

• 专 论 •

中药复方新药研究的质量设计、质量完善与技术审评的分阶段要求

阳长明

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘 要: 中药复方是中医药文化的精髓, 是中医临床用药的主要形式和手段, 是中药新药研究和申报的主要类别和方向, 是中医药文化“传承与发展”的重要内容, 体现了中药特色的主要方面。结合多年的审评工作实践, 浅谈对中药复方新药研究路径、研究规律的认识, 以及对中药复方新药药学研究工作的要求, 认为中药复方新药药学研究过程是一个质量设计、质量完善的过程, 阐述了中药复方新药药学分阶段要求的审评认识; 指出对中药复方新药研发路径、研发规律、研发策略乃至审评策略的讨论, 有利于完善符合中药特点的技术审评标准体系, 提高中药新药研发能力, 促进中药新药创新研究, 加快中药新药上市。

关键词: 中药复方; 新药; 质量设计; 药品审评; 分阶段审评要求

中图分类号: R283.3

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)16-3253-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.001

Quality design, quality improvement and evaluation requirement by stages on new traditional Chinese medicine compound preparation

YANG Chang-ming

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: Chinese materia medica (CMM) compound is the quintessence of traditional Chinese medicine culture, the main form and method of clinical medicine of CMM, the main categories and direction of the research and registration of new CMM products, the important part of “inheritance and development” of CMM culture, and mainly reflects the characteristics of CMM. According to the evaluation practice for many years, the research path and the knowledge of the research rules for new drugs of CMM compound were discussed, and the requirements for pharmaceutical research works of new CMM compound preparation. The pharmaceutical research on new CMM compound preparation is a process of quality design and quality improvement. The evaluation requirements of different stages for new CMM compound preparation were elaborated. It is the conclusion that the discussion of R&D path, R&D law, and R&D strategy on new CMM compound preparation will improve the technical evaluation standard system with the characteristics of CMM, increase the ability of R&D for CMM new products, promote the innovation of CMM, and accelerate the new CMM products to go on market.

Key words: traditional Chinese medicine compound preparation; new drug; quality design; drug evaluation; evaluation requirement by stages

目前关于化学药物的研发路径、研发规律、研发策略的讨论比较成熟, 但对中药新药, 特别是复方中药新药研发路径、研发规律、研发策略的讨论还不够深入。中医药学为人类健康作出了重要贡献。中药复方是中医药文化的精髓, 是中医临床用药的主要形式和手段, 是中药新药研究和申报的主要类别和方向, 是中医药文化“传承与发展”的重要内容, 是体现中药特色的主要方面。对中药复方新药研发路径、研发规律、研发策略乃至审评策略的讨

论, 无疑对中药复方新药研究具有重要的意义。笔者结合多年中药审评工作实践, 就中药复方新药的药学研究工作, 浅谈对中药复方新药药学研究的认识, 以及中药复方新药的质量设计、质量完善与研发策略的体会, 以供同仁讨论、指正。

需要说明的是, 新药研究工作是一项涉及药学、药理毒理、临床等多学科的系统性工作, 有关多学科的协作工作在此不再赘述, 本文仅简单阐述药学研究工作。

收稿日期: 2017-07-30

作者简介: 阳长明 (1966—), 男, 博士, 主任药师, 高级审评员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)68921245 E-mail: yangchm@cde.org.cn

1 法规、技术要求及指导原则有关的药学研究要求

自 1985 年颁布《药品管理法》以来,中药复方新药研究的药学研究内容、申报资料要求在相关法规、技术要求中就有相应的规定,中药复方新药研究、审评纳入了法制化、规范化的轨道。

