

对中药新药申报资料与天然药物新药技术要求的思考

孙 昱

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 结合当前中药注册分类的修订形势, 对中药新药申报资料与天然药物新药技术要求进行了思考。不同于化学药新药, 中药新药复方制剂大多具有可供评价的人用经验, 考虑如何应用人用经验的不同证据分级, 对申报资料进行减免。医疗机构中药制剂具有较高证据级别的中药临床应用经验, 建议对医疗机构中药制剂的生产与使用情况进行调研, 促进医疗机构中药制剂向中药新药转化, 为建立符合中药特色的审评体系提供参考依据。另外, 基于天然药物与中药的药用物质均为复杂混合物, 建议天然药物新药的药学和药理毒理学要求与中药新药保持一致, 天然药物新药的临床要求参考化学药新药临床技术要求。

关键词: 申报资料; 技术要求; 人用经验; 医疗机构中药制剂; 天然药物

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 01-0016-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.003

Consideration of application materials for new traditional Chinese medicine and technical requirements of new natural medicines

SUN Yu

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

Abstract: Combined with the revision of the current traditional Chinese medicine (TCM) registration classification, this paper has considered the new TCM application materials and the technical requirements of new natural medicines. Unlike chemical drugs, most of the new TCM compound preparations have experience for people to evaluate, considering how to apply different evidence classifications of human experience, and reduce the application materials. Medical institution TCM preparations have high clinical evidence of clinical application experience. It is recommended to investigate the situation of medical institution TCM preparations, promote the conversion of medical institution TCM preparations into new TCM, and provide reference for the establishment of a review system that conforms to the characteristics of TCM. In addition, based on the complex mixture of natural medicines and TCM, it is recommended that the pharmacy and pharmacological toxicological requirements of new natural medicines should be consistent with the new TCM. The clinical requirements of new natural medicines refer to the clinical technical requirements of new chemical drugs.

Key words: application material; technical requirement; human experience; medical institution TCM preparation; natural medicine

国家药品监督管理局于2019年10月15日发布了《药品注册管理办法(征求意见稿)》^[1], 结合当前中药注册分类的修订形势, 本文对中药新药申报资料与天然药物新药技术要求进行了思考, 建议相关要求充分体现鼓励中药传承的精神, 充分体现中药区别于化学药的特点。

中药新药的开发, 提倡运用现代科学的手段研究传统医学, 在临床试验中寻求有效性证据。处理好中药传承与创新的关系, 认识到传统医学和现代

医学存在差异, 尊重中药的发展规律, 突出中药的特色和优势。

中药新药多来自于中药复方制剂, 与化学药的研发起点为实验室不同, 中药是以人体实践为研发起点, 中药新药复方制剂大多具有既往临床应用经验, 即具有可供评价的人用经验。建议中药新药根据不同人用经验证据级别对应不同的资料减免进行分类, 重点考虑如何应用人用经验证据分级, 对申报资料进行减免。

收稿日期: 2019-10-17

第一作者: 孙 昱, 女, 博士, 主要从事药品审评工作。E-mail: sunyu_amber@126.com

1 人用经验证据分级与申报资料减免

建议证据级别分为2个级别以方便审评的实际操作,减少需要界定的界限。人用经验证据分级与申报资料减免的初步设想见表1。证据级别高的情况是指既往临床应用与申报品种在处方组成、用法用量、功能主治及制备工艺等方面保持不变。除汤剂可制成颗粒剂外,剂型应当与既往临床应用一致。证据级别低的情况是指既往临床应用与申报品种在处方组成、用法用量、功能主治及制备工艺等方面存在一定范围内的变化。

对于应用人用经验证据分级进行申报资料减免,建议分两步考虑:第一步先制定出人用经验证据的初步分级参考,进行证据级别高低程度的划分。第二步通过积累审评经验,在审评过程中根据各个品种的变化情况对申报资料的减免进行把握,待条件成熟后再对人用经验证据的分级中可允许的变化范围进行细化。建议考虑人用经验的应用时,鼓励企业进行处方药味减少的研究,满足企业与国际接轨的需求。

通过对处方药味变化、药材毒性、日服或日用生药量、制备工艺、临床观察病例数、功能主治或适应症变化、用法变化等因素进行分类,得到不同的证据级别,再根据不同的证据级别进行不同程度的主要药效学试验和II期临床研究资料减免。

建议的人用经验证据使用说明:

