

• 专 论 •

2005—2020 年中药复方新药临床试验申请未获批准品种的回顾分析

周跃华, 刘炳林, 周 刚, 胡流芳, 张晓东*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘 要: 中药复方新药是中药新药研究和申报的主要类别。以 2005—2020 年申请临床试验 (investigational new drug, IND) 未获批准的中药复方新药为研究对象, 对其适应症、处方来源、剂型、生产工艺等进行回顾分析; 对涉及药理毒理、临床、药学及综合方面的主要缺陷进行分类梳理。结果显示: (1) 据不完全统计, 2005—2020 年申请 IND 的中药复方新药总数为 895 个, 不批准 369 个, 不批准率为 41.23%。(2) 不同适应症、处方来源、剂型、生产工艺的中药复方新药, 在 IND 不批准率方面有一定差异。(3) 从研究的主要缺陷分析, IND 未获批准中药复方新药品种中, 75.88% 涉及药理毒理专业, 34.08% 涉及临床专业, 22.19% 涉及药学专业, 32.80% 涉及综合方面缺陷。(4) 涉及药理毒理缺陷的品种, 以药效实验项目及模型、毒理实验质量控制、毒理实验项目选择等方面的问题较多; 涉及临床缺陷的, 以临床定位、方药与病症不对应等问题较多; 涉及药学缺陷的, 以提取纯化工艺等方面的问题较多。对 IND 未获批准新药的回顾分析可为今后中药复方新药研究提供有益借鉴。

关键词: 中药复方新药; 新药审评; 临床试验申请; 适应症; 处方来源; 剂型; 生产工艺

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)14-4233-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.14.001

Retrospective analysis on unapproved application for clinical trials of new compound preparations of TCM from 2005 to 2020

ZHOU Yue-hua, LIU Bing-lin, ZHOU Gang, HU Liu-fang, ZHANG Xiao-dong

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

Abstract: New compound preparation of traditional Chinese medicine (TCM) is the main category of research and application of new TCM. The new compound preparations of TCM that have not been approved of investigational new drug (IND) from 2005 to 2020 are as research objects. The indications, prescription source, dosage form and production process are reviewed and main defects in pharmacology, toxicology, clinical trials, pharmacy and synthesis are classified. The results showed that: (1) According to incomplete statistics, the total number of IND applications for new compound preparations of TCM from 2005 to 2020 was 895, among which 369 were not approved, with a disapproval rate of 41.23%. (2) There were some differences in the IND disapproval rate of new compound preparations of TCM with different therapeutic areas, source of prescriptions, dosage form, or production process. (3) The analysis on reasons for disapproval of new compound preparations of TCM showed that 75.88% of disapproved cases were due to pharmacological and toxicological defects, 34.08% due to clinical defects, 22.19% due to pharmaceutical defects, and 32.80% due to comprehensive defects. (4) For disapproved new compound preparations of TCM due to pharmacological and toxicological issues, the reasons for IND disapproval and main research defects were mainly on aspects of pharmacodynamics test and models, toxicological test quality control, and the selection of toxicological test. For disapproved TCMs due to clinical issues, the disapproved reasons mainly were clinical positioning, prescription, and disease mismatch. For disapproved TCMs due to pharmaceutical issues, the disapproved reason focused on the extraction and purification technology. The retrospective analysis of unapproved new drugs in IND can provide useful reference for research of new compound preparations of TCM in the future.

收稿日期: 2022-05-25

作者简介: 周跃华, 男, 主任药师, 主要从事中药新药药学评价工作。Tel: (010)85242879 E-mail: yhztcml63@163.com

*通信作者: 张晓东, 男, 主任药师, 主要从事中药、化学药及生物制品的药理毒理评价工作。

Tel: (010)85243167 E-mail: Zhangxd@cde.org.cn

Key words: new compound preparations of TCM; new drug evaluation; investigational new drug; indication; prescription source; dosage form; production process

中药复方制剂是中医临床用药的重要形式,在疾病预防和治疗中发挥着重要作用。中药复方新药是中药新药研究的主要类别,其研发周期长、投入大、风险高,且影响因素众多。随着中共中央国务院《关于促进中医药传承创新发展的意见》^[1]及《药品注册管理办法》^[2]等政策、法规的发布实施,中药新药的研发迎来了良好发展机遇。回顾以往中药复方新药研发中存在的问题和不足,对于今后的新药研发具有较好的借鉴意义。因此,在对 2005—2020 年申请临床试验(investigational new drug, IND)的中药复方新药进行系统回顾^[3]的基础上,对中药复方新药 IND 未获批准品种的特点及主要研究缺陷进行了分析。

1 数据来源与研究方法

1.1 数据来源

国家药品监督管理局药品审评中心(center for drug evaluation, CDE)审评信息支持系统审评信息库。

1.2 数据范围

选取同时符合以下条件的品种为分析对象:(1)由国内药品生产企业提出的中药复方新药 IND 申请;(2)CDE 接受申报资料的时间为 2005 年 5 月 1 日—2020 年 12 月 31 日;(3)至 2020 年底已完成审评,有明确审评结论并已报送国家药品监督管理局;(4)注册分类为中药复方新药,即原 6 类新药,或现 1.1 类新药(2020 年 7 月 1 日—2020 年 12 月 31 日)。此外,根据“一个受理号对应一个新药制剂品种”的原则对上述 IND 申请的受理号进行