1.1 法规要求

1985 年卫生部制定的《新药审批办法》附件四《新药(中药)申报资料项目》中所列与药学有关的资料项目 13 项。资料 1: 新药名称及命名的依据(包括正式品名、拉丁名、汉语拼音等),原动、植、矿物名称及科、属、种的学名、产地、药用部位,选题的目的与依据(包括处方来源、组方说明及文献资料等)。资料 2: 处方组成和制备工艺。资料 3: 与质量有关的理化性质研究资料及文献资料。资料 4: 有效成分或有效部位的化学、物理研究资料及文献资料。资料 5: 人工制成品与原药材的理化对比试验方法及数据。资料 14: 药物的初步稳定性试验资料及文献资料。资料 15: 临床研究用药品质量标准草案及起草说明(含有毒性药味的应有含量或限度测定方法)。资料 16: 临床研究用样品及其检验报告书(样品数量至少应为全检需要量的 3 倍),及按“药品卫生标准”检验的报告书。资料 17: 原药材标本。资料 19: 药品的稳定性试验资料、结论(包括自然和化学动力学方法测试结果)。资料 20: 生产用药品质量标准草案及起草说明。资料 21: 样品 3 批(应有代表性,制剂应为连续生产的 3 批)及其检验报告书(样品每批数量至少应为全检需要量的 3 倍)及按“药品卫生标准”检验的报告书。资料 23: 药品包装材料、标签、由临床研究单位起草的产品试用或使用说明书样稿(包括新药品名、主要成分、功能与主治、用法与用量、毒副作用、禁忌症、注意事项、贮藏等)。

其后,1992 年卫生部发布的《〈新药审批办法〉有关中药部分的修订和补充规定》,1999 年国家药品监督管理局修订颁布实施的《新药审批办法》,以及 2002 年颁布的《药品注册管理办法》(试行)(局令第 35 号),2005 年颁布的《药品注册管理办法》(局令第 17 号),2007 年颁布的《药品注册管理办法》(局令第 28 号)及其附件都是在此基础上进行调整和修订,都对中药新药药学研究相关要求做了明确规定。这些要求与规定体现了对中药新药研究工作的深刻认识、伟大智慧和周密设计。

1.2 技术要求及指导原则

1993 年卫生部药政管理局制定的《中药新药研究指南》中有《中药新药药学研究指南》。1999 年国家药品监督管理局颁布的《中药新药研究的技术要求》,对于药学方面的要求更是包括了《中药新药制备工艺研究的技术要求》《中药新药质量标准研究的技术要求》《中药新药质量稳定性研究的技术要求》《中药新药质量标准用对照品研究的技术要求》《中药注射剂研究的技术要求》及其 2 个附件(《有关安全性试验项目及要求》和《质量标准的内容及项目要求》)。

其后,有关中药药学研究的主要指导原则有 2005 年颁布的《中药、天然药物提取纯化研究技术指导原则》《中药、天然药物制剂研究技术指导原则》《中药、天然药物原料的前处理技术指导原则》《中药、天然药物中试研究技术指导原则》,2006 年颁布的《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》,2007 年颁布的《中药、天然药物药学研究综述的格式和要求》《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容》的技术指导原则——对主要研究结果的总结及评价,2011 年颁布的《已上市中药变更研究技术指导原则(一)》,2014 年颁布的《中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则》,以及 2015 年颁布的《中药辐照灭菌技术指导原则》等。

2 中药复方新药药学研究过程是一个质量设计赋予、质量完善的过程

按照“质量源于设计”的理念,中药复方新药药学研究过程是对中药复方新药的质量设计、质量赋予、质量完善的过程。传统的中药制剂从来都体现着“质量源于设计”的理念和“工匠精神”的执着。从中医临床医师对患者的辨证施治到遣方用药(君、臣、佐、使)的布局,从“取其地,采其时”的药材选择到加工炮制、煎煮熬制,无一不是“质量源于设计”理念的具体体现,从而使中药制剂应用安全有效^[1],成为中医药深厚文化的重要部分。