1) 根据表1对申报品种进行人用经验证据分级的定位,并对申报资料进行相应减免。表1中序号1~7的考虑事项为并列关系,应同时进行考虑,对人用经验证据采取就低不就高的原则,例如7个

考虑事项中有任何1个属于证据级别II(低),则该品种属于证据级别II(低),按该级别对应的申报资料要求进行减免。

2) 有下列情形之一的,不得使用人用经验证据进行资料减免。

(1)市场上已有供应的品种,或市场上已有供应品种相同处方的不同剂型品种(待讨论);

(2)含有未经国家食品药品监督管理局批准的活性成分的品种;

(3)除变态反应原外的生物制品;

(4)中药注射剂;

(5)中药、化学药组成的复方制剂;

(6)麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品;

(7)不符合表1人用经验证据分级条件的情形;

(8)其他不符合国家有关规定的制剂。

3) “传统制备工艺”是指粉碎、水提、醇提、或其他传统提取方式、醇沉。

2 医疗机构中药制剂调研设计思路

具有人用经验的中药新药一般来源于医疗机构的中药制剂、临床经验方、民间验方等,其中医疗机构中药制剂具有较高证据级别的中药临床应用经验。国家药品监督管理局药品审评中心于2019年5月发布了《真实世界证据支持药物研发的基本考虑(征求意见稿)》^[2],文件提出了医疗机构中药制剂的开发路径。医疗机构中药制剂如具有可供评价的人用经验,可减免部分非临床、临床研究资料。为了解医疗机构中药制剂的实际研究情况,促进医疗机构中药制剂向中药新药转化,建议对医疗机构

表1 人用经验的证据分级与申报资料减免

Table 1 Classification of evidence for human experience and deduction of application materials

序号	考虑事项	证据级别I(高)	证据级别II(低)
1	处方药味变化	处方药味无变化	可在一定范围内变化
2	处方药味毒性或配伍禁忌	处方不含法定标准中标识有“剧毒”“大毒”,且处方组成不含有十八反、十九畏配伍禁忌。	—
3	日服用或日用生药量	日服/日用生药量无变化	可在一定范围内变化
4	制备工艺	使用与人用经验相同的工艺	可在一定范围内变化
5	具统计学意义的临床观察病例数(或需考虑多个主治病症或适应症的情况)	1. 常见疾病(发病率 $\geq$ **)提供 $\geq$ **例病例; 2. 普通疾病(发病率**~**)提供 $\geq$ **例病例; 3. 罕见病(发病率 $\leq$ **)提供 $\geq$ **例病例。	—
6	功能主治或适应症变化	功能主治或适应症无变化	可在一定范围内变化
7	用法变化(疗程等)	用法无变化	可在一定范围内变化
8	药理毒理、临床资料减免	考虑减免:主要药效学试验+II期临床研究	考虑减免:主要药效学试验

中药制剂情况进行调研,为建立符合中药特色的审评体系提供参考依据。

2.1 调研问卷的设计

医疗机构中药制剂调研问卷的设计建议从处方相关、药学相关、药理毒理相关、临床相关4个方面内容进行考虑。

2.1.1 处方相关内容 包括处方药味个数、制剂类型(复方制剂、单方制剂、药材粗提物、有效部位、单一成分)、复方制剂是否有中医药理论指导、是否含大毒药材或配伍禁忌、处方药味是否超药典用量。

2.1.2 药学相关内容 包括是否使用非传统制备工艺(除粉碎、水提、醇提、或其他传统提取方式、醇沉以外的制备工艺)、是否使用非传统剂型(应用了新材料的剂型,或缓控释剂等)。

2.1.3 药理毒理相关内容 包括是否进行过非临床药理毒理研究(如有,还要考虑试验项目是否包括单次给药、重复给药毒性试验或其他试验)。

2.1.4 临床相关内容 包括不同适应症类别占比情况、适应症表述情况(仅以功能主治表述、所含适应症个数)、儿童用制剂个数、使用方法是否有特殊形式(例如临用现配)、是否使用非传统给药途

径(例如注射、吸入、植入等)。

2.2 其他需要关注的问题

(1)医疗机构中药制剂转化成新药可能存在工艺变化,探讨与医院制剂所使用的制备工艺相比,品种工艺变化的程度,为药学工艺变化与人用经验认定的关系梳理提供依据。

(2)医院制剂的制备工艺与原始汤药使用工艺的变化情况。

(3)含毒药材医院制剂的制备工艺特殊性。含有毒性药材的医院制剂,也具有临床价值,值得重视并重新审视。

3 天然药物新药技术要求的相关思考

中药或天然药物制剂如果是单一成分,则可参考化学药技术要求,因此不在表2进行讨论。参考2007年版《药品注册管理办法》^[3]附件1、2,2013年发布的《天然药物新药研究技术要求》^[4],2016年发布的《化学药品注册分类改革工作方案》^[5]、《药品化学药品注册分类改革工作方案解读》^[6]、《化学药品新注册分类申报资料要求(试行)》^[7],将天然药物新药的额外技术要求与中药有效部位、化学药新复方制剂的相关要求进行对比分析,见表2。

