

· 专论 ·

2004—2007 年中药有效部位新药注册申请状况分析

周跃华*

(国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038)

摘要:对 2004—2007 年申请注册中药有效部位新药的申请数量、剂型、适应型、结构类型、纯化工艺、涉及药材、临床试验周期、处理结论等基本信息进行了统计分析。2004—2007 年申请临床试验的中药有效部位新药共 202 个, 申请生产的 23 个, 从申请数量看, 有效部位新药自 2005 年后明显下降。有效部位的剂型、适应症、纯化工艺等均呈现出相对集中的趋势。从阶段性处理结论看, 申请临床试验有效部位新药的不批准率约 48.0%, 申请生产新药的不批准率约 8.7%。中药有效部位新药在剂型选择、适应症定位、纯化工艺研究等方面还需进一步加强研究。

关键词:中药有效部位; 新药研究; 注册申请

中图分类号: R951

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)08-1177-05

Analysis on application for registration of active fractions in Chinese materia medica during 2004—2007

ZHOU Yue-hua

(Center for Drug Evaluation, State Food and Drug Administration, Beijing 100038, China)

Abstract: The basic information, including the number of applications, dosage forms, indications, structure types, purification processes, medicinal materials, period of clinical trials, and dealing conclusions for registration of active fractions in Chinese materia medica (CMM) during 2004 - 2007, was analyzed. The numbers of registration for clinical trials and applications for production during 2004 - 2007 were 202 and 23, respectively. It could be found that the numbers of registrations of active fractions in CMM declined obviously since 2005 and the dosage form, indication, and purification process of those applications showed a trend of the relative concentration. From aspect of the stage conclusions, the rate of "not to approve" of applications for clinical trials and production were 48.0% and 8.7%, respectively. So, it could be concluded that the studies on the selection of dosage form, indication, and purification process of active fractions in CMM should be further strengthened.

Key words: active fractions in Chinese materia medica; new drug research; application for registration

中药有效部位新药是中药新药注册申请的一种重要类型。在立题依据、制备工艺、成分检测等方面具有自身的特点,既不同于中药复方新药也不同于有效成分新药。本文以我国新药审评数据库为基础,采用描述性分析方法对 2004—2007 年向国家食品药品监督管理局提出注册申请的中药有效部位新药的有关信息进行初步整理和分析,旨在回顾近年来我国中药有效部位新药注册申请的状况,探讨其基本规律和发展趋势,为相关研究及政策制订提供数据支持和信息参考。

1 中药有效部位新药注册申请基本信息处理

1.1 数据来源:2004—2007 年向国家食品药品监督管理局提出注册申请的中药有效部位新药的相关信息,来自国家食品药品监督管理局药品审评中心的“国家药品审评中心信息系统”。

1.2 数据采集:2004—2007 年期间,我国《药品注册管理办法》进行了多次修订。虽然法规对中药有效部位新药的注册分类没有改变,但其内涵进行了调整。2005 年 5 月 1 日前,有效部位新药的注册申请中不包含有效部位注射剂;2007 年 10 月 1 日起,有效部位新药的注册申请中不包含从多个药材中提取得到的有效部位。数据采集以注册分类为依

* 收稿日期:2009-04-03

作者简介:周跃华(1963—),男,副主任药师。在国家食品药品监督管理局药品审评中心从事中药新药的技术评价工作。

Tel: (010) 68585566 E-mail: zhoyuh@cde.org.cn

据,未考虑法规调整带来的改变。

由于原料药不能直接供患者使用,且在管理上曾经有过不同的要求,故仅统计制剂,原料药不计算在内。此外,相同原料药同时申请多个规格的,按 1 个品种计,相同原料药同时申请多个剂型的,按多个品种计。

另外,有如下情况的未列入数据采集的范围:企业主动撤回及核查撤回的品种 6 个;欠费退审的品种 2 个;申请类别错误的 1 个;由于其他原因终止审评程序的 1 个,以及申请类别有误的 4 个。

