

• 药事管理 •

2007—2019年国内中药新药注册的审批情况分析

瞿礼萍, 陈 杨, 王筱竺, 邹文俊*, 刘 毅*

成都中医药大学药学院, 四川 成都 610041

摘要: 2020年7月1日, 我国新版《药品注册管理办法》(《办法》)正式施行, 标志着中药注册管理再次迈入崭新时期。新版《办法》突出框架性原则, 对新药研发具体技术要求的相关内容不再进行规定, 而是以技术指导原则等配套文件的形式另行发布。通过系统回顾《办法》2007年版实施期间的国内中药新药注册审批情况, 实证分析我国中药新药研发和注册的现状和可能存在的问题, 以期为新版《办法》中药相关配套文件的制定提供参考。

关键词: 中药新药; 注册; 审批; 《药品注册管理办法》; 临床试验申请; 新药上市申请

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)03-0894-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.03.034

Approval analysis on registration of new Chinese medicines in China from 2007 to 2019

QU Li-ping, CHEN Yang, WANG Xiao-zhu, ZOU Wen-jun, LIU Yi

School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610041, China

Abstract: The new version of *Measures for the Administration of Drug Registration (Measures)* executed on July 1, 2020, which represented that the registration of Chinese medicines in China had entered a new era. The new *Measures* highlights the framework principles which refers to that specific technical requirements are no longer included into the regulations and will be issued separately as supporting documents. The registration and approval of new Chinese medicines during the implementation of the 2007 version of the *Measures* are systematically reviewed in this article, and the current status and possible problems of R&D and registration of new TCM drugs in China are analyzed, in order to provide a reference for the related supporting documents of Chinese medicine for the new version of *Measures*.

Key words: new Chinese medicine; registration; approval; *Measures for the Administration of Drug Registration*; IND; NDA

中药产业是我国的特色和优势领域, 中药的监管问题也一直备受关注。自1985年原卫生部颁布《新药审批办法》首次将中药与化学药和生物制品同列为3大类新药管理, 历经1999年《新药审批办法》和2002、2005、2007年3版《药品注册管理办法》(《办法》), 尤其《办法》2007年版在规范中药注册行为, 引导新药研发和行业发展发挥了重要作用。但也因监管政策的频繁变更, 让药品注册管理政策的合理性、连续性和可预见性屡受诟病^[1-2]。

2015年《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》开启新一轮药品监管改革后, 新版《办法》于2020年7月1日正式施行, 其突出框架性原则, 不再具体规定新药研发中涉及的技术要求, 而是以便于适时调整的技术指导原则等配套文件的形式另行发布, 如新的化学药品和中药注册分类及申报资料要求, 均以“通告”的形式予以发布^[3-4]; “中药注册管理专门规定”“已上市中药变更事项及申报资料要求”等有关中药注册的更多配套文件亦

收稿日期: 2020-08-18

基金项目: 国家社会科学基金青年项目(18CGJ036)

作者简介: 瞿礼萍, 讲师, 博士后, 主要从事药品政策及中药国际化研究。E-mail: quliping2018@163.com

*通信作者: 刘毅, 教授, 从事中医药文化与国际化政策相关研究。E-mail: tcmlly@163.com

邹文俊, 教授, 从事药品知识产权、临床中药学相关研究。E-mail: zouwenjun@163.com

正在制定当中^[5]。这种方式既能兼顾法规制度的稳定性和技术体系的灵活性,又能更好地适应目前我国制药工业和科学技术的发展水平。

目前《办法》2007年版尽管已被废止,但其实施了13年时间,相关配套文件“中药注册管理补充规定”^[6]首次提出了中药注册应体现中医药特色,也是目前新版《办法》第19条提出“建立和完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系”的最早雏形。因而,《办法》2007年版不仅是我国药品注册管理发展完善的阶段性标志^[1],而且反映了我国中药新药研制技术领域发展的重要时期。本文旨在系统回顾其实施期间,我国中药新药的注册审批情况,实证分析我国中药新药研发和注册现状以及可能存在的问题,以期当前新版《办法》后续有关中药的配套文件制定提供一定参考。

