

• 专 论 •

中药复方制剂临床试验申请的非临床研究关注要点

周植星¹, 李寅超², 黄芳华^{1*}

1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022

2. 郑州大学药学院, 河南 郑州 450001

摘要: 中药复方制剂新药是最能体现中医药理论特色和人用经验的中药创新药。近年来, 在中药创新药临床试验 (investigational new drug, IND) 申请中, 中药复方制剂占大部分。非临床研究对于中药创新药 IND 申请的获益风险评估具有重要作用, 中药复方制剂 IND 申请之前需根据品种的特点和临床定位, 完成必要的药效学研究和毒理学研究。根据非临床有效性和安全性结果, 结合品种的特点和人用经验, 综合评估品种初步的获益-风险和潜在的临床价值。结合案例分析, 探讨中药复方制剂 IND 申请中的非临床研究关注点, 以及通过获益-风险评估对品种能否进入临床试验进行的决策考虑, 以期为中药研发和注册申报提供参考。

关键词: 中药复方制剂; 临床试验申请; 非临床研究; 有效性; 安全性

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2023)21 - 6933 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.21.001

Non-clinical research concerns for clinical trial applications of compound preparations of traditional Chinese medicine

ZHOU Zhi-xing¹, LI Yin-chao², HUANG Fang-hua¹

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

2. College of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

Abstract: The new compound preparations of traditional Chinese medicine (TCM) are innovative TCMs which can best reflect the theoretical characteristics of TCM and human use experience. In recent years, the new compound preparations of TCM account for the majority of investigational new drug (IND) applications for innovative TCMs. Nonclinical studies play an important roles in the benefit-risk assessment of IND applications for innovative TCMs. Therefore, according to specific characteristics and clinical orientation of product, necessary pharmacodynamic and toxicological studies should be completed before IND application. Based on nonclinical efficacy and safety results, combined with the characteristics and human experience, the preliminary benefit-risk and potential clinical value of the product were comprehensively evaluated. Combining with the case analysis, the non-clinical study concerns in the IND application of the new compound preparations of TCM were discussed, as well as decision-making consideration on whether the product can enter clinical trials through benefit-risk assessment, so as to provide a reference for the research and development and registration of TCMs.

Key words: TCM compound preparations; clinical trial application; non-clinical study; efficacy; safety

2019 年 10 月 20 日我国发布了《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》, 要求加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系 (以下简称“三结合”), 完

善符合中医药特点的技术标准, 促进中药新药研发上市。《中药注册管理专门规定》(以下简称《专门规定》) 于 2023 年 2 月 10 日发布并于 2023 年 7 月 1 日正式实施, 《专门规定》通过必要的技术要求表

收稿日期: 2023-03-03

基金项目: 河南省研究生教育改革与质量提升工程项目 (YJS2023JC05)

作者简介: 周植星, 男, 博士, 副研究员, 主要从事新药药理毒理审评工作。E-mail: zhouzhx@cde.org.cn

*通信作者: 黄芳华, 女, 博士, 主任药师, 主要从事新药药理毒理审评工作。Tel: (010)80996606 E-mail: huangfh@cde.org.cn

述,进一步落实加快推进完善“三结合”的中药审评证据体系,体现中药注册管理的新理念和改革举措,并加强了对中药研制的指导,对中药传承创新和中药产业高质量发展具有较强的指导性。国家药品监督管理局发布《中药注册分类和申报资料要求》(2020 年第 68 号),对中药注册进行了重新分类,中药 1 类为中药创新药,指处方未在国家药品标准、药品注册标准及国家中医药主管部门发布的《古代经典名方目录》中记载,具有临床价值,且未在境外上市的中药新处方制剂,包括以下类别:1.1 类:中药复方制剂;1.2 类:从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物及其制剂;1.3 类:新药材及其制剂。中药复方制剂系指由多味饮片、提取物等在中医药理论指导下组方而成的制剂^[1]。根据新的中药注册分类,中药复方制剂新药由原中药 6 类调整为现 1.1 类,体现了中药复方制剂在中药传承和创新中的重要性。