删减,具体情形为:同一品种同时申请多个规格的,按一个品种计;正在审评、未经审评而撤回等未完成审评的品种不计算在内;2020 年 7 月 1 日—2020 年 12 月 31 日为中药注册分类及申报资料要求的过渡期,这段时间申请的品种按原中药注册分类进行归类。

1.3 数据处理

采用 Microsoft Excel 2016 软件处理数据。

2 中药复方新药 IND 未获批准品种概况

2005—2020 年, CDE 受理中药 1~6 类 IND 注册申请的品种数共 1096 个^[4]。其中,中药复方新药 895 个,包括批准品种 526 个,不批准品种 369 个。

2.1 适应症分布

按文献^[3]的适应症分类原则,将 2005—2020 年 IND 中药复方新药(895 个)按适应症分为 15 类(同品种中涉及多个适应症的以最主要的适应症为准)。此外,用于疼痛、中毒、血液病等难以归类的 3 个品种未在图 1 中呈现。不批准率=某适应症中药复方新药 IND 不批准品种数/某适应症中药复方新药 IND(批准+不批准)总数。2005—2020 年 IND 中药复方新药的适应症分布见图 1。

从图 1 可见,中药 IND 申请品种的适应症相对集中,61.00%品种集中在呼吸、消化、妇科、精神神经、心血管 5 个方面,其他的适应症申报量相对较少。这反映了上述疾病的临床发病率较高,且中药在上述适应症领域具有一定的临床应用优势或特点。其中,呼吸系统的申报量最高,有 133 个品种;其

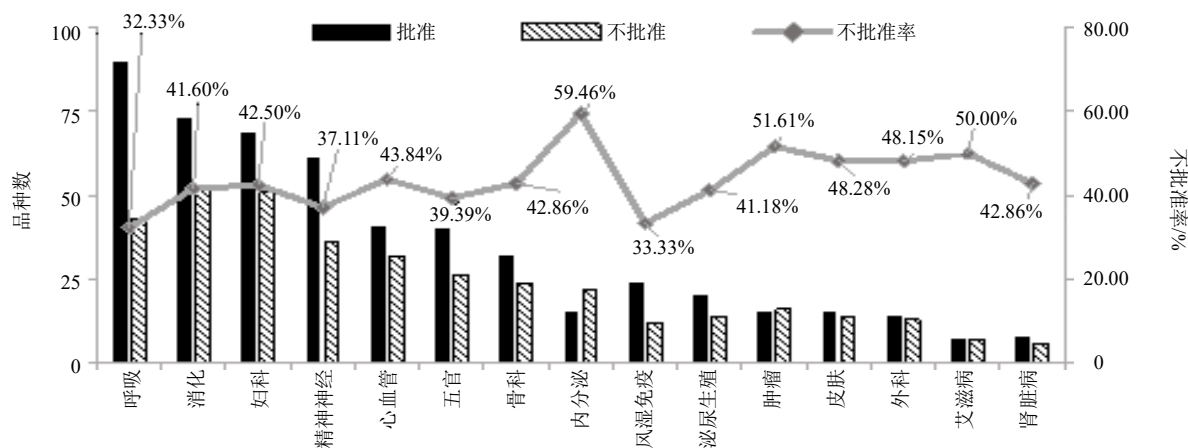


图 1 2005—2020 年 IND 中药复方新药的适应症分布

Fig. 1 Indication distribution of IND applications for new compound preparations of TCM from 2005 to 2020

次, 为消化系统 125 个; 第 3 为妇科用药 120 个。皮肤、外科、艾滋病、肾脏病等的申报量较少, 仅占 9.39%。从不批准率看, 呼吸、精神神经、五官、风湿免疫适应症品种的不批准率小于 40.00%。而内分泌、肿瘤、艾滋病适应症品种的不批准率大于 50.00%。

2.2 处方来源

按文献报道^[3]的处方来源分类原则, 将 2005—2020 年 IND 中药复方新药 (895 个) 按处方来源分为 8 类。未明确处方来源的 18 个品种不在图中呈现。不批准率 = 某类处方来源 IND 不批准中药复方新药品种数 / 某类处方来源 IND (批准 + 不批准) 中药复方新药品种总数。见图 2。

由图 2 可见, 中药复方新药的处方来源于具有既往人用经验的临床经验方、院内制剂、古方化裁等的申报量居多。从不批准率分析, 具有既往人用

经验的临床经验方和院内制剂不批准率较低。而缺少临床应用经验的科研方不批准率较高。其他处方来源的品种数量较少, 不批准率波动较大。中药复方新药处方的既往人用经验对研发具有重要影响。

2.3 剂型分布

2005—2020 年申请 IND 中药复方新药涉及剂型 25 种, 分布情况见图 3。申报品种数在 5 个以下的剂型有糖浆剂、鼻用制剂、酒剂、冲洗剂等 10 种剂型, 涉及 23 个品种不在图中呈现。不批准率 = 某类剂型 IND 不批准中药复方新药品种数 / 某类剂型 IND (批准 + 不批准) 中药复方新药品种总数。

由图 3 可见, 中药复方新药以胶囊剂、颗粒剂、片剂的剂型申报量较多, 占 76.70%。颗粒剂、片剂、合剂、栓剂、喷雾剂、凝胶剂、煎膏剂、散剂的不批准率在 40.00% 以下; 中药复方注射剂的不批准率

