·新药述评与论坛·

中药审评审批改革与中药注册分类
——2020 第四届中国创新药论坛发言

王海南
(国家药品监督管理局注册管理司,北京 100038)

[摘要] 本文讲述了2020年中药审评审批制度改革的缘由,详细阐述了中药注册分类改革的内容,论述了本次改革的几个创新的理念,包括中药新药研发中的三结合审评证据体系、中药新药研发中的质量控制和临床定位,并且介绍了这次中药审评审批制度改革的实施进度安排,为中药新药研发提供了重要指导。

[关键词] 中药;审评;新药研发;注册;改革;制度
[中图分类号] R95 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)03-0193-04

Reform of evaluation and approval system of traditional Chinese medicine and the registration classification

WANG Hai-nan
(*Department of Drug Registration, National Medical Product Administration, Beijing* 100038, *China*)

[**Abstract**] This paper describes the reasons for the reform of the evaluation and approval system of traditional Chinese medicine (TCM) in 2020, elaborates the contents of its reform of the registration classification in detail. Several innovative ideas of the reform were discussed, including the three-combined evidence system, the quality control and clinical positioning in new TCM research and development. This paper also announces the schedule of the reform implementation regarding evaluation and approval system of TCM, providing important guidance for the research and development of new TCM.

[**Key words**] traditional Chinese medicine; evaluation; new drug research and development; registration; reform; system

非常高兴来参加这次论坛。虽然2015年开始中药新药的申报审批遇到了寒流,但是我对未来还是充满信心。从中药注册角度看,我预判2020年可能是个拐点,希望2020年之后中药注册的面貌能焕然一新。

1 中药审评审批为什么要改革?

在2017年发布的《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》中明确提出,要建立完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系,中药创新药要突出疗效新的特点,改良型新药要体现临床应用优势;经典名方类中药要简化审批[1]。2019年10月出台的《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》也要求,要改革完善中药注册管理,及时完善中药注册分类,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[2]。这就是现在简称的"三结合"审评证据体系。2020年6月2日,习近平总书记在北京主持召开专家学者座谈会并发表重要讲话,明确要求:要加强古典医籍精华的梳理和挖掘,改革完善中药审评审批机制,促进中药新药研发和产业发展。

中药审评审批之所以要改革,主要是因为相关政策或要求与现实发展的需要出现了不匹配。改革不一定是说原来的做法就错了,或者是简单地否定过去。以前的审评审批仅从科学性上讲没有错,它要求拿数据证明药物的安全性、有效性,这本身没有

[作者简介] 王海南,男,研究员,主要从事中药注册管理研究。联系电话:(010)88331023,E-mail:wanghn@nmpa.gov.cn。

错。但是,自 2015 年以来,每年批准上市的中药新药数量均为个位数,中药研发队伍也出现萎缩,长此以往,必然会对中药产业的发展带来不利影响。从管理的角度来讲,政策要根据实际情况进行必要的调整。如果政策空转,看似正确的政策也是“好看不中用”。所以要推动产业发展,让公众用上更好的中药,满足未被满足的临床需求,就需要调整政策,使其更接地气。目前的中药审评审批改革是按照党中央、国务院的要求,在深刻总结以往的注册管理实践经验,充分考虑产业的研发能力、产业发展现状,尊重中医药自身规律的基础上加以推进的,以期让政策更好地与研发实践相匹配,引导研发往前走。这就是改革的根本动因。

改革的思路归纳一下,主要有 4 点:① 尊重中药研发规律,突出中药特色。② 坚持以临床为导向,鼓励中药创新研发。③ 加强古典医籍精华梳理和挖掘,促进中药传承发展。④ 完善全生命周期管理,鼓励中药二次开发。

2 中药注册分类改革

这次分类改革是基于临床价值,而非仅基于化学成分。以前似乎是成分纯度越高,研发水平就越高。这次分类把这个概念颠覆了。归根到底,药品是特殊的商品,必须解决临床问题。谁解决临床问题解决得好,谁的价值就高。

2.1 中药创新药的注册分类 中药创新药是指: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》中收载,具有临床价值,且未在境外上市的中药新处方制剂。这个定义是目前对中药创新药的比较完整准确的定义,是全球新的概念。具体分 3 类:① 中药复方制剂。② 从单一的植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物及其制剂。③ 新药材。但是不管怎么新,最重要的是具有临床价值。对于中药复方制剂的组方来讲,饮片、提取物都可以作为处方药味。现在的分类是宽口径的,基本上可以说最大程度包容了各类创新研发的情形,没有哪一个不能放进来,所有创新路径都是畅通的。

对于新的中药提取物及其制剂而言,不再强调有效成分、有效部位的含量。这次没有 90% 或 50% 含量的限制,如果提取出来的提取物制成的制剂临床价值明确,有效性好,安全性高,具有高级别循证证据,那么即便没有达到 90% 或 50% 的含量,一样也可获批上市。这就把原来束缚在大家头上的成分含量的紧箍咒给去掉了。