在中药创新药中,中药复方制剂是最能体现中医药理论特色的类别,同时,很多中药复方制剂来源于医院制剂或处方来源于临床经验方,也是最能体现人用经验的中药创新药。近年来,在中药创新药临床试验申请中,中药复方制剂占大部分,例如,2022 年国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称药审中心)受理中药创新药临床试验(investigational new drug, IND)申请 39 件,其中中药 1.1 类 29 件,占比七成以上^[2]。非临床研究对于中药创新药 IND 申请的获益-风险评估具有不可替代的作用,所以中药复方制剂 IND 申请之前需根据品种的特点和临床定位,完成必要的药效学研究和毒理学研究。本文结合审评案例分析,探讨中药复方制剂 IND 申请中非临床研究关注点,以及通过风险评估对中药复方制剂能否进入临床试验进行的决策考虑,为中药新药研发和注册申报提供参考。

1 中药复方制剂 IND 申请非临床研究总体要求

根据《中药注册分类和申报资料要求》^[1],中药复方制剂 IND 申请的非临床研究主要包括药理学和毒理学研究。

1.1 药理学研究总体要求

《中药注册分类和申报资料要求》中对于药理学研究要求是:“中药复方制剂,根据处方来源和组成、临床人用经验及制备工艺情况等可适当减免药效学试验。具有人用经验的中药复方制剂,可根据人用经验对药物有效性的支持程度,适当减免药效学试

验;若人用经验对有效性具有一定支撑作用,处方组成、工艺路线、临床定位、用法用量等与既往临床应用基本一致的,则可不提供药效学试验资料。依据现代药理研究组方的中药复方制剂,需采用试验研究的方式来说明组方的合理性,并通过药效学试验来提供非临床有效性信息”^[1]。《专门规定》第三章“人用经验证据的合理应用”中对于非临床有效性研究减免的要求为:“中药创新药处方来源于古代经典名方或者中医临床经验方,如处方组成、临床定位、用法用量等与既往临床应用基本一致,采用与临床使用药物基本一致的传统工艺,且可通过人用经验初步确定功能主治、适用人群、给药方案和临床获益等的,可不开展非临床有效性研究。来源于医疗机构制剂的中药新药,如处方组成、工艺路线、临床定位、用法用量等与既往临床应用基本一致,且可通过人用经验初步确定功能主治、适用人群、给药方案和临床获益等的,可不开展非临床有效性研究。”^[3]

药理学研究主要是主要药效学试验,对于中药复方制剂药效学试验的要求,主要是参照“三结合”的要求,根据人用经验对有效性的支持程度适当减免药效学研究。因为不少中药复方制剂来源于古代经典名方、临床经验方或医院制剂,在处方组成、临床定位、用法用量等与既往临床应用基本一致的情况下,来源于人用经验的有效性研究的权重大于非临床药效学试验,可以适当减免药效学试验。

1.2 毒理学研究总体要求

《专门规定》第三十八条规定:“对于毒理学中药创新药的研制,应当根据药物特点、临床应用情况等获取的安全性信息,开展相应的非临床安全性试验。可根据不同注册分类、风险评估情况、开发进程开展相应的非临床安全性试验。”^[3]《中药注册分类和申报资料要求》中对于毒理学研究要求是:“中药复方制剂,根据其处方来源及组成、人用安全性经验、安全性风险程度的不同,提供相应的毒理学试验资料,若减免部分试验项目,应提供充分的理由。对于采用传统工艺,具有人用经验的,一般应提供单次给药毒性试验、重复给药毒性试验资料。对于采用非传统工艺,但具有可参考的临床应用资料的,一般应提供安全药理学、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验资料。对于采用非传统工艺,且无人用经验的,一般应进行全面的毒理学试验。”^[1]