中药复方新药的药学研究工作,简单地说,就是将临床使用有效的中医处方(不仅仅是某一两个个体给药有效的处方,应该在医学专家对疾病发生发展转归的认知、对疾病用药规律的总结、对适应症的考量以及对适应症患者获益的评估、临床用药需求等方面系统考虑的基础上确定的处方),研究制作成适合临床用药需要的、安全有效的制剂,并能满足服用、携带、生产、运输、贮藏方便的要求。

这个看似简单的工作,其研究对象却极其不简单:中药复方成分复杂并且大多不明确;药效物质基础及作用机制不明确;起始的研究对象是药材或饮片,其质量受原药材品种、规格、产地、加工等的影响较大,还受到原药材杂质、污染的影响;质量受制剂制备过程中提取、纯化等工艺过程的影响较大^[2]。

在中药复方新药的研究、生产过程中,基于赋予与影响中药制剂质量的因素多等特点,在最初确定研发目标时就应进行质量设计赋予,针对中药新药产品质量形成过程中与质量有关的或需要进行质量控制的影响因素,包括从药材基原、种植,原辅料供应,到中药制剂的生产、检验、贮藏、流通与使用等环节的全过程,以“质量源于设计”的思路和理念开展中药制剂质量控制研究,对赋予与影响中药制剂质量的影响因素进行设计与控制^[1]。

中药复方新药药学研究质量设计、赋予、完善过程不可能是一蹴而就的。在实际过程中,中药复方新药药学研究是随着研究工作的逐步推进而不断完善的过程,这个过程不仅体现在新药上市后因各种原因实施的各项变更工作中,也体现在新药上市前的研究过程中。对于中药复方新药来说,上市前研究过程中的变更、完善,不仅是制剂处方、规格等的调整,也有生产工艺的变更和完善。如何进行相关变更研究工作,如何评价这些变更研究工作,是中药复方新药研究、审评工作者需要积极关注并加以解决的问题。

3 中药复方新药药学研究的技术审评与分阶段要求

3.1 中药复方新药技术审评工作简介

药品技术审评是一项经政府授权的,作为政府药品注册审批技术支撑的工作,是以药品注册为目的的药品评价工作。药品技术审评工作是综合药学、药理毒理、临床等多学科研究的具有相当技术含量的专业,其专业特色表现为其从业人员必须具备把法规规定的技术要求、精神实质与专业知识有机融合起来的能力,并以法规规定为依据,全面认识药学、药理毒理、临床等学科专业在药品评价中的相互关系,评价药品安全性、有效性与质量可控性的专业评价科学。20 世纪 90 年代初,国际上一些学者就认识到,药物评价应当成为基于药物研发而形成的、介于管理学和自然科学之间的一个新的学科分支,或者说是两者的有机结合,并将其命名为“评价科学(regulatory science)”。日本国立卫生研究所

所长内山充将其定义为“协调科学和人生的一门科学”,后经进一步完善,调整为“通过对科学和社会进行协调和管理,为药物评价服务的一门科学”^[3-4]。

我国新药技术审评起步较晚,自 1985 年以后才将新药研究纳入法制化、规范化的轨道,中药新药技术审评工作也从无到有,经过研发和评价人员的努力,在较短的时间内使研发和评价水平得到了迅速的提升,为中医药事业的发展提供了保障和支持。但由于起步时间较晚,中药新药审评的总体水平仍然较低。

目前各国都将药物创新研究提升到了很高的位置,甚至是战略发展的高度,但对于中药复方新药研发路径、研发规律、研发策略,特别是对中药复方新药的评价策略的讨论还不够深入。不同类型药物有不同的特点,有不同的研发路径、研发规律,也就应该有不同的研发策略、审评策略。中药复方新药审评工作应探索出一条符合中药特点,将评价工作与研发工作紧密结合,遵循中药复方新药研发路径、研发规律的中药复方新药技术评价之路,为中药新药的研究策略、创新研究提供支持。