1.3 数据分类

1.3.1 按申请品种的受理号进行分类: CXZL 为申请临床试验的品种, CXZS 为申请生产的品种, JXZL 为进口药申请临床试验, JXZS 为进口药申请生产。对于个别受理号有误的品种,更正后统计。

1.3.2 剂型:根据申请注册新药名称中包含的剂型名称确定其剂型属性。

1.3.3 适应症:以新药注册申请表中拟申请适应症为依据确定有效部位新药的适应症,同时涉及多个适应症的,按主要适应症计。

1.3.4 有效部位的结构类型:按列入质量标准测定指标的大类成分计。由单一药材或多个药材制成多个有效部位的,按多个有效部位计。以购买已上市批准文号管理原料药投料的按“原料药”计算入内。部分结构类型在统计时进行了合并,如皂苷与皂苷元;蒽醌与萘醌;脂肪酸与脂肪油;三萜酸与有机酸等。

1.3.5 有效部位的纯化工艺:按关键步骤采用的纯化方法计,采用原料药投料的不计算入内。

1.3.6 依据有效部位制备时所用药材统计有效部位涉及药材的情况:同一药材的不同药用部位视为不同药材,如黄芩与黄芩茎叶。

1.3.7 临床试验周期:按国家食品药品监督管理局批准进行临床试验的时间与该申请生产的时间之差计。其中 2004—2007 年申请生产的 23 个品种中,20 个品种能查到批准临床到申请生产的时间,因数据较少,故加上 2008 年申请生产的 4 个品种,一并统计。

1.3.8 处理结论:按药品审评中心提交给国家食品药品监督管理局的结论计。“书面发补”指该品种已经完成第一轮审评,目前处于等待补充资料阶段。“待定”指药品审评中心尚未形成处理结论,正在审评过程中。此外,将“退审”与“不批准”合并,均按“不批准”计。药品审评是一个动态的过程,本文统计的处理结论为 2009 年 2 月底的阶段性的审评结论。

1.4 数据统计方法:采用 Excel 2003 软件对数据

进行统计。

2 中药有效部位新药注册申请基本信息分析结果

2.1 申请数量:从申请临床试验的品种数看,2004 年较多,2005 年达到高峰,以后逐步下降。申请生产的品种数除 2004 年较少外,其分布状况与申请临床的品种相似。此外,申请生产的品种数量显著低于申请临床的品种数,4 年中申请生产的品种数仅占总数的约 10%,而申请临床的品种数约占 90%。统计结果见表 1。

表 1 2004—2007 年申请注册的中药有效部位新药申请数量统计表

Table 1 Numbers of active fractions in CMM applying for registration during 2004—2007

年份	申请临床/个	申请生产/个	合计/个	比例/%
2004	53	1	54	24.0
2005	98	12	110	48.9
2006	32	6	38	16.9
2007	19	4	23	10.2
合计	202	23	225	100.0

2.2 剂型分布:从表 2 可见,有效部位新药的剂型集中在胶囊剂、片剂、注射剂(包括粉针剂),占品种总数的 74.7%。软胶囊、滴丸也有一定数量。9 个其他剂型包括:滴眼剂、缓释片、喷雾剂、栓剂、贴片、贴剂、合剂、滴剂、丸剂。225 个品种涉及 19 种剂型。

表 2 2004—2007 年申请注册的中药有效部位新药的剂型分布

Table 2 Dosage form distribution of active fractions in CMM applying for registration during 2004—2007

剂型	品种数	比例/%	剂型	品种数	比例/%
胶囊剂	85	37.8	分散片	3	1.3
片剂	40	17.8	口崩片	2	0.9
粉针剂	22	9.8	口含片	2	0.9
软胶囊	23	10.2	软膏剂	2	0.9
注射液	21	9.3	其他	9	4.0
滴丸剂	16	7.1	合计	225	100.0