《专门规定》第三章“人用经验证据的合理应用”

中对于中药复方制剂毒理学研究要求是“由中药饮片组成的中药复方制剂一般提供啮齿类动物单次给药毒性试验和重复给药毒性试验资料,必要时提供其他毒理学试验资料。如中药复方制剂的处方组成中的中药饮片均具有国家药品标准或者具有药品注册标准,处方不含毒性药味或者不含有经现代毒理学证明有毒性、易导致严重不良反应的中药饮片,采用传统工艺,不用于孕妇、儿童等特殊人群,且单次给药毒性试验和一种动物的重复给药毒性试验未发现明显毒性的,一般不需提供另一种动物的重复给药毒性试验,以及安全药理学、遗传毒性、致癌性、生殖毒性等试验资料。本规定所称毒性药味,是指《医疗用毒性药品管理办法》中收录的毒性中药品种^[3]。

对于中药复方制剂的毒理学研究,主要是依据人用经验和工艺情况选择合适的项目开展。参考相关法规和指导原则,一般情况下,如果中药复方制剂采用传统工艺提取,具有人用经验,无毒性药材,无配伍禁忌,且不用于孕妇、儿童等特殊人群,可以只进行一种啮齿类动物(一般为大鼠)的单次和重复给药毒性试验,如果重复给药毒性试验发现明显毒性,则需追加非啮齿类动物重复给药毒性试验。对于采用非传统工艺提取的中药复方制剂,由于其物质基础可能与传统用药有较大的差异,如有可参考的临床应用经验,需要提供安全药理学、一种种属单次给药毒性试验和两种种属(啮齿类和非啮齿类)重复给药毒性试验。如果中药复方制剂无人用经验,又非传统工艺制备,则需要提供全套毒理学研究资料。

2 非临床研究关注点

中药复方制剂新药临床试验申请所需的非临床研究主要包括主要药效学和毒理学研究,主要关注点如下。

2.1 主要药效学研究关注点

主要药效学试验为中药复方制剂新药进入临床试验重要的有效性证据之一。主要药效学研究应围绕立题依据和临床定位而进行,需要对拟开发品种进行深入分析,根据其自身特点,开展与其临床定位和/或功能主治密切相关的试验。以下从几个方面阐述中药复方制剂新药主要药效学试验主要关注点。

2.1.1 试验项目选择 在选择试验项目时,需要根据临床定位和品种特点,具体问题具体分析。即使

是针对同一适应症的品种,也需要根据每个品种特点和/或针对重点的不同,选择适合的试验项目。例如,拟用于上呼吸道感染中药复方新药开发,关注产品是直接抗病原体作用还是针对上呼吸道感染症状,需根据品种的特点进行主要药效学试验设计,对该病症具有针对性的有效性研究设计。若该品种研发目的为抗病原体,则需进行系统的体内抗病原体试验;若是通过解热、镇痛、抗炎、发汗等来改善疾病症状而治疗疾病,则需进行相关的试验研究。

2.1.2 模型选择 主要药效学试验通常通过制备合适的动物模型模拟临床疾病,在此基础上考察药物的药效学作用,因此选择合适的动物模型非常关键。在选择动物模型时,需充分考虑品种的具体特点,包括拟定适应症和/或功能主治,以及品种对适应症的具体优势,并全面了解不同模型的原理,在此基础上选择合适的动物模型。例如,拟用于 2 型糖尿病目标为降糖的品种,链脲霉素诱导的 1 型糖尿病模型不适合于 2 型糖尿病的评价^[4]。

2.1.3 剂量选择 剂量选择是药效学试验能否成功的关键因素之一。药效学试验一般需要设三个或以上剂量来探索量效关系,为探索性临床试验剂量选择提供依据。对于中药复方制剂而言,很多品种的开发源于前期的临床应用,并根据前期临床应用经验初步拟定临床试验中的用法用量。主要药效学试验剂量设计不宜过高,若大幅超过临床拟用剂量,则无法真实说明临床拟用剂量下的药效作用。

