

• 综 述 •

中药新药药学研究的思考

赵 巍¹, 马秀璟^{1*}, 屠鹏飞^{2*}

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

2. 北京大学药学院, 北京 100191

摘 要: 为加快药品审评审批速度, 国家药品监督管理局颁布一系列鼓励药品创新的政策, 申请临床试验实行 60 日默示许可、建立沟通交流机制等制度。通过分析调整后的中药新药审评思路, 充分认识药学阶段性研究的必要性, 对中药注册申报不同阶段药学研究的侧重点从药材来源、工艺设计、质量标准建立等方面进行阐述, 从而加快中药审评审批进程, 为中药新药注册申报提供参考。

关键词: 中药新药; 中药注册申报; 药学阶段性研究; 药材来源; 工艺设计; 质量标准

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)23-5872-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.23.031

Considerations of pharmaceutical research for new drugs of Chinese materia medica

ZHAO Wei¹, MA Xiu-jing¹, TU Peng-fei²

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

2. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

Abstract: A series of policies to encourage innovative drug were issued and implemented in opinions of speeding up new drug review and approval by National Medical Products Administration, including application for drug clinical trials on 60 days of implied permission and the communication mechanism. In this article, we analyzed the adjustment of new drug review, and explained the necessity and difference in pharmaceutical research and development of Chinese materia medica (CMM), and illuminated the main problems and emphases in CMM pharmaceutical research in aspects of source of medicinal materials, production process, quality research and standards, expecting to provide reference for speeding up new drug review and benefit drug applicants.

Key words: new drugs of Chinese materia medica; registration application of Chinese materia medica; pharmaceutical stage research; source of medicinal materials; process design; quality standard

安全、有效、质量可控是药品的基本属性,也是药物研究和评价的核心内容。药品研发是一项综合了药学、药效、毒理、临床、统计等多学科的系统工程,周期长、投入高、风险大。药品研发又是一个渐进的探索研究过程,具有不确定性。上市前各阶段的药学研究内容是为下一步研究提供依据。中药的最大特点是来源于临床实践,在尊重临床用药经验的基础上进行系统的研究。药学研究是中药产业化质量稳定可控的基础,也是药品安全、有效的保障。目前中药药学研究的指导原则或技术要求

虽然覆盖了原料、工艺、制剂、稳定性、变更等全过程研究,但是未体现阶段性要求的内容。本文通过对中药注册申报中不同阶段药学研究侧重的阐述,旨在为研发者提供借鉴参考,以期达到提高研发效率,降低研发风险的目的。

1 药学研究阶段性的提出背景

为提高药品创新研发能力,加快药品上市审评审批,国务院发布《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)^[1]、中共中央办公厅国务院办公厅印发《关于深化审评

收稿日期: 2019-09-18

作者简介: 赵 巍 (1982—), 女, 副主任药师, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85243480 E-mail: zhaow@cde.org.cn

*通信作者 马秀璟 (1967—), 女, 主任药师, 高级审评员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85242906 E-mail: maxj@cde.org.cn

屠鹏飞 (1963—), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药活性成分及新药研究。Tel: (010)82802750 E-mail: pengfeitu@163.com

审评制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字(2017) 42 号)^[2], 提出“突出药物临床价值为导向”的审评审批思路。原国家食品药品监督管理总局发布《关于药品注册审评审批若干政策的公告》(2015 年第 230 号)^[3], 明确“对新药的临床试验申请, 实行一次性批准, 不再采取分期申报、分期审评审批的方式; 审评时重点审查临床试验方案的科学性和对安全性风险的控制, 保障受试者的安全。”国家药品监督管理局相继发布《关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》(2018 年第 50 号)^[4]、《药品研发与技术审评沟通交流办法》(2018 年第 74 号)^[5]等文件, 明确申请药物临床试验实行 60 日默示许可, 在关键节点与申请人进行沟通交流等改革措施, 鼓励药品创新, 加快药品审评审批。