2.3 适应症分布:从表 3 可见,有效部位新药的适应症主要分布在 14 个领域,其中心血管、精神神经、消化最多,3 者之和占总数的 57.8%。用于心血管类疾病的 56 个有效部位新药中,具体适应症的分布相对较集中,主要在冠心病、心绞痛、高脂血症,3 者之和占心血管类有效部位新药的 80% 以上。精神神经类药物的适应症集中于中风、抑郁、失眠等。消化类药物的适应症相对较分散,涉及慢性乙型肝炎、慢性胆囊炎、功能性消化不良、脂肪肝、肝纤维化、便秘、黄疸型肝炎、转氨酶升高、胃及十二指肠溃疡、胃肠痉挛、急性肠炎、胃炎及胃黏膜损伤、胸脘胀痛及食积不消、胃癌前病变、胆石症、肝火犯胃等 17 种。

表 3 2004—2007 年申请注册的中药有效部位
新药的适应症分布Table 3 Indication distribution of active fractions in CMM
applying for registration during 2004—2007

适应症分类	品种数	比例/ %	适应症分类	品种数	比例/ %
心血管	56	24.9	风湿	8	3.6
精神神经	39	17.3	皮肤	4	1.8
消化	35	15.6	五官	4	1.8
呼吸	25	11.1	妇科	4	1.8
肿瘤	15	6.7	外科	3	1.3
内分泌	11	4.9	其他	3	1.3
泌尿生殖	10	4.4	合计	225	100.0
骨科	8	3.6			

2.4 结构类型:统计结果见表 4。225 个中药有效部位新药制剂的处方中共有有效部位原料 307 个。有效部位的结构类型主要集中在黄酮、皂苷、多糖、内酯、生物碱、酚类、醌类、有机酸、环烯醚萜等。表中“其他苷类”包括单萜苷、核苷、苯乙醇苷等;“其他酮类”包括甾酮、异黄酮等。其他成分有苯酚、氮杂糖、多稀烃、芪类、烷醇、寡糖等。

表 4 2004—2007 年申请注册的中药有效部位新药的
结构类型Table 4 Structure types of active fractions in CMM
applying for registration during 2004—2007

结构类型	品种数	比例/ %	结构类型	品种数	比例/ %
黄酮	63	20.5	其他苷类	10	3.3
皂苷	45	14.7	脂肪酸	8	2.6
多糖	20	6.5	醌类	7	2.3
内酯	17	5.5	原料药	5	1.6
生物碱	16	5.2	木脂素	5	1.6
酚类	17	5.5	咖啡酰酯	4	1.3
酚酸	15	4.9	二苯乙烯苷	4	1.3
有机酸	14	4.6	其他酮类	4	1.3
环烯醚萜	14	4.6	甾醇	4	1.3
挥发油	12	3.9	其他	13	4.2
香豆素	10	3.3	合计	307	100.0

不同结构类型的成分与适应症有一定的关联。如黄酮类有效部位药物的适应症分布相对较集中,主要在心血管、呼吸、精神神经及消化。用于呼吸的 15 个黄酮类品种主要适应症为上呼吸道感染,其中 9 个品种含有黄芩总黄酮,且大部分为多个药味制成的多个有效部位新药;用于心血管的黄酮类品种主要适应症为冠心病、心绞痛;用于精神神经(包括脑血管)的 11 个黄酮类品种中,7 个用于缺血性中风,3 个用于抑郁及痴呆。

2.5 纯化工艺:从表 5 可见,中药有效部位的纯化方法有多种,其中使用最多的方法是大孔树脂纯化法。“溶剂处理”包括水醇处理以及石油醚、醋酸乙酯、正丁醇、丙酮等溶剂处理,利用不同化学成分在

表 5 2004—2007 年申请注册的中药有效部位
新药的纯化方法Table 5 Purification process of active fractions in CMM
applying for registration during 2004—2007