表2 天然药物新药的额外技术要求难度分析

Table 2 Difficulty analysis of additional technical requirements for natural medicines

额外技术要求	天然药物新药复方制剂	天然药物新药 单方制剂	中药新药有效部位	化学药新复方制剂
范围界定	由多个提取物组成的制剂,各提取物应为已上市单方制剂的原料药	未单独规定	有效部位含量应占提取物的50%以上	含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物的新复方制剂;含有已知活性成分的新复方制剂
药用物质	评价:缩小了天然药物复方的范围,影响申报数量。 复杂混合物	—	评价:不利于药学方面的审评尺度把握。	评价:合理。 高度纯化的若干个单一成分的组合
药学要求	进行系统的化学成份研究,明确所含大类成分的结构类型及主要成份的结构,并应研究确定活性成分。 评价:其中“确定活性成分”较难实现。		由数类成分组成的有效部位,应当测定每类成分的含量,并对每类成分中的代表成分进行含量测定且规定下限(对有毒性的成分还应该增加上限控制)。 评价:基本可行。	成分结构清楚、活性明确。 评价:基本可行。鉴于其药用物质由多个单一成分的组合。

续表2

额外技术要求	天然药物新药复方制剂	天然药物新药 单方制剂	中药新药有效部位	化学药新复方制剂
药理毒理要求	应当提供多组分药效、毒理相互影响的试验资料及文献资料。应采用主要药效学试验或毒理研究证明组方的合理性,必要时应说明处方组成之间的相互作用。	未单独规定	由同类成份组成的未在国内上市销售的从单一植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂,如其中含有已上市销售的从植物、动物、矿物等中提取的有效成分,则应当与该有效成分进行药效学及其他方面的比较,以证明其优势和特点。	提供复方制剂中多种成分药效、毒性、药动学相互影响的试验资料及文献资料。
	评价:涉及多个组分排列组合的药效及毒理试验,试验数目过多,较难实现。	—	评价:基本可行。针对有效部位+有效成分的情况,要求体现比有效成分有优势的药效学特点,涉及试验数目较少。	评价:基本可行。鉴于其药用物质由多个单一成分的组合。
药动学要求	应进行体内过程的探索研究,以主要活性成分进行体内吸收、分布、代谢和排泄研究,了解其药动学基本特点。		无对应要求	提供复方制剂中多种成分药效、毒性、药代动力学相互影响的试验资料及文献资料。
	评价:由于药用物质为复杂混合物,以现代科学技术水平衡量,属于前沿型科研课题,现阶段难以转化为新药申报的可用数据。		评价:合理。	评价:基本可行。鉴于药用物质为多个单一成分的组合。
作用机制研究 要求	应提供充分的非临床有效性和安全性研究资料,并进行作用机制研究。		无对应要求	—
	评价:由于药用物质为复杂混合物,以现代科学技术水平衡量,属于前沿型科研课题,现阶段难以转化为新药申报的可用数据。		评价:合理。	—
临床有效性及 临床试验设计 要求	应当采用现代医学方法和标准进行评价,适应症应采用现代医学术语规范描述。临床试验设计及评价标准需参照化学药品临床试验相关技术指导原则。		无对应要求	—
	评价:基本可行。建议可考虑按化学药临床评价的技术要求执行。		评价:合理。	—
Ⅲ期临床试验个数	2个 评价:高于化学药及国际上对新药的要求。	1个 评价:合理。		1个 评价:合理。

从表2可知,目前现行的天然药物新药研究技术要求存在以下值得探讨的内容:(1)天然药物新药复方制剂的范围限定过窄,不利于鼓励天然药物新药复方制剂的开发;(2)天然药物新药的药学方面,要求研究确定的活性成分,这一点目前较难实现;(3)天然药物新药复方制剂的药理毒理学方面,要求提供多组分药效、毒理相互影响的试验资料,该要求对应的试验数目过多,实际操作中有一定难度;(4)天然药物新药的药动学方面,要求以主要活性成分进行体内吸收、分布、代谢和排泄研究,并要求进行作用机制研究,这两部分的要求需斟酌考虑。天然药物的药用物质为复杂混合物,以现代科