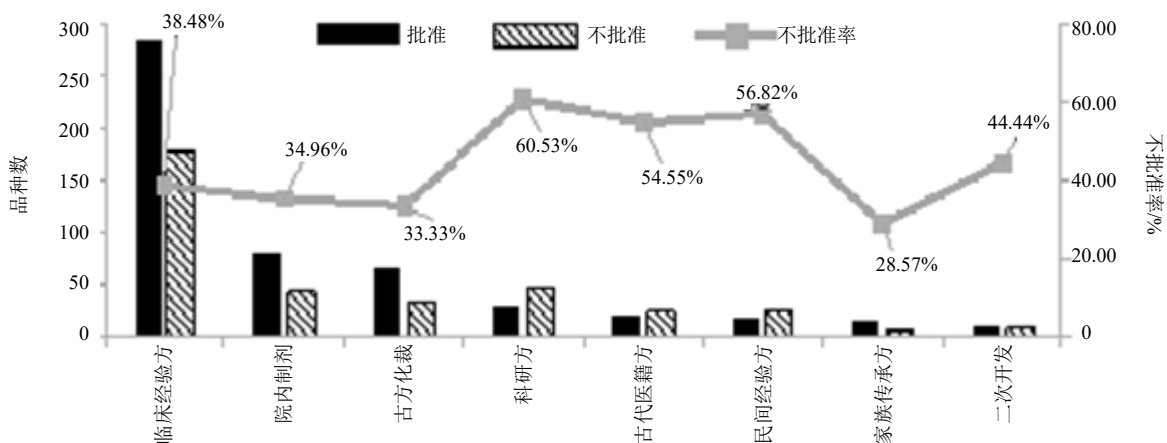


图 2 2005—2020 年 IND 中药复方新药的处方来源

Fig. 2 Prescription sources of IND applications for new compound preparations of TCM from 2005 to 2020

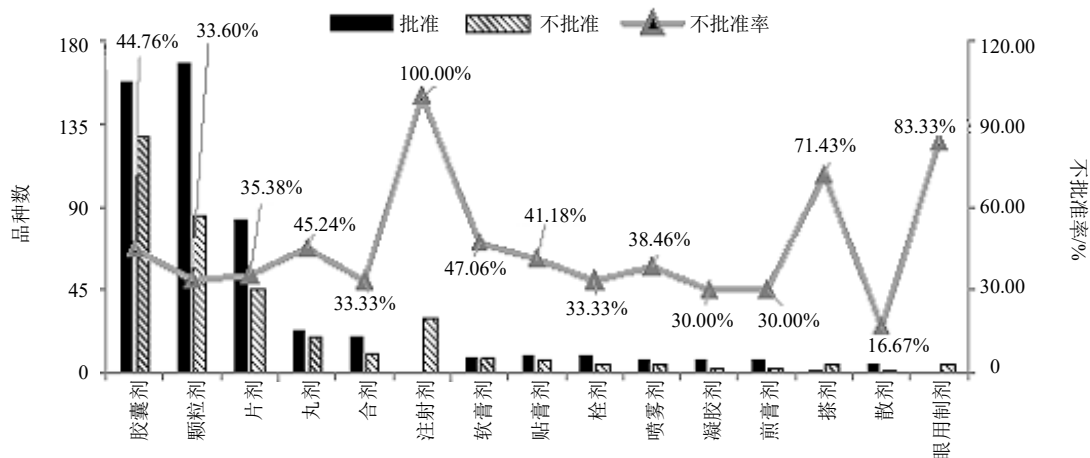


图 3 2005—2020 年 IND 中药复方新药的剂型分布

Fig. 3 Dosage form distribution of IND applications for new compound preparations of TCM from 2005 to 2020

为 100.00%。上述剂型中, 颗粒剂、合剂、煎膏剂的载药量较大, 适合于复方中药日服剂量较大的特点; 片剂、栓剂、喷雾剂、凝胶剂的用药较方便。而中药注射剂的给药途径不同于传统中药, 为高风险制剂, 特别是中药复方新药注射剂成分复杂, 基础研究薄弱, 质量可控性较差。应遵循“能口服不注射, 能肌注不静注”的原则。开发中药复方注射剂宜慎重。眼用制剂的研发风险也相对较高。此外, 3 个搽剂品种的不批准理由主要涉及毒理研究, 与剂型无关。

2.4 生产工艺情况

本文将 2005—2020 年 IND 中药复方新药的生产工艺按药用物质及既往人用经验情况分为以下类型。(1) 传统工艺: 仅采用水煎煮提取或粉末入药, 生产过程中未使用有机溶剂; 黑膏药用麻油提取、鲜药材榨汁、富含油脂药材榨油等按传统工艺计;

(2) 乙醇提取或乙醇除杂: 采用不同浓度乙醇提取, 或采用水提醇沉工艺进行除杂; (3) 提取挥发油: 提取以水、乙醇作为溶媒或粉末入药, 同时提取挥发油的; (4) 特殊提取工艺: 主要采用超临界二氧化碳等提取, 或以酸水、碱水等为提取溶媒。(5) 特殊纯化工艺: 采用大孔吸附树脂、聚酰胺、离子交换树脂纯化, 或采用澄清剂、酸碱处理等工艺除杂。对于生产工艺中出现多条工艺路线的, 按对制剂质量影响的大小进行分类, 特殊纯化工艺>特殊提取工艺>提取挥发油>乙醇提取或乙醇除杂>传统工艺。统计时未纳入 30 个中药复方注射剂, 以及 5 个以有效成分或提取物组方的品种。故上述品种包含 525 个批准临床试验和 335 个不批准临床试验中药复方新药。不批准率=某类工艺 IND 不批准中药复方新品种数/某类工艺 IND (批准+不批准) 中药复方品种总数。见表 1。