3.2 中药复方新药的工艺研究与评价

针对中药复方新药,中药药学者进行了艰苦卓绝的探索工作,包括关于中药复方新药研究的思路、方法学的讨论,在中药复方新药研究中引入了很多研究设计方法,并以此开展科学研究工作,以体现中药复方研究结果的科学性,符合中药复方研究工作的评价要求。很多工作都取得了很好的成就,但由于研究对象的特殊、复杂,还存在需要进一步研究、推敲、改进之处。例如,对复方中药的水煎煮工艺,以某一药味中所含的单个成分为指标,采用正交试验设计方法,对影响水煎的因素如煎煮次数、加水量、煎煮时间等进行考察,来确定水煎煮工艺参数。这是中药复方研究中,普遍采用的研究方式。这是基于成分复杂,影响提取的因素很多,需要采用科学实验方法研究的认识。但中药复方新药工艺研究是否普遍适合采用这种方法,如何合理应用这些科学实验方法,如何科学地评价这些采用“符合科研设计要求”的方法进行的中药复方药理学研究工作,还有值得进一步商榷之处。

从评价角度来说,对中药水煎煮工艺研究,其一,研究所选择的评价指标是否合理,能否满足其对工艺优劣的评判;处方中一种药味中的单个成分能否作为评价标准,都是取得科学评价结论的基础;

其二,对多因素、多水平的组合优化研究,虽然正交试验设计等是目前常用的试验设计方法,要取得科学合理的结果,是否满足了相关的条件和要求,是否注意了相关的问题,也是需要加以考虑和评价的;其三,对于中药复方新药研究来说,以小试研究的考察结果,应用于设备、条件迥异的中试生产甚至大生产是否就科学合理可行等,都是影响评价的重要因素。除此之外,还需进一步考虑,这些研究工作究竟与中药复方新药药学的研究的目标是否符合,是否有帮助,这些工艺筛选研究除了确定工艺参数外,其实际意义是什么,确定的工艺是否是科学合理,是否有其他可行的方法等。

中药复方新药药学的最终目标是要保证上市制剂的质量可控。依据难以评价的工艺制成的制剂,如何保证其质量可控?

如此,中药复方新药由于具有成分复杂与不明确、作用机制不清楚、多靶点作用等特点,以及对中药复方制剂工艺研究方法、评价的局限,往往使工艺研究束手无策。

然而要解决这些问题,弄清楚相关物质成分、药效及药效机制、毒理等问题,阐明中药复方新药药学的科学性,理清评价的逻辑关系,要经历艰难、漫长的过程。

诚然,通过对中药复方新药的化学基础研究、不同工艺的比较研究,可以为工艺合理性提供更多的科学依据。但这些研究不一定适合用于确定中药复方制剂工艺。中药复方新药工艺研究工作,应更多注重成型工艺的研究,更多关注对质量均一稳定性的研究与工艺验证研究。

对中药复方新药工艺的评价,往往从科学实验研究的角度来评价、检验工艺,而忽视或不够重视从人用经验的传承角度来尊重、审视工艺。目前中药复方工艺研究,需要充分考虑面临的现实:现代科学对中药复方的认识还处于“管窥”和“盲人摸象”的阶段,既不能明确中药复方的物质基础、作用机制,也没有公认合理可行的适合中药工艺的评价方法和手段。基于此,中药复方新药的工艺研究,需要根据中药复方的特点,从中药复方研发路径、研发规律的实际出发来审视、评价中药复方新药,在尊重以往人用经验切实发挥作用的现实、传承中药使用经验的基础上,达到逐步科学认知中药复方,保持中药复方的安全有效,更好地服务于人类健康。

3.3 中药复方新药评价的重点

药物评价工作随着药物研究处于不同阶段应有不同的评价目的和重点。在药物研究开发过程中,安全性和有效性问题是淘汰候选药物的主要原因,在药物的安全性和有效性没有得到证明前,没必要考虑将来上市的质量控制问题^[5]。

国家食品药品监督管理总局颁布的《关于药品注册审评审批若干政策的公告》(2015年第230号)明确提出“优化临床试验申请的审评审批”和“对新药的临床试验申请……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”。