1 数据来源与方法

本文的研究对象为《办法》2007年版中规定的中药新药注册申请。其中,中药新药包括第1~6类中药,第1类中药是指未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成份及其制剂;第2类中药是指新发现的药材及其制剂;第3类中药是指新的中药材代用品;第4类中药是指药材新的药用部位及其制剂;第5类中药是指未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂;第6类中药是指未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂。新药注册申请包括临床试验申请(investigational new drug application, IND)和生产申请(新药上市申请, new drug application, NDA)这2个阶段,分别为完成药物临床前研究和完成临床研究后报送的申请。

通过检索国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)药品数据库、NMPA药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)网站、药智网和米内网等商业数据库,结合中国知网、谷歌、百度等搜索引擎,以受理号计,系统收集2007年10月1日—2019年12月31日CDE受理的中药新药注册申请数据,对各申请审评结论的统计时间为2020年6月30日。将审评结论分为批准、不批准和结论待定3类。其中,参考张晓东等^[7]报道的标准,退审、企业撤回、由于各种原因终止审评程序等情况,均视为不批准;结论待定,包括审评意见为资料发补或书面发补、需进一步咨询、生产现场核查及缺失技术审评结论的

情况。以总批准件数在总受理件数中的占比计算总体批准率,以截至本文统计时间获批的中药新药申请件数在其受理年度总申请总件数中的占比,计算年度批准率。采用Excel 2016统计处理数据。

2 《办法》2007年版实施期间中药新药注册审批情况分析

2.1 受理及审评概况

2007—2019年CDE共受理980件中药新药申请,含IND 686件和NDA 294件,见表1。从受理总量的逐年变化趋势而言,2008—2014年均维持在约100件/年,此后出现回落,2015年约68件,2016年降为31件,至2019年减至18件;细分为IND和NDA后,其变化趋势与总受理量类似。在批准情况方面,截至本文统计时间,有955件中药新药申请完成审评,其中388件获得批准,包括IND 343件和NDA 45件,总体批准率分别约为50%、15%。从总体批准情况的逐年变化趋势看,与受理总量的变化相似,但细分为IND和NDA发现,NDA获批申请的受理时间分布更加集中,绝大部分于2007—2011年受理,约占总批准件数的81%,2014年后受理的NDA申请降至0批准,且持续至2017年,2018和2019年小幅回升;而IND虽然自2014年后,其年批准件数亦逐年下滑,但仍维持在15~25件/年。因而,尽管2015年后IND受理量急剧下降,其年度批准率却出现提升,2016年受理IND的批准率提高至71.0%,2019年甚至达100%。

此外,在已完成审评的申请中,还有346件为不批准,这当中除了审评结论明确为“不批准”的申请264件,其余大部分为企业主动撤回(69件),均为2015—2016年撤回的NDA。另有221件结论不详,主要为要求企业补充技术或其他资料,或审评结论缺失的情况。

2.2 中药新药的注册类别

2007—2019年CDE受理的中药新药申请以第6类中药最多,共计789件,占总受理数的80.5%;其次是第5、1类中药,分别有135、41件,占比约13.8%、4.2%。第2、3、4类申请极少,分别仅受理7、5、3件。核实品种信息后发现,在第2类中药申请中,仅有莽吉柿及其胶囊制剂的IND于2009年获批,且CDE“药物临床试验登记与信息公示平台”信息显示至今仍处于II期试验招募中;在5件第3类中药申请当中,有4件为《办法》2007年版前提提交的NDA,并非其规定的“新的中药材代用

表1 2007—2019年CDE受理中药新药申请的审评情况

Table 1 Review of applications for new Chinese medicine registration in China from 2007 to 2019