表 1 2005—2020 年 IND 中药复方新药的生产工艺情况

Table 1 Production process of IND applications for new compound preparations of TCM from 2005 to 2020

生产工艺的类型	IND 批准品种数	IND 不批准品种数	IND 品种总数	IND 不批准率/%	不同工艺类型占比/%
传统工艺	73	41	114	35.96	13.26
乙醇提取或乙醇除杂	251	165	416	39.66	48.37
提取挥发油	152	76	228	33.33	26.51
特殊提取工艺	6	14	20	70.00	2.33
特殊纯化工艺	43	39	82	47.56	9.53
合计/平均	525	335	860	38.95	100.00

由表 1 可见, 采用传统工艺、乙醇提取或乙醇除杂、提取挥发油工艺的品种不批准率均小于 40%, 所用生产工艺基本符合中药复方制剂的特点。在尊重传统用药经验的基础上, 结合现代研究成果, 尽量保留已知有效成分。而特殊提取工艺、特殊纯化工艺的不批准率较高。其中, 14 个采用特殊提取工艺的不批准品种中, 有 8 个采用超临界提取。采用特殊纯化工艺的不批准品种中, 有 7 个主动撤回或补充资料超时未回, 有 5 个品种出现非预期毒性反应。从上述情况分析, 采用特殊提取或纯化工艺的品种, 由于其药用物质与既往临床用药差异较大, 且需要开展的研究工作较多, 研发风险相对较高。

3 中药复方新药 IND 未获批准品种的主要缺陷分析

药品技术审评是一个综合分析和研判药品获益风险比, 并进行技术决策的过程。对某个新药 IND 申请做出“不批准”的结论, 是依据新药多学科研究结果(临床、药理毒理、药学等)做出的综合判

断^[4]。大部分 IND 中药复方新药是因为多个专业的研究中均存在重大缺陷或现有研究缺陷过多缺乏评价基础, 且不能在法规规定的时限内补充完善, 难以支持拟进行的临床试验而不能获得临床试验许可。因而, 并非中药复方新药 IND 研究中出现与未获批准品种相同的缺陷就一定会不批准。

新药申请临床试验相关研究中存在的缺陷具有一定共性。近几年 pre-IND 沟通交流会后仍有相当比例的中药复方新药申请人重新针对存在的缺陷进行补充研究, 而未在沟通会后正式提交 IND 申请。此种情形与以往 IND 未获批准而重新研究的情况相似。2021 年审结的 49 个中药 IND 品种中, 34 件批准, 9 件不批准, 6 件其他(其他为申请人未按规定交纳费用、撤回申请等原因导致审评审批终止的情形)^[5]。提示中药复方新药 IND 注册申请仍然存在研发风险。

3.1 主要缺陷的整体概况

2005—2020 年中药复方新药 IND 不批准品种

有 369 个, 除 58 个品种在审评过程中申请人主动申请撤回或收到补充资料通知后放弃研发外, 本次统计的 IND 不批准品种数为 311 个。本文从药理毒理、临床、药学、综合 4 个方面进行分析, 311 个未获批准中药复方新药 IND 研究的主要缺陷为涉及药理毒理专业的品种为 236 个 (75.88%); 涉及临床专业 106 个 (34.08%); 涉及药学专业 69 个 (22.19%); 涉及综合方面的 102 个 (32.80%)。由于未获准临床试验品种的主要缺陷往往涉及多个

专业, 故上述涉及单专业缺陷的品种数之和大于品种总数。

3.2 涉及药理毒理内容的主要缺陷分析

临床试验前的非临床安全性及有效性研究对于评估中药复方新药能否进入临床试验具有重要意义, 是预测拟开展临床试验品种安全性、有效性的主要依据之一。药理毒理方面的主要缺陷涉及非临床有效性、非临床安全性、药动学 3 大类原因, 涉及 19 种具体原因, 见表 2。

表 2 2005—2020 年中药复方新药 IND 研究涉及药理毒理内容的主要缺陷情况

Table 2 Main defects related to pharmacological and toxicological study of IND applications for new compound preparations of TCM from 2005 to 2020

大类原因	小类	具体原因	数量	占比/%
非临床有效性实验设计与实施	1.1	药效实验项目或模型缺陷, 如缺少针对性强的主要药效实验或实验模型存在重大缺陷	101	32.48
	1.2	实验动物缺陷, 如动物种类或数量不符合要求	1	0.32
	1.3	受试物及给药方案问题, 受试物、给药剂量或时间、阳性药等的选择不当	13	4.18
	1.4	观察指标缺乏针对性	27	8.68
	1.5	给药途径及组方缺陷, 如组方配伍、配比、给药途径选择的合理性不充分	39	12.54
	1.6	质量控制缺陷, 如实验记录不规范, 数据难以溯源等	17	5.47
非临床有效性实验结果	2.1	药理作用活性弱或无相关药理活性	18	5.79
	2.2	有效性实验结论与数据矛盾	9	2.89
非临床安全性实验设计与实施	3.1	毒理实验项目设计缺陷, 如缺少生殖毒性实验	42	13.50
	3.2	实验动物缺陷, 动物种类、周龄 (儿童用药)、性别 (妇科用药)、样本量等不符合要求	16	5.14
	3.3	实验周期、恢复期欠合理	23	7.40
	3.4	受试物及给药方案缺陷, 受试物、给药剂量、次数或时间、给药方式等选择不当	35	11.25
	3.5	观察指标不合理、不全面	21	6.75
	3.6	质量控制缺陷, 记录不规范、数据难以溯源, 病理切片质量较差等	64	20.58
非临床安全性实验结果	4.1	出现动物死亡, 无法排除与药物的相关性	8	2.57
	4.2	动物脏器或观察指标出现非预期毒性反应	20	6.43
	4.3	安全剂量偏低, 无法评价药物的安全性	22	7.07
	4.4	实验结果与常规矛盾, 无法解释	25	8.04
药动学	5.1	药动学实验存在严重缺陷 (注射剂未进行药动学研究)	13	4.18

