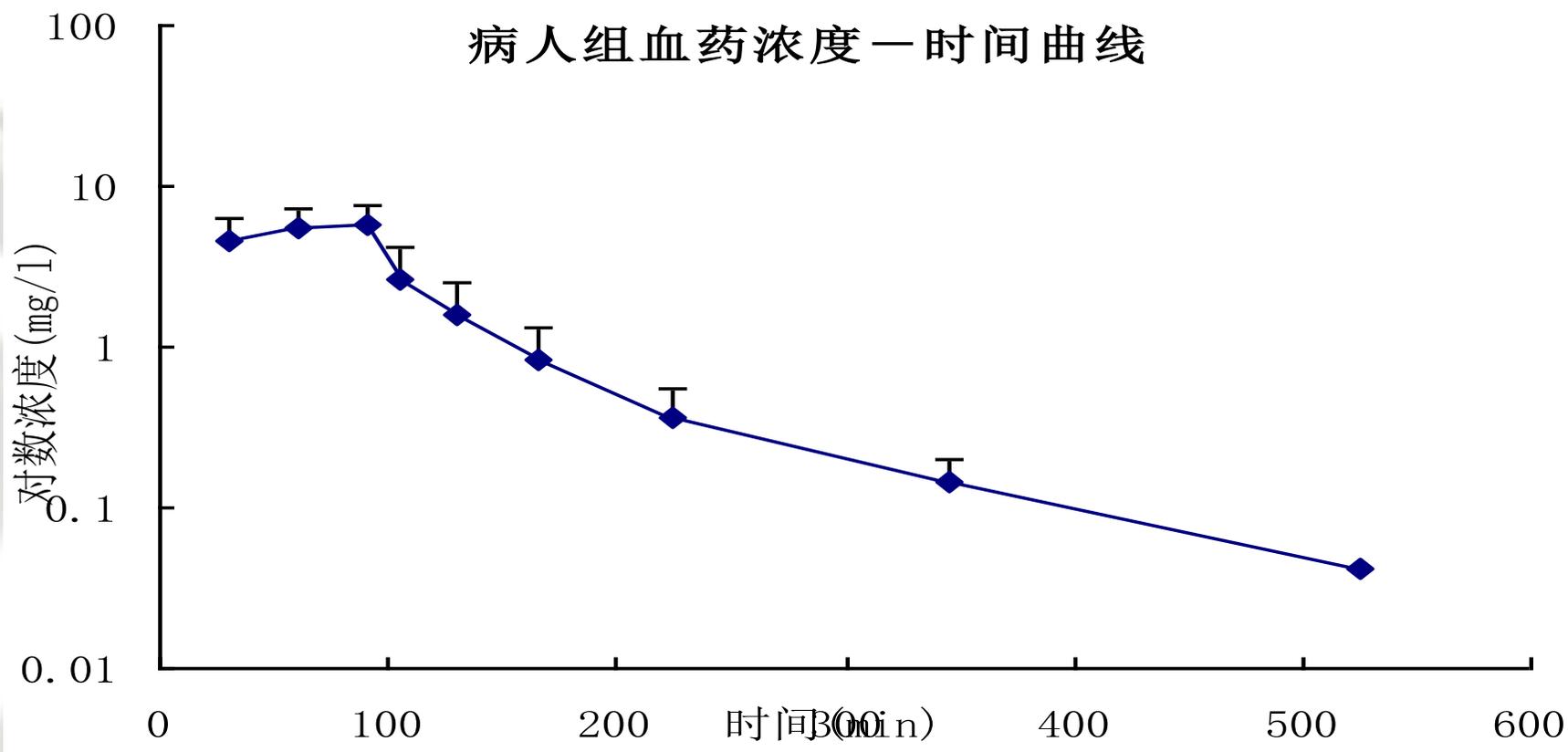
探索了冠心病血瘀证病人丹酚酸B的药代动力学特征



与健康受试者比较，消除半衰期和表观分布容积Vd 显著减小

药物在病人体内表现出更短的半衰期

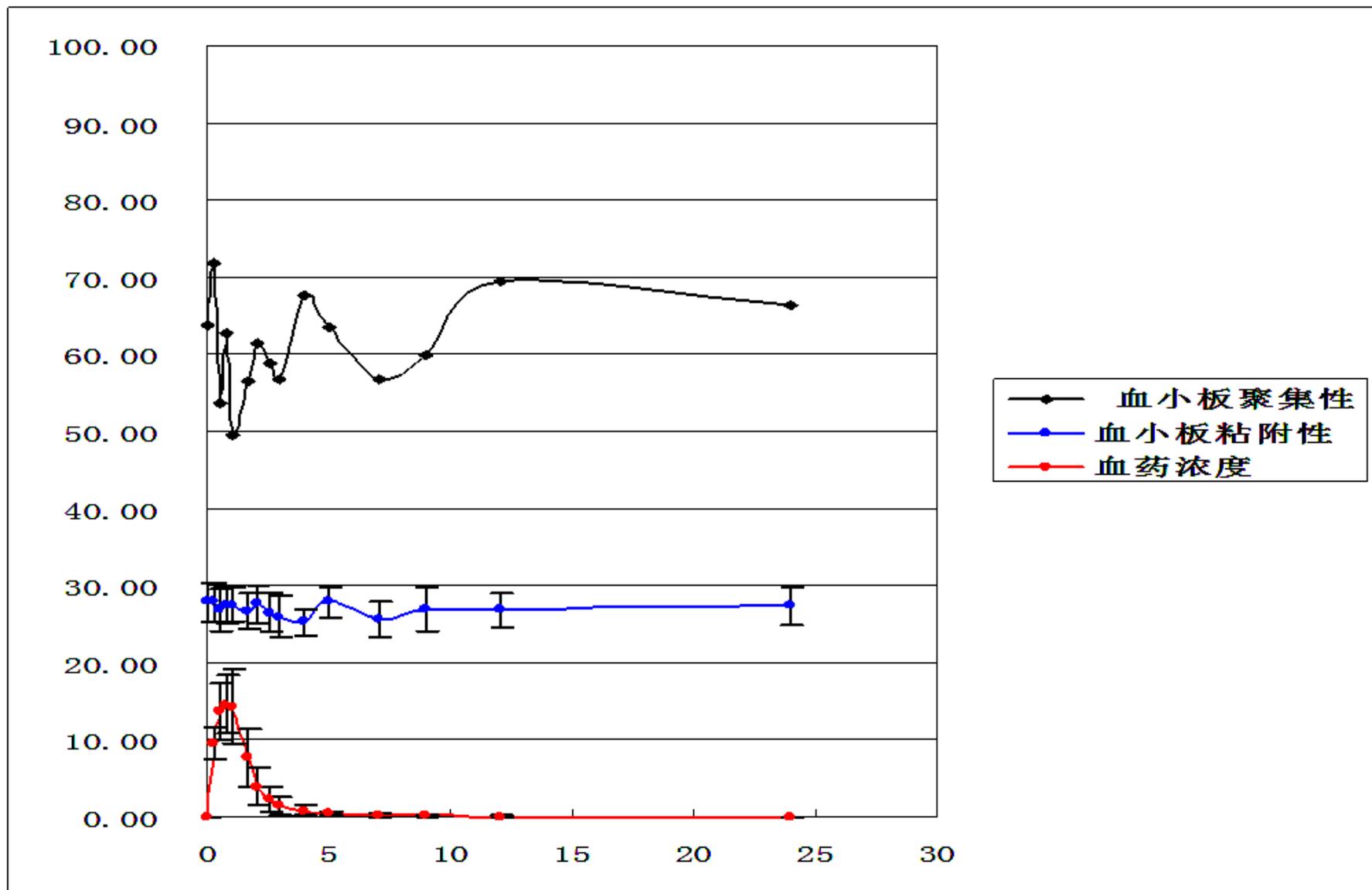