学技术平衡量,属于前沿型科研课题,现阶段转化为新药申报的可用数据有限;(5)天然药物的Ⅲ期临床试验个数方面,要求进行2个验证性临床试验,该要求高于化学药及国际上对新药的要求。

天然药物和中药在药用物质的化学特性上是一致的,均为复杂混合物,而化学药复方制剂则是若干个单一成分的组合。基于以上基本要求的理解,对天然药物新药技术要求的建议如下:(1)天然药物新药的药学和药理毒理学要求与中药新药保持一致,特别是药理毒理部分技术要求的设置,如果高于中药要求,应考虑实际操作的可行性,充分听取专家意见;(2)天然药物临床应用情况不同于

中药,天然药物是在现代医药理论指导下使用的药物,可考虑天然药物新药的临床要求参考化学药新药临床技术要求。如参考国外植物药标准,可考虑重点借鉴无传统医药理论指导的,已有药用物质为复杂混合物的植物药获批,并收录于国家药典的成熟技术评价体系,例如日本汉方药、欧美植物药的技术要求^[8-9]。而《美国植物药指南》2005年出台至今,十几年来集结世界范围内开发植物药的力量,也仅有2个药用物质类似于我国中药有效部位的植物药获批^[10]。美国植物药技术要求可能是未来的发展方向之一,但不一定适合我国天然药物新药的研发现状,天然药物新药技术要求的制定需充分考虑政策的可行性。

4 结语

目前中药制剂受政策影响,在临床终端的应用上使用受限,从药物经济学角度分析,这会降低业界对中药的开发热情。而天然药物是在现代医药理论指导下使用的天然药用物质及其制剂,在临床应用上不应与中药一同受限,理论上不需要限定为中医师才可开药。鼓励天然药物的开发,这是一个振兴中药、天然药物产业的关键点:一是响应医改号召,鼓励药品创新落到实处,让更多有天然来源的药品上市;二是为中药生产企业提供出路,为天然药物开发提供支持,振兴中药与天然药物的产业发展,为国内生产总值做更多贡献;三是提高百姓用药可及性,为患者提供更多的用药选择。

对于中药、天然药物新药的管理,不同历史阶段需要有不同的结果导向。在当今鼓励药品创新的改革浪潮中,在中药、天然药物研发热情处于低谷时,需要社会各界群策群力、献计献策,共同为中药、天然药物新药的开发寻求出路,让中药和天然药物产业有一个可预期的未来。

本文仅代表作者个人观点,供参考。

参考文献

- [1] 国家市场监督管理总局. 国家市场监督管理总局关于《药品注册管理办法(征求意见稿)》《药品生产监督管理办法(征求意见稿)》《药品经营监督管理办法(征求意见稿)》公开征求意见的通知 [EB/OL]. (2019-10-15)[2019-10-16]. http://www.moj.gov.cn/government_public/content/2019-10/15/657_3234024.html.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《真实世界证据支持药物研发的基本考虑》意见的通知 [EB/OL]. (2019-05-29)[2019-10-16]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314865>.
- [3] 国家药品监督管理局. 《药品注册管理办法》(局令第28号) [EB/OL]. (2007-07-10) [2019-10-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300629.html>.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于印发天然药物新药研究技术要求的通知(国食药监注[2013]17号) [EB/OL]. (2013-01-18)[2019-10-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323975.html>.
- [5] 国家药品监督管理局. 总局关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告(2016年第51号) [EB/OL]. (2016-03-09) [2019-10-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300130.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 化学药品注册分类改革工作方案解读 [EB/OL]. (2016-03-16)[2019-10-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2200/325722.html>.
- [7] 国家药品监督管理局. 总局关于发布化学药品新注册分类申报资料要求(试行)的通告(2016年第80号) [EB/OL]. (2016-05-04) [2019-10-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300157.html>.
- [8] 孙 昱, 萧惠来. EMA草药产品或传统草药产品质量指南的思考 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(9): 1696-1704.
- [9] 李 浩, 田 侃, 喻小勇, 等. 欧盟成员国植物药产品审评现状分析及启示 [J]. 中草药, 2016, 47(24): 4494-4498.
- [10] 敬志刚, 陈永法, 叶正良, 等. FDA批准的第一例口服植物药Fulyzaq情况及启示 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 421-423.