由表 2 可知, 主要研究缺陷中涉及毒理实验项目选择、毒理实验质量控制、药效实验项目及模型缺陷等比例较高。

3.2.1 毒理实验项目缺陷 非临床安全性实验是支持药物进入临床试验的关键研究。在确定临床试验给药剂量、最长给药时间、降低临床试验风险等方面发挥着重要作用。

此类缺陷主要表现为非临床安全实验设计不全面, 不符合毒理研究相关指导原则的要求 (如药物

生殖毒性研究技术指导原则^[6]等)。如某颗粒剂处方来源于临床经验方, 用药人群涉及孕妇。但处方中含有大黄, 大黄为“孕妇慎用”的药味, 可能引起流产。大黄蒽醌类成分是否对胎儿产生不良影响, 需要提供充分的非临床安全性研究资料; 但该品种仅进行了小鼠致畸敏感期生殖毒性实验, 且生殖毒性实验的给药剂量与药效学给药剂量相当, 未能达到尽量暴露药物毒性的实验目的, 应继续完善生育力和早期胚胎发育、胚胎-胎仔发育、围产期发育 (包

括母体功能)等相关研究。此外,用于治疗男性不育症、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征等的药物,应关注患者的生育需求,开展生殖毒性等非临床安全性研究。

3.2.2 毒理实验质量控制缺陷 2005—2020 年部分 IND 中药复方新药的非临床安全性研究是在未获得优良实验室规范(good laboratory practice, GLP)认证的实验室完成的。因而,相关品种毒理实验的质量控制相对较差。新的《药品注册管理办法》实施后,已要求新药的非临床安全性研究应在 GLP 实验室开展,此类缺陷今后应会大幅度减少。

3.2.3 药效实验项目及模型缺陷 药效学研究是新药研发的重要内容。虽然对于已有充分人用经验并符合中医理论的品种而言,药效研究缺陷不是影响新药能否开展临床试验的关键。但药效研究有利于了解中药的作用机制和疗效特点,有助于中药“说清楚,讲明白”。尤其是对于临床已有较好治疗手段的疾病或危急重症,需要有较好的药效研究数据支持,避免延误治疗时机。主要药效学研究结果为药物进入临床试验的有效性提供支持,对预测首次临床试验起效剂量及优化临床试验方案具有重要作用,并为毒理学研究的剂量设计及检测指标设置等提供依据。次要药效学研究有利于了解药物的作用特点,预测非预期人体不良反应,为制定临床风险管控计划提供参考^[7]。药效实验一般应选用经典、公认的动物模型。

非临床有效性实验项目或模型选择不当为较常见的缺陷。如某片剂处方来源于临床经验方,拟用

于 2 型糖尿病。该品种进行了高脂加链脲霉素诱发糖尿病模型小鼠、高糖加小剂量四氧嘧啶诱发糖尿病模型小鼠、高果糖诱发高血糖模型大鼠的药效试验,以及降糖、降糖增效作用研究,但是,未采用较为经典的 2 型糖尿病模型,尤其是自发性模型。完成的药效实验对新药有效性的支持力度较弱。

3.2.4 受试物及给药方案缺陷 主要表现:①毒理给药剂量偏低,长期毒性实验的高剂量组与药效学给药剂量接近,未能充分暴露药物的毒性反应。②给药体积过大。③不同剂量组给药次数、给药容量不一致。④其他,如给药途径、方法与临床用药实际相差过大,受试物与临床试验用样品之间的质量差异过大等。

3.2.5 其他缺陷 药效毒理研究方面涉及的主要缺陷还包括:(1)观察指标缺乏针对性,如儿童用药的毒理研究中未针对内分泌激素等生长发育密切相关的指标进行观察。(2)出现非预期毒性反应,如儿童用药,出现卵巢、睾丸异常病变,发生率明显偏高;出现肝脏、肾脏等脏器毒性反应等。(3)实验结果矛盾,如动物出现异常病理反应或生化指标改变,且与组织病理学结果矛盾,难以解释等。

3.3 涉及临床内容的主要缺陷分析

临床方面的主要缺陷涉及中医理论、既往人用经验、临床试验方案 3 大类 11 种具体原因,见表 3。

由表 3 可知,临床定位方面的缺陷比例最高,为 13.18%。这里的临床定位也是临床研究目的,虽然总体可以包括在临床试验方案中,但实际为选题目的和依据的内容。由于中药复方新药 IND 获批

表 3 2005—2020 年中药复方新药 IND 研究涉及临床的主要缺陷情况

Table 3 Main defects involved in clinical study of IND applications for new compound preparations of TCM from 2005 to 2020