据此, 虽然新药注册申请调整了技术审评理念, 优化了审评程序, 但是药学研究作为药品质量安全有效可控的保障, 基础研究工作的内容是不变的。在尊重药品研发规律的基础上, 研发者应树立质量源于设计的理念, 关注原料源头控制和生产过程控制, 以保证上市药品与经过临床试验验证的药品质量的一致性^[6]。根据现行药品注册管理办法, 新药注册申报分为申请临床试验和申请生产 2 个阶段, 从研发的关键节点并结合注册申报可细分为临床试验前、临床试验期间、上市申请和上市后研究等不同阶段, 各阶段的主要研究内容应有所侧重。

2 中药新药药学研究的主要内容

中药新药的药学研究主要包括药材来源与质量控制、生产工艺研究与工艺验证、质量研究及质量标准制订、药物稳定性研究、直接接触药品的包装材料和容器的选择等内容。新药批准上市后, 随着规模扩大和科学技术的发展, 其原辅料来源与保障、生产技术与设备改进、质量控制与标准提升、包装材料改进与稳定性改善等药学研究工作, 仍将伴随着药品的整个生命周期。

中药的药学研究应依据中药特点, 重视源头控制和过程控制, 对影响中药质量的关键环节和控制方法进行研究, 根据中药的自身特点和生产过程的量质传递研究, 建立有效的质量控制体系, 从而保障中药质量的稳定可控。这些内容既贯穿于整个新药研发过程, 又在不同的研究阶段各有侧重。临床试验前研究和评价的重点围绕对临床试验样品的安全性进行相应研究, 保证临床试验用样品的质量安全可控; 临床试验期间药学研究继续完善提高; 上

市申请前研究和评价关注完善后的生产工艺须满足规模化生产的可行性, 与经过临床安全有效试验验证的药品质量一致, 保证质量稳定可控; 上市后根据生产实际和质量控制要求进一步研究完善。

3 各阶段药学研究的重点内容

3.1 临床试验前阶段

中药新药临床试验前的研究包括合理设计药品处方、剂型、制备工艺、药效学、毒理学等一系列研究工作。药学研究主要目的是为 I、II 期临床研究提供质量稳定可控的样品, 满足临床试验的需求, 同时中试规模生产的样品用于非临床试验安全性、有效性的研究及评价。所以, 此阶段药品处方、给药途径必须固定; 药材基原应准确; 饮片炮制工艺基本固定; 制剂成型前的工艺基本固定; 质量研究及质量标准关注安全性相关的质控研究, 以保障药品质量基本可控。

3.1.1 处方原料 中药新药的原料包括药材、饮片、提取物。此阶段关注药材基原的准确, 饮片炮制方法基本明确。对于使用野生中药材, 须关注对保护物种的相关法规要求, 关注中药材资源的可持续利用情况。建立原料的初步质量控制方法, 如果处方原料未收入法定标准, 需要完成相关的研究并建立相应的质量标准。关注原料质量的安全性研究及评价, 应按照质量标准检验合格后投料。需要粉碎投料的饮片, 应开展粉碎方法研究; 以原粉入药的饮片, 需开展灭菌方法研究并加以明确。对于辐照灭菌, 应考虑使用该方法的必要性, 在此基础上进一步研究, 保证使用该方法的合理性。

3.1.2 工艺 在实验室小量试制阶段, 通过批量试制对设计的工艺路线和方法进行改进和完善, 制定出适合中试生产的工艺路线和初步工艺参数。最佳工艺路线应紧紧围绕影响生产的关键性问题进行研究, 综合考虑生产周期、产率、设备条件以及原材料供应等方面因素。制剂成型前的物料制备工艺, 包括提取、分离、纯化、浓缩、干燥工艺等, 对可能影响物质基础的工艺方法和步骤基本固定, 如提取方法和次数、溶媒种类等, 并制定有效的控制和评价方法, 如以相对密度控制浸膏的浓缩程度, 以有效成分的转移率和含量、浸膏得率控制有效成分纯化的程度。各项工艺参数, 包括温度、时间、压力等, 在物质基础明确的基础上根据设备条件可做适当调整。成型工艺在制剂原料性质明确的基础上进行制剂处方设计和成型工艺研究, 基本确定辅料