对不同类型的新药,评价思路和要求也应该不同。中药复方新药大多来源于临床,与化学药物新药不同,其临床使用的安全性有一定的保证。中药复方新药研究存在很多研究思路、研究模式^[6],如有效成分的研究、中药复方的拆方研究、中药复方的整方研究、中药复方的血清药物研究等,不同的研究思路和模式,得到的药物物质基础是不同的,其人用历史不同,评价的思路和要求也应该不同。对于以临床使用有效的复方作为研究对象,且采用其与临床使用基本一致工艺的中药复方新药来说,应该特别重视其人用有效、安全的经验和结果,药学研究与评价工作以临床为中心,应该围绕其原来人用的实际展开。

3.4 基于人用历史的中药复方新药药学研究

针对中药复方这样一个复杂的研究对象,既然依靠现在薄弱的研究基础看起来难以做好工艺研究和质量研究,那么为何不把复杂的事情简单化呢?

中药复方新药研究大多是在已有临床应用经验和确切疗效的中药方剂基础上的研究,其研究过程是源于临床、证于实验、回归临床的过程,其药学研究的目的应该是体现并最大限度地发挥原有方剂的疗效^[6]。中药复方新药的研究,一定程度上是一种验证性的研究。也就是说,中药复方制剂的优势体现在临床,中药复方新药研究应该以临床疗效为中心,那就根据原来临床有效的实际使用情况,基于原来临床有效的工艺进行研究。这既体现了对以往人用历史和经验的尊重,又基于临床验证的思维,能较好地降低临床有效性、安全性的风险。

由于受到目前技术、实验条件和方法的限制,难以明确中药复方中的有效成分,更难以阐释各成分的作用关系,目前所认为的有效成分可能具有片

面性。基于中药复方制剂质量受中药材质量及提取、分离、制剂生产过程的影响很大,需要通过对原料及生产过程诸环节进行控制,以保证其最终产品中药制剂质量的均一、稳定。如果没有药材质量、工艺过程等的控制,可能使临床安全、有效的中药成为无效的制剂。对于疗效确切的中药复方这种“多成分制剂”,与其希望通过化学成分的研究揭示其物质基础,不如寄希望于通过药材及生产过程的控制来保证中药制剂质量的均一、稳定,以此控制中药制剂质量。“均一、稳定”对中药复方制剂质量控制具有重要的意义,质量设计中有必要从“均一、稳定”角度开展相关的研究工作^[1]。

基于人用历史的中药复方新药药学研究,就是根据中药复方新药来源于临床应用有效的人用历史,将以往从科学实验研究的角度来研究、评价、检验工艺,转变成从人用经验的传承角度尊重原来临床有效的工艺,审视、比较、确定工艺。就是根据原来临床有效的实际使用情况,基于原来临床有效的工艺进行研究与验证,围绕中药复方新药的“均一、稳定”开展药学设计、验证研究。

3.5 中药复方新药技术审评的分阶段要求

中药复方新药药学研究的最终目标是要保证上市制剂的质量可控。药学研究要根据药物开发进程逐步推进,不同开发阶段药学研究的目的也应不同。在研发过程中,药学研究要能够支持安全性和有效性研究的开展,同时要不断积累知识和信息,为产品上市时建立完善的质量控制体系提供数据支持。但是,如何确定各阶段的具体工作,以保证各阶段工作符合中药复方新药特点和研发规律,既能符合最严标准的要求又能加快新药、好药的上市,仍然需要各方参与中药复方新药研究的人员共同研讨。

临床前,药学研究的主要目的是对药物质量基本设计的赋予,支持安全性和有效性研究的开展。其基本认识应该是中药复方所用药材/饮片及其用量、基本工艺确定后,其物质基础能够基本确定。除了基本质量控制指标以及影响药物安全性的指标外,其他对质量控制的深入研究可以在后续研究中进行。既可以为后续研究赢得时间,也可以避免因有效性、安全性问题导致的药物研发失败而造成的不必要损失。