纯化方法	品种数	比例/ %	纯化方法	品种数	比例/ %
大孔树脂	103	36.5	其他	7	2.5
溶剂处理	61	21.6	压榨	6	2.1
超临界	21	7.4	活性炭	6	2.1
酸碱处理	21	7.4	醇提	6	2.1
水提酸沉	12	4.3	水解	4	1.4
聚酰胺	11	3.9	氧化铝	3	1.1
蒸馏	10	3.5	硅胶	3	1.1
离子交换树脂	8	2.8	合计	282	100.0

不同溶剂中溶解度的差异进行分离。“其他”主要包括纯化方法较综合及难以分类的情形。

有效部位的化学结构类型与工艺密切相关。黄酮类成分的纯化方法有大孔树脂法、溶剂处理法、水提酸沉法、聚酰胺法、酸碱处理法、氧化铝法等。皂苷类成分的纯化工艺有大孔树脂法、溶剂处理法、酸碱处理法等。此外,多糖类有效部位的纯化方法相对较集中,20 个多糖类有效部位新药中,14 个品种采用水提醇沉法,5 个品种采用一定浓度的乙醇提取。此外,涉及调酸碱度除蛋白质、Savag 法(有机溶剂处理)除蛋白、纤维素酶处理等方法,多糖的进一步纯化常用反复醇沉及超滤等方法。而压榨法全部用于脂肪酸类品种,蒸馏用于挥发油的提取。仅采用醇提的有效部位大多杂质较多,有效部位不明确,常见于欧洲的进口植物药,难以符合我国对于有效部位新药的要求。由于一个提取物中可能同时包含多个有效部位,故纯化方法统计的数量比有效部位数稍少。

2.6 涉及药材的情况:从有效部位新药涉及的药材情况看,79.6%的品种仅用到一种药材,其他为从多种药材中提取的有效部位或有效部位群。结果见表 6。

表 6 2004—2007 年申请注册的中药有效部位新药
所用药材情况Table 6 Status of crude drugs used for active fractions in CMM
applying for registration during 2004—2007

涉及药材个数	品种数	比例/ %
1	179	79.6
2	31	13.8
3	12	5.3
≥4	3	1.3
合计	225	100.0

有些药材在有效部位新药中出现的频率较高。如银杏叶、黄芩、丹参、三七等。这与上述药材的基础研究相对较充分,容易达到有效部位新药对于质量控制的要求有关。此外,欧洲常用植物药在有效

部位新药中也有涉及,如红车轴草。

由多个药材制成的有效部位新药中,部分品种在审评过程中可能因不符合有效部位的要求而将注册类别变更为复方中药新药。

2.7 临床试验周期:采用批准临床试验的日期与申请生产日期之间的时间差来推测有效部位新药完成临床试验所需的大致时间。从统计的 24 个品种看,最短的大约用了一年半,最长的用了 5 年多,平均为 3.2 年。结果见表 7。

表 7 中药有效部位新药的临床试验周期

Table 7 Clinical trials period of active fractions in CMM applying for registration during 2004—2007

临床试验周期/年	品种数
$1 \leq n < 2$	3
$2 \leq n < 3$	10
$3 \leq n < 4$	3
$4 \leq n < 5$	7
$5 \leq n$	1

2.8 处理结论:统计结果见表 8,申请临床试验的有效部位新药已经基本处理完毕,除有明确结论的品种外,书面发补品种仍有可能获得批准。申请生产的品种中还有 34.8% 未处理完毕,其中大部分需要召开专家咨询会讨论,完成审评需要的时间相对较长,批准及不批准的品种数及比例均为阶段性处理结论。

表 8 有效部位新药的阶段性处理结论

Table 8 Stage conclusion of applications for registration of active fractions in CMM

处理结论	申请临床试验		申请生产	
	品种数	比例/ %	品种数	比例/ %
不批准	97	48.0	2	8.7
书面发补	20	9.9	5	21.7
待定	2	1.0	8	34.8
批准	83	41.1	8	34.8
合计	202	100.0	23	100.0