种类和用量,以及成型工艺方法和工艺参数。

在中间试生产阶段,选择与中试规模配套的生产设备考核小试研究提供的工艺路线,进一步考察和完善工艺路线,相对固定工艺条件,确定主要工艺参数,对每一工艺步骤取得基本稳定的数据,对制备的中间体、半成品和成品进行质量研究,为后期向大生产的过渡提供依据。建议中试研究不局限于 10 倍处方量的 3 批次样品,应考虑到生产实际的药材质量波动因素,以及后期设备规模扩大等因素对药品物质基础的影响,以便积累数据完善研究。如提取挥发油、包合工艺、树脂柱纯化工艺等受规模影响较大的工艺,应充分研究关键质量属性,以设计合理的工艺参数保证物质基础的一致性。关注各条工艺路线提取率的变化范围,使浸膏量等在合理范围内波动。

3.1.3 质量研究及质量标准 质量研究应围绕药品的安全性、有效性开展,根据药品的特性、制剂特点以及关键质量属性建立初步的质量标准,检验方法应科学、合理、可行。用于制定质量标准的样品应为中试规模生产的样品。对于易混淆药材,建议建立专属性鉴别方法以保障药材基原的准确。在此阶段,原料和制剂需关注安全性研究以及对毒性药材的研究,开展外源性污染物和内源性毒性物质研究。对重金属及有害元素、农药残留、真菌毒素、生产过程中接触的有机溶剂残留及内源性有毒、有害成分的研究,视情况列入质量标准。在安全、有效的研究及评价基础上,质控指标的选取需要考虑整体性,对不同的工艺路线选取代表性指标进行定量控制研究,如提取挥发油的工艺控制。

3.1.4 稳定性试验 初步稳定性试验需关注是否有足够研究数据支持药品的有效期和贮存条件能够覆盖 I 期和 II 期临床试验的周期,确保药品质量基本可控和稳定,满足临床试验的需求。

3.2 临床研究阶段

临床研究期间药学初步研究中制剂处方、剂型、规格、工艺及其参数、质控指标等均有可能发生变化,必要时参照《已上市中药变更研究技术相关指导原则》进行相应研究。III 期临床试验用样品的制备工艺应为生产规模,为后期申请的供生产检查用工艺资料提供依据,从而保证上市后药品质量与经过临床验证安全有效的药品质量一致。

3.2.1 I、II 期临床试验期间 I 期和 II 期临床试验期间,根据临床试验结果,制剂处方、剂型、规格可根

据需要进行合理变更,以满足疗效和临床用药需求。需要注意的是,如果在此阶段改变给药途径,相应药效学和毒理学也要进行相关研究。如果辅料、工艺(含剂型)等发生了较大变化,应进行相关的工艺放大研究和稳定性试验研究,可对药品质量标准进行进一步的提升与完善,更好地控制药品质量,保障药品质量的一致性。继续开展长期稳定性试验研究,为 III 期临床试验和药品有效期的制定提供依据。

3.2.2 III 期临床试验前 III 期临床试验前,在前期基础上确定药材产地、最适采收年限、采收时节及炮制关键工艺参数,对于使用野生中药材,可考虑资源解决方案和引种栽培(养殖)的研究。应确定药物的制剂处方、剂型、规格,在符合 GMP 条件下进行临床试验用样品的放大生产,确定生产工艺及主要工艺参数,以保证 III 期临床用药品与上市后规模化生产药品的质量一致性。在此阶段确定的质量标准,需要注意的是不能简单地将对药材的质量控制指标硬搬至中间体或成品中,而是应该根据工艺特点等有针对性的设置质控指标,构建药材、中间体、制剂的整体质量标准体系。生产规模放大后的临床试验用样品应再进行稳定性考察,根据制剂特点并考虑上市后的实际环境条件进行研究,评价药品的稳定性以确定药品的有效期和贮藏条件。

3.3 上市申请阶段

申报生产的研究和评价重点首先是临床试验前生产工艺、III 期临床试验用样品的制备工艺、大生产工艺 3 者的一致性及其合规性,其次是大生产工艺的可行性及质量可控性,以保证生产出与临床试验用样品质量一致的药品,即上市药品的质量与经过临床试验已证明安全有效的药品质量保持一致,并保持批间质量稳定^[7]。

3.3.1 处方 明确原辅料的来源及标准。在前期基础上确定药材的产地初加工、储运养护等条件。使用野生中药材的应说明中药材资源的可持续利用情况,开展种植(养殖)技术研究。需要注意的是,药材的产地应结合临床试验的实际确定。固定饮片的炮制工艺及工艺参数。