2.1.4 检测指标 主要药效学试验中检测指标的选择非常重要。检测指标应与模型相对应,与临床具有相关性,同时,药效学试验各检测指标之间应具有较好的相关性,指标间可以相互印证以减少单一指标的偏倚,应注意通过不同指标的观察,分析对拟定适应症和/或功能主治的临床意义。另外,还需要关注指标的可量化性,如组织病理学作为肝纤维化检测的金标准,需要组织病理学进行半定量评分作为纤维化程度检测指标,而不是简单的文字描述。

2.2 毒理学试验关注点

一般情况下,中药复方制剂新药毒理学试验需要开展单次给药毒性试验和重复给药毒性试验,必要时还需要其他毒理学试验,如幼龄动物重复给药毒性试验、生殖毒性试验等,由于单次给药毒性试验比较简单,以下主要讨论毒理学试验受试物、重

复给药毒性试验和可能需要进行的其他毒理学试验的关注点。

2.2.1 受试物 毒理学研究受试物应采用能充分代表临床试验拟用样品和/或上市样品质量和安全性的样品。受试物的代表性对于毒理学试验结果的可靠性、临床应用的安全性具有重要意义。

对于毒理学研究受试物的要求,可以参考药审中心 2021 年发布的《中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则(试行)》,一般要求如下^[5]:

毒理研究用受试物质量应稳定、均一、可控,能体现临床试验用样品及申请上市样品的质量属性和安全性。应以确定的处方、工艺制备受试物,受试物应为中试及以上规模的样品。对于中药新药毒理学试验,可选择制剂作为受试物,考虑到给药容量或给药方法等的限制,也可采用浸膏、浸膏粉等中间体作为受试物,但应说明其代表性。如果辅料、剂型对药物的吸收利用影响较大或为特殊给药途径的,为保证毒理学试验足以评估受试物的安全性,应采用含辅料制备的受试物进行毒理学试验,此种情况下应考虑受试物中浸膏与辅料比例等因素可能对试验结果的影响。如果受试物采用制剂,则辅料对照的组成应与制剂所用辅料保持一致。

在 IND 申请中,毒理学试验的受试物主要是关注其是否能代表临床试验样品的质量和安全性,包括处方药味、药材基源、提取工艺等是否与临床试验样品一致等。如果不一致,则毒理学试验样品与临床试验样品物质基础可能不一致,不能代表临床使用样品,则毒理学试验对于临床试验风险评估或上市后安全用药参考价值有限,不能采用该试验资料进行注册申报。例如,某中药复方制剂,毒理学样品采用乙醇提取,而临床试验样品采用超临界流体提取工艺,审评认为毒理学试验样品不具有临床试验样品的代表性,采用乙醇提取的毒理学试验资料不能用于采用超临界流体提取工艺受试物的 IND 申请。

2.2.2 重复给药毒性试验 重复给药毒性试验为中药复方制剂新药最重要的非临床安全性试验,主要需要关注剂量设计、给药期限、检测指标选择的合理性和是否需要进行 2 种种属的试验。

(1) 剂量设计:对于中药新药,毒理学试验剂量设计不合理主要表现为高剂量偏低,例如高剂量与临床拟用剂量倍数小而未见明显毒性,未尽量提高剂量给药(如最大给药量),导致不能充分暴露受

试物毒性风险。另外,需要关注辅料过多对毒理学试验的影响。有些临床拟用药剂量大的中药复方制剂,毒理学试验采用制剂给药,高剂量虽然达到最大给药量,但由于辅料量高限制了给药量,导致无法提供足够的安全倍数或充分暴露毒性风险。对于中药复方制剂,如果颗粒剂、胶囊剂、片剂等所采用的辅料为常规辅料,预计对药物的吸收利用影响不大,可采用浸膏、浸膏粉等中间体作为受试物,以提高毒理学试验的给药剂量,充分暴露毒性风险。