3 讨论及建议

3.1 申请数量:从 2004—2007 年中药有效部位新药申请注册的数量看,2005 年是一高峰,其后明显减少,可能与以下原因有关:(1)由于这段时间里中药仿制药及简单改剂型品种的研究周期较短,见效较快,不少申请人将新产品的研发转向简单改剂型或仿制。(2)有效部位新药的研究需要较多的前期研究作为支持,研究周期较长,投入较大,在产品研发社会总投入变化不大的情况下,投向有效部位新药研发的经费减少,申请数量下降。从 2008 年的情况看,申请临床试验的有效部位新药 5 个,申请生产的 4 个,注册申请数量依然走低。考虑到 2007 年

《药品注册管理办法》修订后,提高了对于中药仿制药及改剂型注册申请的要求,2008 年国家科技部启动了重大新药创制专项,增加了对于创新药物的研发投入,据此推测有效部位新药申请注册的数量在今后几年中会有所提高。

3.2 剂型分布:225 个中药有效部位新药涉及 19 种剂型,大多为普通剂型,其中胶囊剂、片剂、注射剂(包括粉针剂)的比例较高,而采用现代制剂技术的较少。如有些有效部位的口服生物利用度较低,且每日服用剂量不高,完全可以利用现代制剂技术改造剂型,但往往仍选择胶囊剂、片剂等普通剂型,未能充分发挥剂型因素的积极作用。有效部位新药的剂型选择还需根据临床用药需要、药物成分性质,并结合药物代谢探索的结果做进一步的研究。

3.3 适应症分布:中药有效部位新药的适应症主要集中在心血管、精神神经、消化等,这与现代疾病的发病率、临床需求基本吻合。但是,从新药申请表中拟申请适应症的表述中反映出中药有效部位新药研究中的一个重要问题:临床定位不准确。如某新药申请临床试验时的适应症为:“保肝降酶,消炎利胆。用于各种化学毒物引起的急慢性肝损伤,急慢性肝炎,黄疸性肝炎,肝硬化、肝癌,胆汁淤积”,适应症过于宽泛,如急慢性肝炎按感染的病毒种类分为甲、乙、丙等型,临床按病情分轻度、重度,以及急性、慢性,该品种申请时均未明确。

从具体品种申请的适应症看,还需要进一步突出品种的特点及其在相应适应症领域的治疗优势。如申请用于心血管的新药,适应症相对较集中,主要在冠心病、心绞痛、高脂血症等。但是,大多数品种的目标适应症特点不清晰,最佳适用人群不明确,与其他已上市品种的区别不明显。

大多数中药有效部位新药的适应症与中医对于相应药材功能主治的传统认识相同或相似,如黄芩用于上呼吸道感染,与中医对于黄芩具有清热解毒作用的传统认识相一致;也有些有效部位的功能主治是全新的,如《中国药典》中桑枝的功能主治是“祛风湿,利关节。用于臂膀、关节酸痛麻木”,而桑枝有效部位的适应症是用于糖尿病,二者不一致。

3.4 结构类型:中药有效部位新药的结构类型主要集中在黄酮、皂苷、多糖、内酯、生物碱等,这 5 类成分占有效部位新药的 52.4%,这可能与上述成分在药材中的量相对较高、分离纯化方法较成熟、相关基础研究积累较多等有关。

一般而言,有效部位中的大类成分应是具有共

同结构特征、在植物化学分类中归属于相同类别的成分。但是,有的品种以挥发油作为有效部位,依据就不够充分。挥发油中含有多种不同结构类型的成分,而真正具有生物活性的那些结构类型成分的量可能并不高,直接将挥发油作为有效部位,难以保证药品的安全性及有效性,也不利于保证不同批次药品质量的相对稳定^[1]。

3.5 纯化工艺:有效部位新药的研究中,纯化工艺是药学研究的重点。从统计情况看,大孔树脂法已经成为中药有效部位新药研究中使用最多的纯化方法,广泛用于皂苷、黄酮、酚类、环烯醚萜、香豆素、有机酸等有效部位新药的纯化。涉及的大孔树脂类型有十几种。但是,对于不同类型的大孔树脂需要进行有针对性的研究,对于可能的残留物进行考察,并将其控制在一定范围内,而不是仅仅控制苯、甲苯、二甲苯、苯乙烯、二乙烯苯、烷烃的残留量。这些年来,大孔树脂在其前处理、残留物研究、工业化生产等方面都取得了一定的进步。大孔树脂纯化方法的应用对中药有效部位新药的开发起到了积极的推动作用。