3.3.2 工艺 通过完成多批次的工艺放大验证,固定生产工艺,明确工艺路线及工艺参数,保证生产工艺能够满足上市后大生产的实际。生产工艺应与 III 期临床试验用样品的制备工艺一致,确保上市后药品与经过临床试验验证的药品质量一致,考察并明确中间体的存放条件。

3.3.3 质量研究及质量标准 质量标准的制定基于生产规模样品,有效反映药品质量。确定原料、中间体、制剂的质量标准体系,对于限度(幅度)的设置,结合临床试验样品的实测结果以及研究积累的实测数据,综合考虑药材质量波动、生产规模等影响因素,在符合生产实际的基础上合理拟定,保证药品质量稳定可控。同时应说明标准物质的来源及纯度,必要时需要完成结构确证及纯度分析等研究。

3.3.4 稳定性试验及直接接触药品的包装材料 明确拟上市的可直接接触药品的包装材料和容器,说明其来源及标准。根据临床试验样品的稳定性研究结果,确定药品有效期和贮藏条件。

3.3.5 说明书、包装、标签 明确说明书、包装、标签中药学方面“性状、规格、贮藏、包装、有效期”项的内容。

3.4 上市后阶段

药品批准上市后,应保障药材来源的质量稳定性和可追溯性,建立药材种植(养殖)、饮片炮制、制剂生产的全过程质量控制体系,以确保药品安全、有效、质量稳定可控。同时,通过生产规模的放大和工艺成熟稳定的过程,累计多批样品实测数据,结合上市后的药品临床使用情况,对药品质量标准进行适当调整与修订,使其质控项目和限度更合理,并继续进行上市样品的稳定性及影响因素考察研究。由于多种原因,制剂处方、规格、工艺等方面会相应的变更,具体要求参照《已上市中药变更研究技术相关指导原则》开展研究。

4 结语

本文通过对中药注册申报不同阶段药学研究侧重点的思考,以期研发者提供参考和借鉴。重视从实验室过渡到工业生产的关键环节。由于申请临床试验的生产工艺批准后可能会出现临床试验用样品的制备工艺及工艺参数发生较大变化,导致物质基础改变或明显改变,依据《中药注册管理补充规定》(国食药监〔2008〕3号)相关要求^[8],若调整后对有效性、安全性可能有影响的,应提出补充申请。临床试验用样品的制备工艺及质量是确定现场

检查用生产工艺资料内容的依据,特别是 III 期临床试验用样品应为大生产规模,是评价工艺可行性的重点。中药药学阶段性研究是基于药品研发的一般规律,结合中药的特点进行实施,希望研发者利用好沟通交流机制,可在各阶段就研究问题与审评机构开展沟通交流,探讨关键技术问题以满足下一步研究工作的需要,可以避免不必要的浪费,重视 III 期临床试验前的药学沟通交流,降低研发风险、提高研发效率、加快新药上市。

参考文献

- [1] 国务院. 国务院“关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见”(国发〔2015〕44号) [EB/OL]. (2015-08-18) [2019-07-24]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.html.
- [2] 中共中央办公厅国务院办公厅. 中共中央办公厅 国务院办公厅印发“关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见”(厅字〔2017〕42号) [EB/OL]. (2017-10-08) [2019-07-24]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.html.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局“关于药品注册审评审批若干政策的公告”(2015年第230号) [EB/OL]. (2015-11-11) [2019-07-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300069.html>.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局“关于调整药物临床试验审评审批程序的公告”(2018年第50号) [EB/OL]. (2018-11-13) [2019-07-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2080/332112.html>.
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局“关于发布药物研发与技术审评沟通交流管理办法的公告”(2018年第74号) [EB/OL]. (2018-10-08) [2019-07-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/331245.html>.
- [6] 阳长明. 基于临床价值和传承创新的中药复方制剂设计 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 3997-4002.
- [7] 马秀璟, 阳长明, 何燕萍. 对中药新药注册申请生产药理学综述资料的撰写建议 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(18): 1-3.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局“关于印发中药注册管理补充规定的通知”(国食药监〔2008〕3号) [EB/OL]. (2008-01-07) [2019-07-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323662.html>.