年份	申请阶段	受理/件	批准/件	不批准/件	结论不详/件	审评中/件	批准率/%
2007	IND	43	22	21	0	0	51.2
	NDA	16	5	5	6	0	31.3
2008	IND	78	37	41	0	0	47.4
	NDA	44	10	18	16	0	22.7
2009	IND	76	37	35	4	0	48.7
	NDA	37	11	13	13	0	29.7
2010	IND	75	42	31	2	0	56.0
	NDA	37	5	19	13	0	13.5
2011	IND	63	29	29	5	0	46.0
	NDA	34	6	19	9	0	17.6
2012	IND	53	33	15	5	0	62.3
	NDA	30	0	13	13	4	0
2013	IND	78	26	25	27	0	33.3
	NDA	30	3	13	13	1	10.0
2014	IND	60	16	9	32	3	26.7
	NDA	38	0	26	10	2	0
2015	IND	52	25	4	22	1	48.1
	NDA	16	0	10	6	0	0
2016	IND	31	22	0	6	3	71.0
	NDA	0	0	0	0	0	—
2017	IND	31	19	0	9	3	61.3
	NDA	1	0	0	1	0	0
2018	IND	31	20	0	8	3	64.5
	NDA	8	3	0	1	4	37.5
2019	IND	15	15	0	0	0	100.0
	NDA	3	2	0	0	1	66.7
合计	IND	686	343	210	120	13	50.0
	NDA	294	45	136	101	12	15.3
	总计	980	388	346	221	25	39.6

品”，因而实际仅有1件IND（人工熊胆粉）为第3类中药；第4类中药均为IND。可见，截至本文统计时间，2007—2019年未有第2、3、4类中药新药获得NDA批准。

进一步分析CDE受理的主要注册类别（第1、5、6类中药），同前述总体批准情况一致，2007—2019年这3类中药总体的IND批准件数和批准率均明显高于NDA。但从获批申请的受理年度分布看（表2），这3类中药IND和NDA的差别则较大。在批准的IND中，第6类中药的年度分布相对均匀；第5类中药以2010—2011年受理者居多，在

2014年后出现了批准为0的现象；第1类中药主要分布在《办法》2007年版实施前期和近3年。在批准的NDA当中，第6类中药主要在2007—2011年间受理的申请，占批准总数的84%，而在2014—2017年连续批准数为0；第5类中药仅分布在2008、2009和2018年，分别占43%、38%、29%；第1类中药为0。

2.3 中药新药申请涉及的治疗领域

在980件CDE受理的申请中，有2件申请未能获取治疗领域有关信息，故本部分共纳入978件申请进行分析，结果显示，2007—2019年我国中药

新药注册申请所涉及的治疗领域有 13 大类。无论总体申请, 还是细分为 IND、NDA 后, 心脑血管疾病、消化系统疾病、呼吸系统疾病、妇科用药和骨骼肌肉系统疾病均是申请最多的前 5 类, 合计约占

70%, 其余还依次涉及神经系统疾病、泌尿系统疾病、五官科、皮肤科、儿科、肿瘤疾病、补气补血类和其他。以受理数与批准数的比值(批准比值)反映各治疗领域申请获批的难易程度(表 3)可以

表 2 2007—2019 年 CDE 受理的第 1、5、6 类中药新药申请的受理与批准情况

Table 2 Acceptance and approval for 1st, 5th, and 6th new Chinese medicine registration applications in China from 2007 to 2019

年份	IND/件						NDA/件					
	第 1 类		第 5 类		第 6 类		第 1 类		第 5 类		第 6 类	
	受理	批准	受理	批准	受理	批准	受理	批准	受理	批准	受理	批准
2007	3	0	9	5	30	17	0	0	0	0	14	4
2008	4	2	12	2	60	31	0	0	13	3	29	7
2009	4	2	3	0	69	35	0	0	4	2	31	9
2010	4	0	12	6	59	36	3	0	1	0	33	5
2011	2	0	10	6	50	22	0	0	5	0	29	6
2012	2	1	2	2	49	30	2	0	5	0	23	0
2013	4	0	14	4	59	22	0	0	8	0	20	3
2014	2	0	5	0	52	15	2	0	13	0	23	0
2015	3	1	0	0	49	24	2	0	5	0	9	0
2016	0	0	2	1	29	21	0	0	0	0	0	0
2017	2	2	3	0	25	16	0	0	1	0	0	0
2018	2	2	2	2	27	16	0	0	4	2	4	1
2019	0	0	2	2	13	13	0	0	0	0	3	2
总数	32	10	76	30	571	298	9	0	59	7	218	37

表 3 2007—2019 年 CDE 受理中药新药申请的治疗领域情况

Table 3 Therapeutic area of new Chinese medicine registration applications in China from 2007 to 2019