(2) 给药期限:重复给药毒性试验的给药期限通常与拟进行临床试验的期限、适应症和范围有关。在药物开发过程中,可以分阶段进行相应给药期限的重复给药毒性试验用于支持临床试验或上市申请。一般而言,对于临床试验申请,重复给药毒性试验的给药期限不低于拟开展临床试验的最长给药期限。重复给药毒性试验期限具体要求可参照我国 2014 年发布的《药物重复给药毒性研究技术指导原则》^[6]和 ICH M3(R2)(支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则)^[7]。需要关注的是临床试验方案中给药期限设计的合理性,在此基础上设计合适的重复给药毒性试验给药期限。

(3) 检测指标:《药物重复给药毒性研究技术指导原则》推荐了一般的检测指标,同时还指出:应结合受试物的特点及其他试验中已观察到的改变或背景信息(如关于处方组成成分毒性的文献报道等),在不影响正常毒性观察和检测的前提下增加合理的指标。因此,在试验指标设计时应考虑品种具体特点并了解药味相关信息。如果处方中存在毒性药味,应根据毒性药材和/或毒性成分的毒性相关信息,增加针对性的检测指标。例如,含马钱子的中药,预期可能会有神经系统毒性,可增加神经行为学指标观察和加强神经系统主要器官组织病理学检查。文献报告有特殊肾脏损伤担忧的品种,应考虑增加相关指标的检测,如特殊染色条件下的组织病理学检查。

(4) 2 种动物种属试验:一般情况下,中药复方制剂新药仅需开展一种啮齿类动物重复给药毒性试验,但特殊情况下,有些品种可能需要开展两种动物种属重复给药毒性试验。种属的要求需符合《专门规定》和《中药注册分类和申报资料要求》,并参考《药物重复给药毒性技术指导原则》,不一致之处以前两者为准。

并有几点需要说明:

第一, 中药复方制剂一般情况下是在中医药理论指导下组方, 具有一定的人用经验, 采用传统工艺制备, 但如果是基于试验筛选方或非传统工艺提取制备, 无人用经验支持的, 则需要进行两种种属重复给药毒性试验。

第二, 《专门规定》将中药毒性药味界定为指《医疗用毒性药品管理办法》中收录的毒性中药品种, 与《药物重复给药毒性技术指导原则》一致。此外, 《药物重复给药毒性技术指导原则》还指出: 在近年来发现的有毒性作用的药材(原材料)或在复方中含有明显有毒组分的, 按毒性药材处理。

第三, 若处方中含有无法定标准的药材, 毒理学试验将按新药材及其制剂(中药 1.3 类)要求。

第四, 中药复方制剂一般情况下可先进行啮齿类动物的重复给药毒性试验, 当发现有明显毒性时, 再进行非啮齿类动物试验。对于明显毒性的判断, 需综合试验中的各项信息进行综合考虑, 如试验过程中出现给药相关的死亡或严重的毒性、不可逆的明显毒性、安全窗比较窄或毒性-剂量反应曲线陡峭等。若对受试物安全性存在明显担忧, 而已有的安全性资料尚不足以阐述, 需要进行非啮齿类动物试验以全面研究毒性情况^[8]。

2.2.3 其他毒理学试验 根据中药复方制剂的具体情况, 必要时需其他毒理学试验。若临床应用涉及儿童人群, 应进行幼龄动物重复给药毒性试验。幼龄动物重复给药毒性试验需关注对儿童人群年龄的支持性, 例如临床拟用于 2 岁及以上儿童, 需要开展 21 日龄(刚离乳)大鼠重复给药毒性试验, 如果需要用于 2 岁以下儿童用药, 需要开展更小年龄的大鼠重复给药毒性试验, 同时需关注分组的合理设计以避免遗传效应和哺育效应, 具体可参照 ICH S11(支持儿科用药开发的非临床安全性评价指导原则)^[9]。