	小类	具体原因	数量	占比/%
中医理论	6.1	处方药味配伍缺乏中医理论支持	14	4.50
	6.2	处方药味配比依据不充分	2	0.64
	6.3	方药与病证不对应	33	10.61
	6.4	用药疗程缺少中医理论支持	9	2.89
既往人用经验	7.1	既往人用经验的数据规范性较差,或诊断标准存在缺陷(同时药效不支持)	25	8.04
临床方案	8.1	临床定位过于宽泛、适应症定位不准确	41	13.18
	8.2	纳入/排除标准不合理	1	0.32
	8.3	疗程或观察周期设置欠妥	4	1.29
	8.4	联合用药方案缺少依据	2	0.64
	8.5	受试者获益风险失当	4	1.29
	8.6	临床方案整体设计多处严重缺陷	4	1.29

后, 临床试验方案仍可以调整、优化, 故不批准理由中大多未涉及临床方案设计的具体缺陷, 并非中药复方新药的临床试验方案中的缺陷较少。

3.3.1 临床定位 临床定位是影响中药新药临床试验的关键内容之一。确定药物的临床定位一般需要考虑疾病发生发展的演变规律、现阶段医学研究进展、中医药在目标适应症方面的优势或特点、药物潜在的临床价值、中医药对疾病理法方药的基本认识等; 需明确是治疗用药还是预防用药, 是影响疾病进程还是改善临床症状, 是联合现有治疗方法还是单独使用等^[8]。在中药新药早期开发阶段就应对潜在的临床价值进行系统分析, 结合既往人用经验、处方特点、适用人群等确定合适的临床定位。

临床定位过于宽泛。中药复方新药的临床定位宽泛是影响临床试验申请获批的主要缺陷之一。如用于心脑血管病、妇科炎症、冠心病等, 这些范围过大, 包括不同发病机制、不同临床表现的多种疾病或一类疾病的多种情况。如冠心病包括了心绞痛、心肌梗死等, 致使药物的临床前药效研究和进一步的临床研究设计和临床试验困难重重。一般应根据临床实际确定疾病的范围, 且疾病的范围不能过大, 同时还需要明确疾病的分型、分类、分期、病情等^[9]。

临床定位不准确。主要表现在: ①疾病概念不准确。如遗忘型轻度认知损伤 (amnesic mild cognitive impairment, MCI)。MCI 特指出现记忆障碍和 (或) 轻度其他认知功能损害, 属于一类症状体征, 尚不是一个确定的疾病类型。有人根据其临床表现的不同将轻度认知损害分为 3 个亚型: MCI、单个非记忆区域的轻度认知损害和多个认知领域的轻度损害。其中, 以 MCI 最为常见, 主要以记忆损害为主, 其他认知领域相对保持完整, 可能为阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 前驱期, 也可能为血管性认知障碍的一种, 尚不是一种准确的疾病。疾病的分类可参考国家中医药管理局、国家卫生健康委员会印发的《中医病证分类与代码》和《中医临床诊疗术语》(国中医药医政发[2020]3 号)^[10]及国家卫生健康委员会印发的《国际疾病分类第 11 次修订本 (International Classification of Diseases, ICD-11)》中文版 (国卫医发[2018]52 号)^[11]。②临床定位不符合临床实际。如某软膏剂处方为古方化裁而成 (古方为汤散口服)。拟鼻腔局部外用, 治疗急性鼻渊。急鼻渊系指以鼻塞、脓涕、头痛、鼻道见有脓性或黏脓性分泌物等为主要临床表现的

急性鼻病, 相当于西医的急性鼻窦炎。鼻窦炎的病灶在窦腔中, 局部用药难以到达病变部位。此外, 鼻腔使用软膏剂还可能影响其通气功能, 影响局部分泌物的排除。急性鼻窦炎发病时症状多较严重, 局部给药不容易达到治疗目的。临床常用抗炎药、抗菌药、黏液促排剂、全身抗组胺药等^[12]。该软膏定位于单独使用的鼻窦炎治疗用药, 未提供既往临床使用资料, 未采用抗菌素等综合治疗措施, 不符合临床实际。此外, 临床定位不准确还表现为疾病病理发展阶段的定位不恰当、临床研究缺乏可操作性等。

3.3.2 既往人用经验 中药复方新药大多源于临床实践, 人用经验是支持中药复方新药有效性、安全性的重要依据。尤其是在非临床安全性、有效性试验数据支持力度较弱的情况下, 既往高质量的临床人用经验或真实世界数据往往可以成为支持临床试验的重要依据。“人用经验”^[13]是具有中医药理论支撑的中药复方制剂在临床实践过程中, 处方药味 (基原、药用部位、炮制) 及其用量、制备工艺基本明确后, 经较长时间和/或较大人群范围临床使用所积累的信息, 包括处方来源 (和演变)、关键药学资料、临床使用情况、临床实践数据以及与其相关的其他临床研究数据等, 用于支持中药复方制剂新药的研发决策或注册申请。应分析规模化生产条件下所得药用物质与临床用药形式之间的差异, 以及中成药群体化用药与临床辨证论治个体化用药之间的差异等。既往人用经验方面的缺陷主要表现为对疾病的认识不充分、临床人用经验的数据质量不高、疾病诊断标准不明确等。

3.3.3 方证不对应 中医药理论是在长期临床实践的基础上逐步总结、发展完善的, 是中药复方新药研发的重要依据。中药复方新药研发应遵循中医药理论。方证相应是证、治、方、药等辨证论治环节的有机统一, 以病证为核心, 体现理法方药的统一^[14]。某新药源于院内制剂, 用于胃癌。申报新药时改用于肺癌晚期。临床定位过于笼统。此外, 肺癌的病因、病机、病理特点与胃癌不同。晚期肺癌患者多以气阴两虚为主, 治疗应以益气养阴辅以活血化瘀为宜, 而该品种的功能为活血化瘀、软坚散结, 方药与病症不对应。