治疗领域	合计			IND			NDA		
	受理数	批准数	批准比值	受理数	批准数	批准比值	受理数	批准数	批准比值
心脑血管疾病	169	65	2.6 : 1	101	59	1.7 : 1	68	6	11.3 : 1
消化系统疾病	150	63	2.4 : 1	114	56	2.0 : 1	36	7	5.1 : 1
呼吸系统疾病	133	61	2.2 : 1	98	54	1.8 : 1	35	7	5.0 : 1
妇科	118	41	2.9 : 1	83	36	2.3 : 1	35	5	7.0 : 1
骨骼肌肉系统疾病	111	45	2.5 : 1	78	37	2.1 : 1	33	8	4.1 : 1
神经系统疾病	55	18	3.1 : 1	29	17	1.7 : 1	26	1	26.0 : 1
泌尿系统疾病	51	18	2.8 : 1	38	18	2.1 : 1	13	0	—
五官科	47	15	3.1 : 1	37	14	2.6 : 1	10	1	10.0 : 1
皮肤科	33	15	2.2 : 1	26	12	2.2 : 1	7	3	2.3 : 1
儿科	32	14	2.3 : 1	17	10	1.7 : 1	15	4	3.8 : 1
肿瘤疾病	31	13	2.4 : 1	24	11	2.2 : 1	7	2	3.5 : 1
补气补血类	28	12	2.3 : 1	23	12	1.9 : 1	5	0	—
其他	20	7	2.9 : 1	16	6	2.7 : 1	4	1	4.0 : 1

发现,各领域的批准比值约为2:1~3:1,总体上的获批难易程度相似。进一步细分为IND和NDA后,IND阶段各领域的批准比值较接近,约2:1,而在NDA阶段则相差甚远,泌尿系统疾病和补气补血类用药尚无NDA批准,在有NDA批准的其余治疗领域中,以神经系统疾病用药最难,批准比值约26:1,其次为心脑血管疾病用药,约11:1,之后是五官科和妇科用药,分别约为10:1、7:1,皮肤科用药最易获批,比值约为2:1。

2.4 中药新药申请涉及的剂型

2007—2019年CDE受理的中药新药申请中,涉及制剂的申请共有897件,主要为普通口服制剂(87%)、黏膜给药和外用制剂(11%)、注射剂(2%)这3大类,且细分为IND和NDA后仍呈类似分布。就具体剂型的构成而言(表4),在普通口服制剂申请中,总体申请及细分为IND和NDA后,均以胶囊剂、颗粒剂和片剂占据绝大部分比例,合计约88%,另有约10%为口服液和丸剂,约2%为糖浆剂、散剂等。在黏膜给药和外用制剂申请中,IND和NDA则表现出了不同的构成特点;IND涉及最多的为外用膏剂(33%),其余依次是喷雾剂(14%)、凝胶剂(11%)、栓剂(11%)、贴剂(10%)、滴眼液

(7%)、擦剂(6%)等;而NDA制剂申请以贴剂(46%)最为多见,其余主要还涉及外用膏剂(17%)、凝胶剂(13%)、喷雾剂(8%)和栓剂(8%)等。注射剂共涉及22件,这类剂型自2011年起少有涉及,近3年未见申请。

同样以批准比值反映各剂型获批的难易程度,见表4,在批准的普通口服制剂中,IND阶段(286件)各剂型的获批难易程度相差不大,但在NDA阶段(37件)以丸剂更易获批,批准比值为2.4:1,其余剂型达6.4:1~8.0:1,尚无口服膏剂、口服散剂、糖浆剂和酒剂获批。在批准的黏膜给药和外用制剂中,IND阶段(37件)以滴眼液(5.0:1)最难,其余剂型约在1:1~2:1;NDA阶段(6件)获批的剂型仅有贴剂、凝胶剂和外用膏剂,以贴剂难度最大(5.5:1),其余申请的剂型尚无批准。

3 讨论

3.1 中药新药注册申请和审评审批的历年变化趋势

由于《办法》2005年版审批标准偏低,尤其是规定改剂型中药如无质的改变,可减免临床研究,中药仿制药只要符合国家标准即可减免相关研究^[8],造成企业研制新药的积极性不强,申报简单改剂型和仿制中药的数量急剧增多。针对该问题,《办法》