临床各期及期间,应不断积累试验数据,为产品上市时建立完善的质量控制体系提供数据支持。III 期临床前,应基本确定生产工艺规程及“生产现场检查用生产工艺”。申请生产前,应完成以下工作:

(1) 确定并完善药材、饮片质量要求,包括重金属、农药及真菌毒素等质量控制要求。(2) 以 III 期临床试验用样品的实际生产工艺为基准,明确相关工艺参数、关键中间控制点及中间体得率等的合理范围。中间体贮存条件及时间的确定应有充分合理依据;确定适用于商业规模生产的工艺规程及详细“生产现场检查用生产工艺”。(3) 完成质量标准相关研究,质量标准中的质控项目应能基本反映药品的质量。以 III 期临床试验用样品的实际质量状况为依据,确定含量测定限度范围等质量要求。(4) 稳定性试验支持拟定包装及贮存条件下药品的有效期。

上市后,应继续研究中药材、饮片质量影响因素,加强药材质量控制,完善药材/饮片质量要求;继续研究药材利用对环境的影响,保证资源可持续利用;继续加强研究生产工艺过程控制,完善质量相关研究,保证产品的均一稳定。由于相关的研究工作量大,对质量的影响有限,相关研究主要是从质量的“均一稳定”性进行考虑,可以在上市后进行。而且因为药物的成药性已经确定,申请人有了解决这些问题的动力,可以更好地解决中药复方存在的均一稳定性问题。

4 结语

《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 号文)(简称 44 号文)提出“鼓励研究和创制新药。鼓励以临床价值为导向的药物创新,优化创新药的审评审批程序,对临床急需的创新药加快审评”。《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)(简称 230 公告)提出“优化临床试验申请的审评审批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。加强临床试验申请前及过程中审评人员与申请人的沟通交流,及时解决注册申请和临床试验过程中的问题。”国务院 44 号文、总局 230 公告的颁布,促进了中药新药审评策略的调整,以及中药新药研究规律、研究路径、研发策略的研究。

2015 年国家食品药品监督管理总局开展了新药临床试验真实性、规范性的核查工作,净化了药品研发环境、提高了新药临床试验质量。近几年关于药品审评审批改革的一系列政策和举措,促进了申请人主体责任意识的提高。作为研究的主体责任

人, 申请人包括药品研究者应做好完整的设计和研发计划, 建立完善的风险控制和管理机制, 制定合理的中药新药研发策略, 保证研究产品的安全、有效及质量可控。这些都为中药复方新药的分阶段要求和审评策略的调整奠定了扎实可行的基础。

中药复方新药研究困难多、投入大、风险高, 其药学研究涉及研究内容多、工作量大、所需时间长, 如何降低中药复方新药研究风险, 制定合理的中药复方新药研发策略, 是中药复方新药研究参与各方的共同任务。对中药复方新药研发路径、研发规律、研发策略乃至审评策略的讨论, 有利于完善符合中药特点的技术审评标准体系, 提高中药新药研发能力, 促进中药新药创新研究, 加快中药新药、好药上市。

参考文献

- [1] 阳长明, 王建新. 论中药复方制剂质量源于设计 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1211-1215.
- [2] 乔延江. 中华医学百科全书·中药制剂学 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2016.
- [3] 叶祖光. 新药审评工作之管见 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(4): 265-268.
- [4] 吕 东, 黄文龙. 药物技术评价与药物研发 [J]. 中国药业, 2009, 18(12): 12-13.
- [5] 陈 震, 张培培. 化学药物药学审评策略的探讨 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(10): 812-816.
- [6] 阳长明, 石任兵. 试论中药复方研究的思路和方法 [A] // 中华中医药学会第九届制剂学术研讨会论文汇编 [C]. 长春: 中华中医药学会, 2008.