3.4 涉及药学内容的主要缺陷分析

药学方面的主要缺陷涉及工艺、质量控制、稳定性研究 3 大类 8 种具体原因, 见表 4。

表 4 2005—2020 年中药复方新药 IND 研究涉及药学的主要缺陷情况

Table 4 Major defects involved in pharmaceutical study of IND applications for new compound preparations of TCM from 2005 to 2020

大类原因	小类	具体原因	数量	占比/%
工艺方面	9.1	工艺路线选择依据不充分	5	1.61
	9.2	超微粉碎、灭菌等工艺研究有缺陷	15	4.82
	9.3	提取、纯化工艺研究不充分	40	12.86
	9.4	制剂处方及成型工艺研究不充分	5	1.61
质量控制方面	10.1	质量控制项目, 未建立安全性相关质控指标	7	2.25
	10.2	注射剂的药用物质研究不深入, 质量可控性差	18	5.79
	10.3	省药品检验所标准复核或样品检验结果不合格	3	0.96
稳定性方面	11.1	含有热敏性或挥发性成分, 但稳定性考察中无相应考察指标; 未进行注射剂配伍稳定性考察等	17	5.47

由表 4 可知, 药学方面的主要缺陷较为集中, 以提取、纯化工艺方面的缺陷居多, 表现为: ①未保留药材中与功能主治相关的已知有效成分; ②工艺路线筛选研究中考察指标选择失当; ③使用大孔吸附树脂、离子交换树脂、聚酰胺柱等对中药复方制剂进行除杂, 未对处理前后药液的化学成分及生物活性进行对比研究, 纯化工艺的合理性不充分。与该缺陷相关的不批准品种有 25 个; ④工艺路线与既往临床人用经验差异较大, 未对 2 种工艺路线进行对比研究。此外, 质量标准中未建立药品中有毒成分的质控项目等也是主要缺陷。

从表 4 涉及的主要药学缺陷看, 除工艺路线、毒性成分质控外, 大多为一般性缺陷, 可在临床试验期间继续研究完善。2020 年国家药品监督管理局 CDE 发布了《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》(2020 年第 37 号)^[15], 针对中药新药申请临床试验、III 期临床试验前、申请上市许可及上市后研究各阶段需要完成的药学主要研究内容提出基本要求。药学研究是随着新药研究工作的进展而持续推进的过程。临床试验申请前药学研究的主要目的是为临床试验提供安全且质量基本稳定的样品, 以满足临床试验的需要。

尽管 IND 中药复方新药的主要缺陷中涉及药学方面的内容相对较少, 但是, 仍需重视中药复方新药的药学研究。当中药复方新药的处方确定后, 工艺路线将决定处方药味中进入药物制剂的成分种类和含量, 特别是提取纯化工艺直接影响药物的药用物质, 并在一定程度上决定了新药的安全性及有效性。当工艺路线与既往临床用药经验差异较大时,

需特别关注其对药品安全性及有效性的影响。如某口服液来源于临床经验方。处方中的多个饮片提取挥发油。为解决挥发油的溶解性问题, 使用了多种助溶剂和增溶剂, 且用量较大(部分增溶剂用量较大时有一定不良反应), 未结合文献资料或开展试验研究说明提取挥发油及加入较多增溶剂的合理性。经查, 文献报道处方中某药材的挥发油可能具有一定的遗传毒性、生殖毒性和致癌性。同时, 重复给药毒性实验高剂量组出现患白血病的动物, 且不能排除与受试物的关联。

3.5 涉及综合方面的主要缺陷分析

综合方面的主要缺陷涉及给药途径、剂型选择及申报资料完整性等。主要表现为: ①给药途径选择的合理性不充分。涉及 22 个品种(7.07%); 主要为注射剂未进行注射给药与口服途径给药的对比研究。②剂型选择的合理性不充分。涉及品种数为 16 个(5.14%), 如 1~3 岁儿童给药的剂型选择咀嚼片; 用于治疗阴道炎的中药新药, 将药液装入压力较大的器具进行冲洗, 可能存在因冲洗而造成逆行感染的风险。③申报资料完整性等问题。涉及 74 个品种(23.79%), 如申报资料的完整性、规范性较差; 申报资料缺陷较多, 缺乏评价基础; 申报资料与原始资料不一致、资料雷同。

给药途径和剂型选择是新药研发立项时应重点关注的内容, 需结合适用人群、药物特点、既往人用经验等选择合适的给药途径和剂型。新药研发应严格遵守相关法律法规的要求。保证申报资料及相关研究资料的真实、完整、规范。药物研发周期长, 试验项目多, 在药物研发过程中应重视原始数据的

整理、归纳,加强文件管理。

3.6 正确看待中药复方新药 IND 研究的主要缺陷

本文本着尊重历史、客观分析的原则,对 2005—2020 年中药复方新药 IND 申请的主要缺陷进行了分析。其中反映出的缺陷大多可以为今后中药复方新药研究提供有益借鉴。但是,由于历史的局限性,并非所有缺陷在今天看来仍然都不可接受。建立符合中药特点的药品审评标准体系是一个不断发展完善的过程。