表4 2017—2019年CDE批准的中药新药申请相关剂型情况

Table 4 Approved pharmaceutical dosage forms of new Chinese medicine registration applications in China from 2007 to 2019

剂型	普通口服制剂						剂型	黏膜给药和外用制剂					
	IND			NDA				IND			NDA		
	受理数	批准数	批准比值	受理数	批准数	批准比值		受理数	批准数	批准比值	受理数	批准数	批准比值
胶囊剂	188	86	2.2:1	91	14	6.5:1	外用膏剂	26	13	2.0:1	4	3	1.3:1
颗粒剂	182	98	1.9:1	77	12	6.4:1	喷雾剂	10	5	2.0:1	2	0	—
片剂(含咀嚼片)	116	63	1.8:1	32	4	8.0:1	凝胶剂	8	6	1.3:1	3	1	3.0:1
丸剂(含滴丸)	27	15	1.8:1	12	5	2.4:1	贴剂	7	4	1.8:1	11	2	5.5:1
口服液(含合剂)	25	16	1.6:1	13	2	6.5:1	栓剂	8	5	1.6:1	2	0	—
口服膏剂	5	4	1.3:1	1	0	—	滴眼液	5	1	5.0:1	0	0	—
口服散剂	2	1	2.0:1	1	0	—	擦剂	4	0	—	0	0	—
糖浆剂	4	3	1.3:1	0	0	—	洗剂	3	0	—	0	0	—
酒剂	1	0	—	0	0	—	灌肠液	1	1	1.0:1	0	0	—
							巴布剂	1	1	1.0:1	1	0	—
							外用散剂	1	1	1.0:1	1	0	—
合计	550	286	1.9:1	227	37	6.1:1	合计	74	37	2.0:1	24	6	4.0:1

2007年版通过提高新药的要求,如规定已上市药品改变剂型、给药途径或增加新适应症的,不再按照新药管理^[9],鼓励创新药物研发。从表1可以看出,中药新药申请在《办法》2007年版实施后迅速回归理性,从2006年的数千件降至约100件,提示当时对《办法》2005年版的改革取得了良好成效。从《办法》2007年版实施期间中药新药申请受理的历年变化趋势看,IND和NDA受理的件数在2015年以前均保持相对较高水平,分别52~78、34~44件/年,之后急剧下降,尤其是NDA,降至个位数的年受理量,在2016年甚至出现0受理。本文分析这可能与2015年《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》和紧随其后的系列改革政策文件的发布有关,尤其“关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告”^[10],不仅与NDA受理量大幅下降直接相关,而且可能也是引发企业主动撤回大量新药注册申请的主要原因。本文统计在2015—2016年企业撤回的69件中药新药NDA,可能均属此类情况。在批准情况的历年变化趋势中,相较NDA,IND并未出现后期的大幅降低,仍保持在15~25件/年。因而,尽管IND的受理件数同NDA一样,在2015年后仍急剧下降,但其年度批准率反而出现较大提升,2019年度受理的15件申请甚至全部获批。笔者认为这可能与2018年7月NMPA发布“关于调整药物临床试验审评审批程序的公告”^[11]提出默示许可制度有关。2019年12月的2件IND(第6类中药“参芪麝蓉丸”和“硝石甘胆颗粒”)均为默示许可。

总体而言,在《办法》2007年版实施后期,尤其近5年来,我国中药新药注册的申请和审批现状不甚理想。其中,IND作为连接新药研发与上市注册的中间关键环节,其受理量反映了新药研发的活跃程度。而目前我国中药新药IND低受理量的现状,间接反映了当前符合中药特点的研发与技术评价体系以及监管政策等,均存在潜在的问题或缺陷,也直接引发对中药产业未来创新发展的担忧,中药产业界、学术界及主管部门应当对该问题引起充分重视。虽然默示许可制度已写入2020年新版《办法》^[12],对鼓励创新药的研制有直接地推动作用,但对于中药而言,政策的落地还应多管齐下,结合不同注册类别的实际情况(如非临床安全性研究的要求、已有人用证据在产品注册中如何应用),完善后续的相关配套文件。

