

《中药新药用于肠易激综合征临床研究技术指导原则》起草考量

卞立群, 陈婷, 王凤云, 唐旭东(中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所, 北京 100091)

摘要: 肠易激综合征(Irritable bowel syndrome, IBS)是世界范围的消化系统常见病和多发病, 其症状易反复发作, 影响患者的生存质量。我国针对 IBS 的中药新药研究相对薄弱。《中药新药用于肠易激综合征临床研究技术指导原则》由国家药品监督管理局于 2017 年 12 月发布, 作者针对该指导原则在编制过程中涉及到的细节问题的具体考量进行了说明, 以期增进读者对该指导原则的理解, 便于实际使用。

关键词: 肠易激综合征; 中药新药; 临床研究技术指导原则

中图分类号: R969; R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2022)01-0138-04

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.01.020

Consideration of Developing Clinical Research Guidance for New Drug of Chinese Medicine in Irritable Bowel Syndrome

BIAN Liqun, CHEN Ting, WANG Fengyun, TANG Xudong (Institute of Spleen-stomach Disease, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091 China)

Abstract: Irritable bowel syndrome is one of the commonest diseases in digestive system worldwide, which seriously impairs quality of life for its recurrent symptoms. In our country, the development of new drugs of Chinese medicine for IBS was few in the last decade. *Clinical Research Guidance for New Drug of Chinese Medicine in Irritable Bowel Syndrome* was published in December 2017 by National Medical Products Administration. Details of the consideration in the developing of this clinical research guidance were described in this article, hoping to enhance understanding and facilitate practical use.

Keywords: Irritable bowel syndrome; new drug of Chinese medicine; clinical research guidance

肠易激综合征(Irritable bowel syndrome, IBS)是世界范围的消化系统常见病和多发病之一, 北京地区 IBS 的患病率按 Manning 标准和罗马 II 标准分别为 7.26%和 0.82%^[1], 而广州人群按罗马 II 标准患病率达 5.6%^[2]。IBS 对患者的全身状况和生存期无明显影响, 但约有 20%以上的患者因为症状长期反复发作, 不能及时确诊或治疗效果不理想而频繁就诊, 给患者带来很大的思想负担, 严重影响其生存质量。

IBS 在临床上表现为反复发作的腹痛, 与排便相关或伴随排便习惯改变。典型的排便习惯异常可表现为便秘、腹泻, 或便秘与腹泻交替, 有时可有腹

胀、腹部膨胀等症状。上述症状的病理生理机制尚未完全明确, 相关机制包括中枢对感觉的处理异常、胃肠道动力障碍、肠道微生态失调、免疫功能紊乱、肠道通透性改变、心理障碍等。IBS 分为腹泻型(IBS with predominant diarrhea, IBS-D)、便秘型(IBS with predominant constipation, IBS-C)、交替型(IBS with mixed bowel habits, IBS-M)及不定型(IBS unclassified, IBS-U)4 种^[3]。

现行的《中药新药用于肠易激综合征临床研究技术指导原则》^[4](以下简称“指导原则”)由国家药品监督管理局于 2017 年 12 月发布。指导原则由中国

收稿日期: 2021-04-25

作者简介: 卞立群, 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 中医药防治消化系统疾病的临床研究。Email: lq_bian@163.com。通信作者: 唐旭东, 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 中医药防治消化系统疾病研究。Email: txdl@sina.com。

基金项目: 国家“十二五”科技支撑计划项目(2013BAI02B05); 国家科技重大专项课题(2019ZX09201005-003); 国家自然科学基金项目(81774303, 82074420); 中国中医科学院西苑医院苗圃计划课题[XYSY-MP(2013)-7]。

中医科学院西苑医院脾胃病研究所为主要负责单位,会同国内中、西医消化病专家及国家药品监督管理局药品审评中心专家一同编制完成。在编制过程中,该指导原则体现了当时国家药品监督管理局在新形势下对中医药领域新药开发的相关考虑,符合现阶段我国中药新药开发的实际需求。以下就《中药新药用于肠易激综合征临床研究技术指导原则》起草过程中的一些考量进行解释,以便于读者理解和使用。

1 指导原则起草前 IBS 中药新药的研究情况

在现有指导原则发布之前,我国缺乏针对 IBS 的新药开发的官方指导文件。自 2008 年版《药品注册管理办法》颁布实施以来,共有 3 个涉及 IBS 的中药新品种(涉及保密,论文中不作公开)申请临床研究,1 个品种(缓痛止泻软胶囊,国药准字:Z20153082)申请生产。3 个申请临床研究的品种均以 IBS-D 为临床定位,证候均为肝郁脾虚证,剂型涉及胶囊、软胶囊、颗粒剂 3 种,疗程均不长于 8 周。3 个品种在主要疗效评价指标方面均以自行拟定的指标为主,大部分没有随访。总体而言,在既往相当长一段时间内,IBS 新药研究相对较少,覆盖面较窄,缺乏针对疾病长程治疗的研究及针对缓解特异性症状的研究,在研究设计上可能存在不同程度的缺陷。