中药复方新药 IND 研究中如果存在与以往未获批准品种相同的缺陷,也未必一定不能获准开展临床试验。往往是新药研究资料中同时存在的缺陷较多,难以在当时法规规定的时限内通过补充资料完善相关研究而不批准临床试验。在新的《药品注册管理办法》^[2]实施后,IND 研究存在缺陷的品种也可能以不同方式处理。如中药复方新药的药效学研究存在缺陷时,也可能以较充分的中医理论及人用经验作为依据,支持开展临床试验。中药复方新药药学研究的大部分缺陷可以在临床试验期间完善。临床试验方案可以在临床试验默示许可后根据研究进展进行合理调整或修订完善。

新药的审评理念是随着审评经验的积累及药品科学监管研究的进展而不断完善的。2016 年以前,中药新药 IND 药学研究的技术要求与药品上市许可的要求相差无几,大部分中药复方新药 IND 都需要对药学研究的缺陷补充资料。中药新药临床试验只是新药研究的一个环节,只要能够保证临床试验受试者的安全,并且预计获益大于风险就可以批准进行临床试验,以临床试验来证明新药的安全性和有效性,新药的药学相关研究可以在临床试验过程中完成。2016 年,CDE 提出中药新药的药学研究应“分阶段要求”,此后,中药新药 IND 的药学审评一次通过率由 40%以下提高为 90%以上,新药 IND 不批准理由中的药学内容明显减少。

4 结语

据不完全统计,我国 2005—2020 年 IND 中药复方新药共 895 个。其中,不批准临床试验的品种 369 个,不批准率为 41.23%。本文从 4 个方面对上述临床试验申请未获批准的新药品种进行了回顾分析,结果显示:(1)从适应症看,申请用于不同适应症的中药复方新药的不批准率在 33%~60%。其中,内分泌、肿瘤、艾滋病等适应症新药的不批准率较高;(2)从处方来源看,具有既往人用经验的

临床经验方和院内制剂的不批准率较低,分别为 38.48%、34.96%;而科研方的不批准率较高,为 60.53%;(3)从新药的剂型看,颗粒剂、片剂、合剂、栓剂、喷雾剂、凝胶剂、煎膏剂、散剂等剂型的不批准率小于 40%,而注射剂的不批准率为 100.00%;(4)从生产工艺看,传统工艺品种的不批准率为 35.96%,而特殊提取工艺品种的不批准率为 70.00%,特殊纯化工艺品种的不批准率为 47.56%。

本文对 2005—2020 年 IND 中药复方新药(311 个品种)的主要研究缺陷进行了分析,结果显示:(1)涉及药理毒理缺陷的品种数较多,占 75.88%,药效实验及模型选择、毒理实验质量控制、毒理实验项目选择等缺陷较多;(2)涉及临床缺陷的品种占 34.06%,临床定位、方证对应、既往人用经验等方面的缺陷较多;(3)涉及药学缺陷的品种占 22.19%,工艺路线有缺陷的品种较多;(4)涉及综合缺陷的品种占 32.80%,给药途径、剂型选择及申报资料方面的缺陷较多。

综上所述,本文对我国 2005—2020 年临床试验申请未获批准中药复方新药的基本情况、主要缺陷进行了回顾分析,其结果可以为今后中药复方新药的研发提供有益借鉴。

利益冲突 本文仅为作者个人观点,不代表任何组织或机构

参考文献

- [1] 中共中央国务院. 关于促进中医药传承创新发展的意见 [EB/OL]. (2019-10-26) [2022-06-08]. http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm.
- [2] 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]. (2020-03-20) [2022-06-08]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html.
- [3] 王玲玲, 胡流芳, 张晓东, 等. 2005—2020 年申请临床试验中药新药的审评审批情况分析 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3765-3774.
- [4] 张晓东, 张磊, 王海南. 近年我国中药新药注册申请不批准原因分析 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(15): 2333-2337.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2021 年度药品审评报告 [EB/OL] (2022-06-01) [2022-06-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f92b7bdf775bbf4c4dc3a762f343cdc8>.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物生殖毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2006-12-19) [2022-06-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?dyzIdCO>

- DE=8eab7a099135eb60cebb678adfec6587.
- [7] 尹华静, 戴学栋, 尹茂山, 等. 新药非临床药效学评价关注点 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2645-2648.
- [8] 原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发布《中药新药临床研究一般原则》等 4 个指导原则的通告(2015 年第 83 号) [EB/OL]. (2015-11-03). [2022-06-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20151103120001444.html>.
- [9] 刘炳林. 从临床角度看中药新药适应症的定位 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(2): 226-227.
- [10] 国家中医药管理局 国家卫生健康委员会. 国家中医药管理局国家卫生健康委员会关于印发《中医病证分类与代码》和《中医临床诊疗术语》的通知(国中医药医政发[2020]3 号) [EB/OL]. (2020-11-23) [2022-06-08]. <http://yzs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-11-23/18461.html>.
- [11] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委员会印发《国际疾病分类第 11 次修订本(International Classification of Diseases, ICD-11)》的中文版的通知(国卫医发[2018]52 号) [EB/OL]. (2018-12-17) [2022-06-08]. http://www.xxtq.gov.cn/xxqwjj/zcfg/zcfg_14819/t1592362.html.
- [12] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学会鼻科学组. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44(1): 6-7.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则》意见的通知 [EB/OL]. (2022-03-11) [2022-06-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/658bf64ab8d52970e4f694bf6775fd15>.
- [14] 郭俊汝, 韩行, 张林. 方证相应的理论探讨 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(9): 168-170.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》的通告(2020 年第 37 号) [EB/OL]. (2020-11-04) [2022-06-08]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=9492b31440407527>.

[责任编辑 崔艳丽]