3.2 各类中药新药申请的情况

《办法》2007年版实施期间,中药新药申请的注册类别分布极不均衡,主要涉及第1、5、6类,以第6类占据绝大部分比例(80.5%),无第2、3、4类中药批准上市。这与我国中药新药研发实际有关,一方面,第2、3、4类中药,即新发现的药材及其制剂、新的中药材代用品、药材新的药用部位及其制剂,缺乏人用历史,开发难度和风险更大,企业积极性不高;另一方面,第1、5、6类中药的研制均不同程度受中医临床的启发,申请和批准最多的第6类中药主要源自临床实践,有丰富的人用基础,在新药申报过程中可获得非临床药效学研究、甚至临床试验的减免,企业积极性更强。但药用资源直接关系到中药产业的健康发展和环境可持续保护,其重要性不言而喻。我国早在1999年《新药审批办法》已经开始重视中药资源问题^[13],到《办法》2007年版在中药新药注册类别中明确了第2、3、4类。尽管此前有诸如人工麝香(2004年批准)等少数中药材代用品获批上市,但《办法》2007年版实施13年间,无1件上述3类中药的NDA获批,提示了我国中药资源可持续发展面临的潜在难题。

2016年《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》^[14]明确指出了我国中医药可持续发展面临资源总量不足,野生中药材资源破坏严重,部分中药材品质下降等问题。2017年《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》第13条和2020年新版《办法》亦从国家和法规层面提出应当促进资源可持续利用。可见,当前加强第2、3、4类中药的开发和注册的重要性。从2020年新版《办法》中药有关的配套文件“中药注册分类及申报资料要求”^[4]对“中药创新药”(1.1、1.2和1.3类)规定的具体内容看,实际与《办法》2007年版中药新药规定的范围类似,1.1类的内容基本囊括在原第6类中药新药当中,1.2类和1.3类则分别包括了《办法》2007年版的第1、5类和第2、3、4类中药。为避免出现《办法》2007年版实施期间,新的药材、新的中药材代用品等注册类别NDA 0批准的局面,药监部门在后续制定相应指导文件时,应吸取历史经验教训,加强对这类中药新药的政策激励,才能从源头保障中药产业健康可持续发展。

3.3 中药新药申请涉及的治疗领域

《办法》2007年版实施期间,国内中药新药申请的治疗领域主要集中在心脑血管疾病、消化系统

疾病、呼吸系统疾病、妇科用药和骨骼肌肉系统疾病这5类,这可能与上述领域的患病人群和市场潜力大、中医药具有防治优势等有关。从获批难易程度看,在IND阶段,各治疗领域类似;但在NDA阶段,泌尿系统和补气补血类用药未有批准,神经系统疾病、心脑血管疾病、五官科等领域均较难获批,受理/批准比值超过了10:1,这可能与上述领域临床试验研究难度大有关。同时,由于在版《办法》2007年以前,新药审批标准较低,相当部分的申办者对临床试验研究的重视程度不够,加之临床试验设计能力有限,未能深入认识产品的临床定位,不仅导致我国早期批准上市的诸多中成药存在定位宽泛、临床价值不清晰的问题^[15],而且一定程度致使一些临床定位不清晰、功能主治范围过大的NDA申请的产生,在《办法》2007年版提高审批标准后,也就成为导致上述领域获批难度增大的可能原因。

自2015年我国启动药品审评审批改革以来,CDE已就中药新药临床研究的一般原则,中药新药治疗原发性骨质疏松症、中风、恶性肿瘤、流行性感、肠易激综合征、功能性消化不良、咳嗽变异性哮喘、类风湿关节炎、慢性心力衰竭、痴呆10个适应症制定了指导原则,用以指导企业和临床研究者开展相应研究。建议CDE在制定其余更多相关指导原则的过程中,还可进一步重点结合前述《办法》2007年版实施期间无NDA批准,以及批准难度较大的治疗领域,从中选择具有代表性的中医优势领域病种,发挥更好的政策导向和技术指导作用,满足业界和临床需求。