当在重复给药毒性试验中发现受试物对生殖系统具有不良影响或具有潜在的致癌性风险, 或文献提示具有相关担忧时, 可能需要追加相应的特殊毒理学试验。如果出现此类情况, 鼓励申请人就特殊毒理学试验的必要性等问题与药审中心进行沟通交流。

3 获益-风险评估与进入临床试验的考虑

获益-风险评估是 IND 审评中最关键的内容之一, 是新药能否进入临床试验决策的主要依据, 主要关注点为新药有效性数据是否支持开展临床试

验, 毒理学数据是否提示临床试验存在不可接受的风险, 并根据品种的特点、拟定功能主治或适应症, 结合人用经验、非临床有效性和安全性结果综合评估品种初步的获益-风险比和潜在的临床价值。

3.1 是否有足够的有效性支持

中药复方制剂新药临床前有效性证据来源于人用经验数据和主要药效学数据, 若人用经验对有效性具有一定支撑作用, 处方组成、工艺路线、临床定位、用法用量等与既往临床应用基本一致的, 则可不提供药效学试验资料。人用经验资料的要求, 药审中心已发布《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则(试行)》^[10], 申请人需参考指导原则及相关要求, 确定人用经验是否足够, 再确定能否减免药效学试验。以下通过两个案例说明人用经验和主要药效学试验对于临床试验的支持性。

案例 1: 甲颗粒, 处方为十味中药饮片, 处方来源于临床协定处方, 工艺为水提, 拟用于治疗慢性萎缩性胃炎中医辨证为脾虚湿困兼气滞证。主要药效学试验采用甲基硝基亚硝基胍四因素综合造模法致大鼠慢性萎缩性胃炎模型, 造模成功后经 8 周治疗, 该品种可使模型大鼠胃酸分泌增加, 胃水肿减轻, 糜烂和出血点减少, 胃萎缩发生率降低和胃黏膜病变改善。此外, 该品种能够增加小鼠胃排空率和小肠推进率, 抑制大鼠肉芽肿形成等。经审评认为该品种为临床协定处方, 且该品种提取工艺和临床协定处方提取工艺基本一致, 均为水提, 具有一定的人用经验, 非临床药效学初步提示了药效作用, 有效性数据可支持开展临床试验。

案例 2: 乙片, 处方为两味中药, 申报资料称来源于临床经验方, 但两味药分别采用 75%和 50%乙醇提取, 拟用于“中气虚弱, 湿热内生所致的消渴病, 症见短气懒言、疲劳乏力、口渴喜饮、消谷善饥、舌红苔腻、脉细数。轻、中型 2 型糖尿病见上述症状者。”主要药效学方面仅进行了一项高脂饲料联合链脲霉素诱导的糖尿病模型大鼠药效学试验, 经审评认为根据模型动物的指标变化该试验并未制备成功 2 型糖尿病模型, 不能用于说明药效学作用。另外还提供了一项两味药中的各一个指标性成分对高脂饲料诱导小鼠肥胖及胰岛素抵抗模型作用的试验资料, 该模型采用高脂饲料喂养小鼠造模, 造模 24 周后模型组空腹血糖未见明显升高, 其模型制备方法及其结果均提示非糖尿病模型, 而且两个指标性成分的药理学活性并不能代表该品种的药理活

性, 因此, 该试验对该品种的非临床有效性评价无价值。经综合审评认为, 该品种人用经验数据不充分, 临床定位不清晰, 现有药效学试验不能为临床前有效性提供信息, 现有资料不支持该品种开展临床试验研究。