快速的体内清除率和很短的体内滞留时间以及很低的肾清除率的特性没有改变



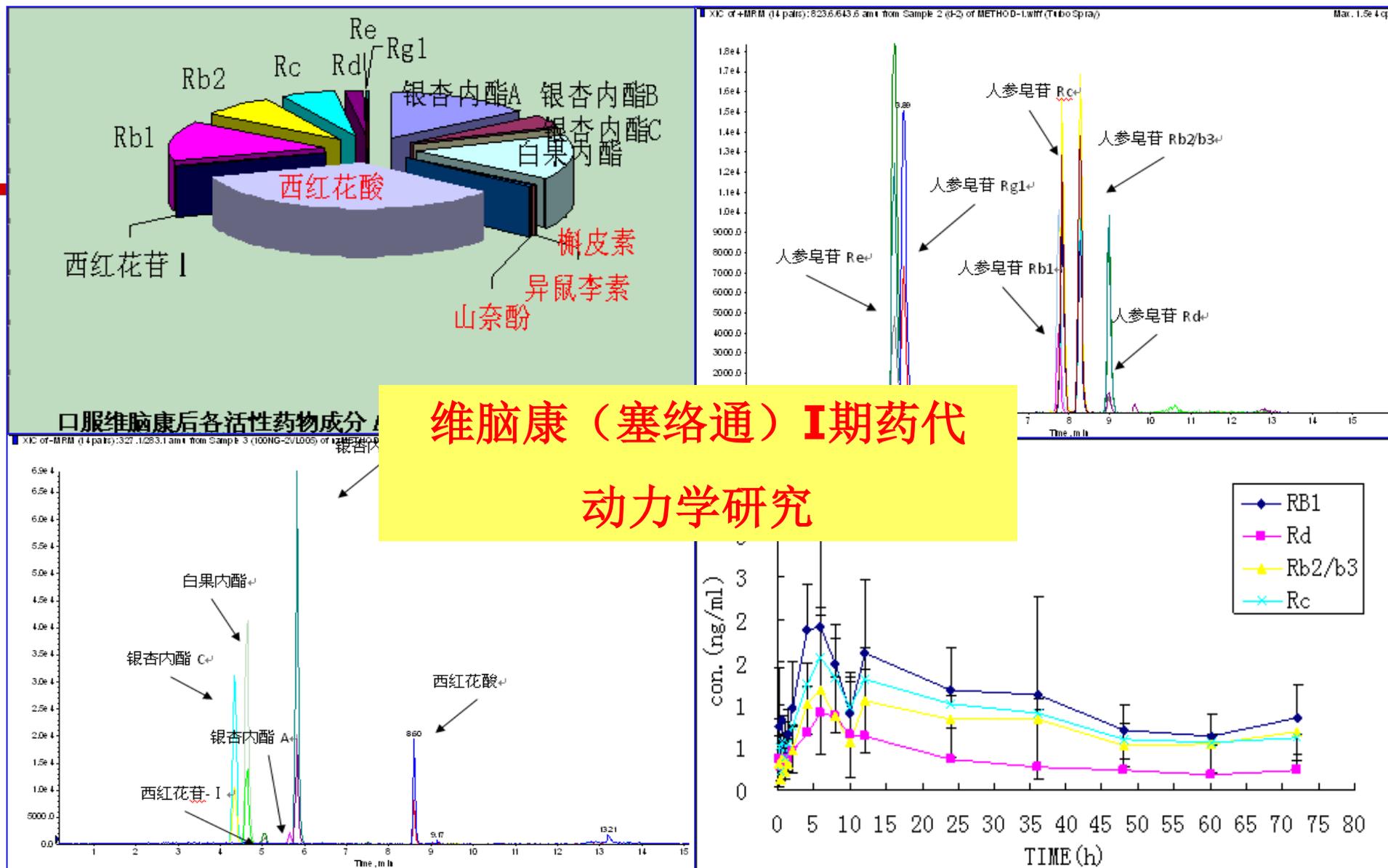
探索了PK-PD联合模型 在中药药代动力学研究中的意义和重要性



第一批血药浓度与药效指标曲线图



探索了复方多成分注射及口服药物的临床药代动力学研究



2、体会

- ◎方向明确：早期临床研究是中医药临床科研的皇冠，可推动中医药国际化的进程，指导临床合理用药。
- ◎整体考虑：要充分考虑与规划软硬件及经费配置，必要是整合资源，合作建设。



谢谢！