有效部位的纯化工艺与化学结构类型相关。黄酮类成分除采用大孔树脂纯化外,还可利用黄酮与其他共存杂质在不同溶剂中溶解性能的差异进行纯化,聚酰胺也有一定的应用。此外,黄芩中黄芩苷的纯化采用水提酸沉工艺已经比较成熟,含有黄芩总黄酮的12个品种中大多采用水提酸沉法。而皂苷类有效部位约67%的品种采用大孔树脂法进行纯化。具体品种纯化方法的选择还需要结合品种的特点,进行有针对性的研究。

中药注射剂是有效部位新药中数量相对较多的剂型,值得关注的是,这些有效部位注射剂中的大部分仍未达到“中药、天然药物注射剂基本技术要求”,由于给药途径的特殊性,此类制剂仍需加大基础研究力度,尽可能去除杂质,采用合理的灭菌工艺,并提高质量可控性。

3.6 涉及药材:有效部位新药用到的药材大多是基础研究相对较充分的品种。从出现频率较高的药材看,大多适应症较集中,如银杏叶的适应症都是心血管、精神神经(包含脑血管);丹参、黄芩等有效部位的适应症也较集中,也有与其他有效部位组合用于其他适应症的品种。

此外,还有一些适应症不同的有效部位新药采用相同药材为原料。在这种情况下,需要关注对于

某一个适应症需要的药效作用,对于另一个适应症可能是副作用,应在相应的毒理及临床试验中进行有针对性的研究。

3.7 临床试验周期:本次统计仅有24个申请生产的有效部位新药能查到批准临床试验至申请生产的时间(2004—2007年申请的20个,2008年申请的4个)。其平均临床试验周期约为3.2年。临床试验的时间受多种因素的影响,如适应症的特点、疗程、患者的入组情况、疾病的发病率、相关研究的成熟程度等。本次统计的品种数量较少,尚难以说明问题,需进一步积累数据。

3.8 处理结论:从申请临床试验的中药有效部位新药的处理结论看,4年中申请临床试验新药的不批准率达48.0%。在40个申请临床试验的有效部位注射剂及粉针剂中,33个不批准,不批准率高达82.5%。若不计注射剂,申请临床试验有效部位新药的不批准率为39.5%。此外,从阶段性处理结论看,申请生产品种的8.7%未获批准,还有部分品种要求重新补充临床试验。以上处理结果提示中药有效部位新药(尤其是中药注射剂)的研究具有较高的风险,新药临床试验也已经告别了获准临床试验就基本能获准生产的时代,新药的研究和评价都在向着科学化、规范化的方向发展。新药的开发者需要增强风险意识,加强项目管理。

4 结语

从统计情况分析,2004—2007年批准临床试验的品种共83个,其中2004年批准临床的有42个,而4年中申请生产的仅23个品种,按平均临床试验周期为3.2年推算,2008年及其后的2~3年中申请生产的品种数量应上升较快,但2008年申请生产的品种只有4个,推测有部分品种在临床试验的过程中,或临床试验完成后,经过自我评估及风险获益的权衡后主动放弃。因此,将在今后几年中继续关注申请生产品种数量的变化情况。由于新药研究受多种因素的影响,考察其完整研发过程还需要较长的时间。

中药有效部位新药是中药新药中具有特点的一种类型,对申请注册品种的基本状况进行梳理和分析,探讨其基本规律和趋势,对于今后有效部位新药的开发具有积极的参考作用。

参考文献:

- [1] 周跃华. 浅谈含挥发油中药新药研发中的几个常见问题[J]. 中草药, 2007, 38(11): 附6-附8.