2 指导原则起草的基本思路

经过指导原则工作组成员、国家药品监督管理局药品审评中心专家共同讨论,就指导原则起草达成如下共识:(1)指导原则旨在提供一般性的方法学指导,给临床研究提供原则性的指导意见,区别于具体的临床研究实施方案;(2)指导原则在病证结合的模式下指导新药研究,在与国际接轨的同时,应结合中医药治疗 IBS 的临床特点,体现中医药治疗 IBS 的优势与特色;(3)指导原则应当注意将科学性、权威性与可行性相结合,避免单纯追求科学性,而忽略实际可操作性;(4)指导原则应强调以临床定位为导向,选择适当的临床疗效评价方法。

3 指导原则起草细节考量

3.1 总体说明 中药新药研究应当区别于单纯的化学药物研究,强调给中药新药研究以空间,鼓励开发

针对 IBS 临床定位明确,有中医治疗特色的药物。由于 IBS 的亚型中以 IBS-D、IBS-C 多见,针对此 2 种亚型的研究相对成熟,因此本指导原则主要以上述 2 种亚型为主,对 IBS-M、IBS-U 仅作总体性和原则性提示。

3.2 临床研究定位 鉴于 IBS 临床治疗的主要目的为改善患者的临床症状及提高生存质量。在药物的临床定位方面,结合中医药的临床用药特点,提出了 3 个临床定位,包括:定位于短期临床单一主要症状的缓解、定位于针对 IBS 疾病的整体改善及定位于 IBS 的远期疗效(预防复发)。

针对缓解短期临床单一主要症状的定位体现了中医药的临床治疗特点。针对该定位可能会导致短、平、快特点的药物开发,因此强调“新药优于同类药物的特点”,尽量避免类似的、功能重叠的药物堆砌研究。国家药品监督管理局药品审评中心鼓励对有临床价值或现缺的药物进行开发,强调药物的先发优势,并以此为基础建立药物的全新生命周期。在文本上表述为“临床试验设计应注重观察试验药品优于同类药物的作用特点,体现药物上市价值。”

中药长疗程治疗及预防复发是中医药的特色之一,也是中医药相较化学药物的优势,但这方面的投入成本较高,指导原则鼓励针对此临床定位开展研究和药物开发。

3.3 诊断标准 IBS 的诊断标准在罗马Ⅲ、罗马Ⅳ标准中描述有所不同,我国的共识标准与上述标准在宽严方面也有所区别,但总体而言差别不大,研究中可根据实际情况选择参考使用^[5]。指导原则所采用的标准为罗马Ⅳ标准。

指导原则仍建议在病证结合的框架下进行新药研究,因此提出了部分证型的证候诊断参考标准。本标准并不是强制性标准,证候选择也并不限于所列证候。

3.4 受试者选择 指导原则着重强调了受试者在纳入时对相关症状方面的强度要求,以便于临床疗效的显示,内容参考了美国及欧盟的相关标准^[6-7]。

考虑到成本因素,对结肠镜及病理检查的结果初步认定在 1 年之内的检查报告可被接受。在其他纳入标准、排除标准等方面,应当由研究者根据临床定位及临床研究风险决定,指导原则中不作面面俱

到的提示。

3.5 临床研究设计 临床研究中强调随机、双盲、安慰剂对照的临床试验设计。对于“三臂试验”，因为IBS为功能性疾病，安慰剂效应明显，且目前并没有能针对某一亚型所有症状的药物，即没有所谓的标准治疗，因此暂时并不推荐。但随着时间的推移，有可能出现标准治疗。因此未来可能会要求设立“三臂试验”，以显示新药相较于其他上市药物的作用优势。安慰剂对照目前为强制要求。

3.6 疗程与观察时点 指导原则工作组围绕“功能性胃肠病(Functional gastrointestinal disorders, FGIDs)临床疗效评价中症状学评价的若干问题”召开了由药品审评专家、临床研究方法学专家、中医临床专家、西医消化病临床专家在内的讨论会，达成了一系列重要共识，并体现在指导原则里(以下简称“症状学评价专家会议”)^[8]。

疗程与观察时点根据临床定位的不同而有所区别。针对疾病的疗程与观察时间根据目前公认的推荐意见拟定；针对短期单一症状缓解的新药研究在本指导原则中首次提出，其疗程由专家组根据经验提出了一个最低标准，将来有可能会有调整；针对预防复发的药物研究，疗程亦为暂定标准，将来根据情况可能会有新的建议。

3.7 有效性评价 新药研究的最主要目的是将药物的作用通过一定方式体现、评价得出。在症状学评价专家会议上，关于FGIDs中症状学的评价问题达成了共识，包括：(1)症状学研究在FGIDs中药新药开发中意义重大，对核心症状的评价具有重要的临床意义；(2)在FGIDs的症状测量研究中，不同疾病的主要症状不同，应根据权重的不同有所区分，测量方面应采用多种方法相结合进行；(3)FGIDs单一主症疗效在疾病治疗中有重要意义，应注重其结局评价，尽量采用国际公认评价方法进行，如各种专业量表、基于患者报告的临床结局量表(Patient reported outcome, PRO)等。