3.4 中药新药申请涉及的剂型

《办法》2007年版实施期间,胶囊剂、颗粒剂和片剂等普通口服制剂,是各年度CDE受理中药新药申请的主要剂型,这与治疗领域用药特点、研发难易程度有关,也与中药新药注册类别的分布特点密切相关。目前申报和批准的中药新药多为第6类中药复方制剂,日服剂量相对较大,需选择载药量大的剂型。此外,中药注射剂自2006年鱼腥草注射液事件发生后,国内对中药注射剂安全性尤其关注,药监部门于2007年颁布《中药、天然药物注射剂的基本技术要求》和《中药注射剂安全性再评价工作方案》,2009年发布“关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知”,2011年发布“中药注射剂安全性再评价基本技术要求”,对药学和安全性

研究提出更高的要求。因而,中药注射剂近几年几乎无企业申报,整个《办法》2007年版实施期间,亦无IND和NDA获批。

2017年中共中央办公厅、国务院办公厅印发的《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》第13条提出支持中药传承和创新,中药研究应“处理好保持中药传统优势与现代药品研发要求的关系”的原则,并“鼓励运用现代科学技术研究开发传统中成药,鼓励发挥中药传统剂型优势研制中药新药”。从前述《办法》2007年版实施期间CDE受理和批准申请的有关剂型分布情况看,目前中药新药剂型的研制在传承与创新方面尚显不够。申报单位关注的剂型集中度较高,丸、散、膏、丹等传统剂型缺乏,现代制剂技术结合中医特点研制的新剂型匮乏,仅有少数中药新药申请涉及喷雾剂、巴布剂、滴眼液等,且尚无产品的NDA获批。如何在中药新药的剂型研制领域做好传承与创新,值得中药产业界、学术界和药监部门深思,2020年新版《办法》相关配套文件也应做相应考虑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陶晶,操玮,陆巍. 中药注册管理的历史沿革及现状分析[J]. 中成药,2014,36(7): 1509-1512.
- [2] 陆文亮,李鸿彬,董海鸥,等. 对现行的中药注册分类制度改革的建议和思考[J]. 中草药,2015,46(9): 1410-1412.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020年第44号)[EB/OL]. [2020-06-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200630180301525.html>.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布“中药注册分类及申报资料要求”的通告(2020年第68号)[EB/OL]. [2020-09-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [5] 国家药监局综合司. 国家药监局综合司公开征求《中药注册管理专门规定(征求意见稿)》等6个文件意见[EB/OL]. [2020-04-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20200430154501315.html?type=pc&m=>.
- [6] 国家食品药品监管局. 国家食品药品监督管理局关于印发中药注册管理补充规定的通知(国食药监注[2008]3号)[EB/OL]. [2008-01-09]. <http://fjs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/2286.html>.
- [7] 张晓东,周跃华,刘璐,等. 近年我国中药新药注册申请情况分析[J]. 中国新药杂志,2014,23(24): 2845-2848.

- [8] 国家食品药品监督管理局. 《药品注册管理办法》(局令第17号) [EB/OL]. [2005-02-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20050228010101137.html?type=pc&m=>.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 《药品注册管理办法》(局令第28号) [EB/OL]. [2007-07-10]. http://www.gov.cn/ziliao/flfg/2007-07/11/content_680384.htm.
- [10] 国家市场监督管理总局. 国家食品药品监督管理局总局公告(2015年第117号) [EB/OL]. [2015-09-23]. <http://www.mofcom.gov.cn/article/b/g/201509/20150901120479.shtml>.
- [11] 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批程序的公告(2018年第50号) [EB/OL]. [2018-07-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ywlchshyjrdgg/20180727172901286.html?type=pc&m=>.
- [12] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法(国家市场监督管理总局令第27号) [EB/OL]. [2020-03-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglibf/ypzhcglibfzhcwj/20200330180501220.html>.
- [13] 刘涛, 万德光. 历版药品注册管理法规中有关中药新资源的技术要求及其进展 [J]. 药学与临床研究, 2008, 16(2): 143-145.
- [14] 国务院. 国务院关于印发中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)的通知(国发〔2016〕15号) [EB/OL]. [2016-02-26]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-02/26/content_5046678.htm.
- [15] 张莉, 张俊华, 郑文科, 等. 上市后中成药个性识别方法的探索 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1316-1320.

[责任编辑 崔艳丽]