对于非临床有效性结果对开展临床试验的支持性, 部分申请人存在认识误区, 认为一个品种能否获批开展临床试验, 主要取决于非临床安全性, 只要安全性可接受就可开展临床试验, 有效性可以通过临床试验来考察。但是, 有效性和安全性是药品的基本属性, 若在临床前无有效性提示的情况下开展临床试验, 参与临床试验的患者可能没有潜在获益, 对受试者也是一种潜在的风险, 也不利于临床试验资源的优化配置。目前, 在当前的中药复方制剂 IND 申请中, 有部分品种是因有效性支持依据不足而不批准开展临床试验。如案例 2 就是如此, 虽然申报资料称该品种来源于临床经验, 但经审评该品种人用经验数据不充分, 且药效学试验未提示对 2 型糖尿病的有效性。对于案例 1, 人用经验和非临床有效性试验对该品种的有效性均具有一定提示, 安全性试验也未见明显的毒性, 可支持该品种在临床试验中对有效性进行探索和确证。

3.2 是否存在不可接受的安全性风险

临床前安全性风险主要通过毒理学试验判断, 毒理学试验可用于预测人体中可能出现的不良反应, 为临床安全用药提供参考信息, 因此, 需要对试验结果进行科学分析和全面评价, 以确定能否支持临床试验。以下通过两个案例说明毒理学试验结果对于临床试验的支持性。

案例 3: 丙颗粒, 处方为九味中药饮片, 申报资料称处方来源于临床经验方, 工艺为水提, 拟用于轻、中度支气管哮喘反复持续发作, 临床试验方案疗程为 4 周。毒理学方面进行了大鼠单次给药毒性试验和大鼠 4 周重复给药毒性试验。大鼠 4 周重复给药毒性试验中, 最大给药剂量基本达到最大可行剂量, 试验中未出现严重毒性, 高剂量下出现部分血液学、血液生化学指标变化和脏器系数的升高, 恢复期可恢复, 未见明显不良反应剂量(no observed adverse effect level, NOAEL)按体表面积计算约为临床使用剂量的 6.1 倍。该品种处方不含毒性药材, 大鼠 4 周重复给药毒性试验可支持开展 4 周临床试验, 可在临床试验期间开展更长周期的重复给药毒性试验以支持后续开发。对于试验中变化指标所提

示的风险, 临床试验通知书中建议临床试验中采取相应的风险管控措施, 确保受试者安全。

案例 4: 丁片, 处方为二味中药, 组方通过药效拆方研究设计, 工艺为水提, 拟用于轻中度抑郁症, 临床试验方案疗程为 8 周。毒理学试验包括小鼠单次给药毒性试验和大鼠 13 周重复给药毒性试验。小鼠单次经口给药毒性试验中, 小鼠给药后出现不同程度的自主活动减少, 并出现死亡, 毒性反应程度与剂量呈正相关, 半数致死量(lethal dose 50%, LD₅₀)按体表面积计算约为临床方案高剂量的 13 倍, 安全窗较窄。大鼠重复给药毒性试验中, 中、高剂量组出现动物死亡, 且出现了较为严重的肾脏毒性, 表现为血清电解质失衡、肾功能指标升高、尿常规异常、肾脏系数升高和肾脏组织病理学变化, 此外, 还出现胃肠道组织病理学变化。参照我国《药物重复给药毒性试验技术指导原则》, 当一种动物(啮齿类)的重复给药毒性试验, 当发现有明显毒性时, 为进一步研究毒性情况, 再采用第 2 种动物(非啮齿类)进行试验。综合审评认为, 该品种处方是通过动物药效学试验筛选拟用于抑郁症, 无临床人用经验支持, 单次给药毒性试验和重复给药毒性试验均出现了明显的毒性(胃肠道和肾脏毒性, 并导致动物死亡), 且存在量效关系, 尚缺乏非啮齿类动物重复给药毒性试验资料, 现有安全性资料尚不支持开展临床试验。