对于IBS的单一症状缓解而言，有建议对主要症状采用消失率作为主要疗效评价指标，但消失率的界定在某些症状方面存在着一定的困难，如对于便秘症状而言，如何界定消失及如何定义消失率并不容易。指导原则工作组并未列出具体的强制性标准，但提出了某些参考意见，采用“可参考的示

例”进行描述。示例中的标准参考了美国的相关要求和表述。同时，在指导原则中强调，不能因为某特定症状的缓解而导致其他症状的加重。建议在次要疗效指标中对症状进行详细的分析，作为主要疗效指标的有益补充。

针对疾病的整体改善或预防复发的疗效评价指标中，所推荐的标准为暂时标准，与美国、欧盟的标准相一致，但随着时间的推移，新的、经过可靠验证的PRO量表的出现可能会替代该标准。国家药品监督管理局鼓励我国的相关行业协会制定针对IBS的PRO专业量表，但是否能作为主要疗效评价指标使用取决于相关量表将来在国内、国际上的被认可情况。

证候评价是体现中医特色方面的内容，尽管其存在在症状确定、症状赋值、统计方法等方面的争议，但多数专家建议在指导原则中予以保留。

次要疗效指标应根据新药特点、临床可操作性选择使用，尽量避免因此增加额外的工作量，或因对患者知识层次有所要求而增加纳入难度等。国际上某些传统的量表可能需要授权方可使用，应在选择时加以注意。

3.8 安全性评价 由于IBS为功能性肠病，从疾病本身的自然病程来讲并没有太大危害。因此长期用药者需要对安全性予以一定的关注。对安全性观察时点由专家暂时拟定。

3.9 试验的质量控制 加强试验的质量控制是临床试验成功的关键之一。应尽可能得到患者症状的原始资料。症状日记、交互式语音应答系统等是国外常用的方式，可以借鉴使用，但具体的操作方式仍需申办方等根据实际情况制定。

3.10 随访 建议对于IBS的新药研究设立随访，但随访的结果暂不作为药物是否能够通过审批的主要依据。

3.11 其他 (1)在体现新药的中医药特色方面，提出应当避免泛泛而谈中医药特色；在中药新药研发中，应当将中医药特色体现在能解决的主要临床症状上。(2)本指导原则中关于IBS新药研究提出了3个不同的临床定位，为避免短、平、快药物的研究和低水平的重复，提出在药品审批环节中，针对不同临床定位研究应当有所区别，体现付出与获益相一致的原则。

4 结语

以上对《中药新药用于肠易激综合征临床研究技术指导原则》起草过程中, 指导原则工作组对相关问题的一些具体考虑进行了阐释。应当来说, 此次较大范围开展中药新药临床研究技术指导原则的制定, 是在国家和人民对中医药的需求越来越广泛的背景下进行的。在此背景下, 国家药品监督管理局要求中药新药研发回归中医本身的优势和特色, 体现中医药的治疗特点和内涵, 建立符合中医学特点的临床疗效评价体系, 而《中药新药用于肠易激综合征临床研究技术指导原则》的制定正是对上述要求的体现。

需要说明的是, 国务院办公厅于 2021 年印发了《关于全面加强药品监管能力建设的实施意见〔国办发(2021)16 号〕》^[9], 要求建立中医药理论、人用经验、临床试验相结合的中药特色审评证据体系, 在中药新药的审评证据方面提出了新的要求, 这些要求可能会在将来的指导原则修订版中加以体现。

中药新药研发是一个涉及多行业、多部门、多环节的复杂工程, 其临床疗效评价也应当是一个科学、合规的过程。期待中医药临床特色和优势在中药新药研发中凸显, 避免滥竽充数药物的出现。

参考文献:

[1] 潘国宗, 鲁素彩, 柯美云, 等. 北京地区肠易激综合征的流行病学研究: 一个整群、分层、随机的调查[J]. 中华流行病学杂志, 2000, 21(1): 26-29.

- [2] 熊理守, 陈旻湖, 陈惠新, 等. 广东省社区人群肠易激综合征的流行病学研究[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(4): 278-281.
- [3] LACY B E, MEARIN F, CHANG L, et al. Bowel disorders[J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1393-1407.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布中药新药用于肠易激综合征临床研究技术指导原则等5个临床研究技术指导原则的通告(2017年第217号)[EB/OL]. (2017-12-27)[2018-02-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20171227183101142.html>.
- [5] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国肠易激综合征专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(5): 299-312.
- [6] U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER). Guidance for industry: Irritable bowel syndrome—clinical evaluation of drugs for treatment[EB/OL]. [2018-02-10]. <https://www.fda.gov/media/78622/download>.
- [7] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome[EB/OL]. (2014-12-08)[2018-02-10]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500146176.Pdf.
- [8] 卞立群, 唐健元, 訾明杰, 等. 功能性胃肠病临床疗效评价中症状学评价的若干问题[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(10): 3636-3639.
- [9] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见〔国办发(2021)16号〕[EB/OL]. (2021-05-10)[2021-09-24]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-05/10/content_5605628.htm.

(编辑: 邹元平)