目前, 非临床安全性支持不充分是中药复方制剂未获批准开展临床试验主要原因之一。对于非临床安全性试验对开展临床试验的支持性, 部分申请人也存在认识误区。一种观点是认为中药来源于天然, 在中医药理论指导下组方, 有人用史, 使用中未发现毒性, 无需开展安全性试验。另一种观点是认为只要毒理学试验出现毒性药品监管机构就不会批准开展临床试验。这两种观点都是不正确的。首先, 不能离开剂量谈毒性, 任何物质随着剂量增加都可能具有毒性, 中药也不例外, 关键是看毒性反应程度、毒性靶器官和可恢复性, 以及安全窗大小、临床可监测性, 同时还需要根据品种的特点, 如功能主治或适应症, 初步评估获益-风险比。如果品种拟用于严重威胁生命的适应症(例如晚期肿瘤), 对于毒理学试验毒性程度的可接受性相对较高; 相反, 如果适应症为轻症(例如上呼吸道感染), 出现了与严重的毒性反应, 且安全窗窄, 临床开发价值可能不大。如案例 4 中, 该品种拟用于抑郁症, 中、高

剂量组出现死亡和严重的胃肠道和肾脏毒性，安全窗窄，临床试验潜在的安全性担忧较大，且轻中度抑郁症非严重威胁生命的适应症，临床可选择的药物较多，经风险评估认为该品种潜在风险大于获益，未同意该品种开展临床试验。

4 结语

随着中药审评审批制度改革的推进，在中药“三结合”注册审评证据体系指导下，近年来，中药复方制剂 IND 申请和上市许可（new drug application, NDA）申请数量和获批数量逐步上升，可见业界对中药创新的积极性正在稳步提高。IND 申请是药品全生命周期中的关键节点，其中，非临床研究对于 IND 申请的获益风险评估具有不可替代的作用。

在中药复方制剂 IND 申请之前，需要根据品种的特点和定位，完成必要的药效学研究和毒理学研究。有效性方面，在“三结合”证据体系下的有效性证据来自多方面，药效学研究应围绕立题依据、临床定位和品种特点进行。基于其不同情况药效学研究所占权重不同的理念，完成相应的药效学研究，总体上，需要获得足够的有效性证据以提示临床试验患者获益。安全性方面，非临床安全性研究作为 IND 申请的重要研究内容之一，通过相关的毒性试验来预测人体中可能出现的不良反应，并最终为临床安全用药提供参考信息。在风险评估过程中需对所进行试验结果进行科学分析和全面评价，分析其可能的毒性反应及毒性靶器官，描述毒性反应的性质和程度，确定安全范围，以确定临床试验是否存在不可接受的安全性风险，能否确保受试者安全。最终根据品种的特点、功能主治或拟用适应症，结合人用经验、非临床有效性和安全性结果综合评估品种初步的获益-风险比和潜在的临床价值，以确定品种能否进入临床研究阶段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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>.

[2] 国家药品监督管理局. 2022 年度药品审评报告 [EB/OL]. [2023-09-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/849b5a642142fc00738aff200077db11>.

[3] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册管理专门规定》的公告(2023 年第 20 号)[EB/OL]. [2023-02-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/2020-0928164311143.html>.

[4] 黄芳华. 中药新药药效学试验设计的关注要点与思考 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(6): 1136-1139.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. [2022-01-07]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=bc0e39f4fd82ab8c84e3aafe4d68fd99>.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物重复给药毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. [2014-05-13]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?ZdyzIdCODE=eb1121e208d156f8fb0384d1e77edb8f>.

[7] ICH. M3(R2): Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals [EB/OL]. [2009-06-11]. https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_GuideLine.pdf.

[8] 周植星, 黄芳华. 中药注册申报中非临床研究资料常见问题探讨 [J]. 中草药, 2022, 53(15): 4905-4914.

[9] ICH S11: Nonclinical Safety Testing In Support of Development of Paediatric Pharmaceuticals [EB/OL]. [2020-04-10]. https://database.ich.org/sites/default/files/S11_Step4_FinalGuideline_2020_0310.pdf.

[10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则(试行)》《基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则(试行)》的通告(2022 年第 24 号) [EB/OL]. [2022-04-29]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1682a8d37494732f7f441dd11f5af6>.

[责任编辑 时圣明]