2.2 改良型新药的注册分类 改良型新药的注册分类也作了明显的调整,除改剂型、改途径外,把增加功能主治从“补充申请”调整为改良型新药的一种情形。当然,增加功能主治不是对功能主治进行表述方面的规范性文字增减,而是增加具有临床价值的新适应证。另一个调整是将“已上市中药生产工艺或辅料等改变引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变的”制剂也作为改良型新药。这一调整就是要廓清已上市中药工艺变更的轮廓。今后,已上市中药的工艺变更仅是对药品进行完善,而不是“伤筋动骨”地改变。引起药品物质基础发生质的改变,或者影响到药物吸收利用明显改变的,如果能带来临床应用优势和特点,那么二次开发是值得鼓励的;反之,如果仅是借着所谓新技术、新工艺的幌子改工艺,并没有实质性的临床获益,就不宜提倡。这样就会形成一个导向,引导药品上市许可持有人理性地、合理地将新技术、新工艺运用于已上市产品的工艺变更,而不是像原来那样想变就变。这里需强调的是,无论是改剂型、改给药途径,还是改工艺,这些改良必须要体现临床应用优势和特点,这是除增加功能主治情形外的改良型新药的灵魂。

2.3 古代经典名方中药复方制剂的注册分类 古代经典名方中药复方制剂分为按古代经典名方目录管理的中药复方制剂(以下简称“3.1 类”)与其他来源于古代经典名方的中药复方制剂(以下简称“3.2 类”)2 种情形,均免药效学试验及临床试验。“3.1 类”的处方均应被《古代经典名方目录》收载。为加快“3.1 类”上市,国家药品监督管理局对其审评审批程序进行了调整,即在研制工作完成后申请人一次性提出上市申请,药品审评部门不再在药物上市前做物质基准的统一工作。但是,这不等于说“3.1 类”研制者就不需要开展对物质基准的研究了,这是“3.1 类”的研制特点决定的。“3.1 类”免临床试验,其关键工艺参数的制定只有以物质基准为依据,才能为药物有效性提供保障,因此,将物质基准作为内控标准是“3.1 类”研制的必然要求。而且,随着同品种的增多,“3.1 类”上市后必然会面对要求统一药品标准的压力,而物质基准的存在使“3.1 类”药品标准的统一具备了坚实的基础。事实上,物质基准是借鉴汉方药的标准汤剂而提出的。汉方药为什么提出标准汤剂?因为患者喝下去的是汤剂,起效的物质就在汤剂里。按照标准汤剂确定

工艺参数、制定药品标准,其实质是以临床为导向制药理念的反映,体现了对临床实践的尊重,这是非常科学合理的。

“3.2 类”包括了未按古代经典名方目录管理的古代经典名方中药复方制剂和基于古代经典名方加减化裁的中药复方制剂。“3.2 类”中的古代经典名方仍然需具备《中华人民共和国中医药法》所定义的古代经典名方的特征要素。与“3.1 类”相比,“3.2 类”不强调对古代经典名方关键信息的权威考证,但需基于当今临床使用的人用经验,其研制带有个性化色彩。“3.2 类”还要有一个临床价值的评估,这个临床价值的评估要说清楚临床到底怎么用的,患者的获益是什么,风险是什么,要有获益与风险的综合分析。

这次中药注册分类,中药创新药、中药改良型新药与古代经典名方中药复方制剂均为新药,有人对此不理解,尤其对“3.1 类”也为新药不理解。其实,看历史沿革,“3.1 类”在 2007 年发布的《药品注册管理办法》的附件 1 中即为新药。当然,将“3.1 类”放在新药里面还有一个考虑,那就是要把经典名方转化成经典产品。“3.1 类”是历代名医留给后人的宝贵公共财富。因此,对于“3.1 类”,不论同品种有多少家被批准上市,都要用新药的标准对其进行审评审批,这样做,一方面是维护古代经典名方疗效声誉的需要,另一方面也是中药产业高质量传承发展的需要。有了质量的保证,对公众来说,不管用哪一家的产品都是高质量的,而品种数量多了以后,通过市场的调节作用,药价的制定会更加趋于合理,从而让利于民。

在古代经典名方中药复方制剂的审评方面,要体现以中医药理论为指导,用中医的视角讲中医故事的主旨。以后的临床审评将建立专家审评为主的审评模式,这些专家主要来源于国医大师、院士、全国名中医。可以说,古代经典名方中药复方制剂的审评,真正是开辟出了体现中医药特点的一条“纯中医”的审评路径。

关于说明书功能主治的表述,古代经典名方中药复方制剂均采用中医术语表达。另外,批准文号采用国药准字 C 序列,C 寓意中国经典(C 为英文 Chinese 与 classical 的首字母)。基于古代经典名方中药复方制剂的特点制定相应的管理规定,有利于对这类产品实施更有针对性的全生命周期管理。

2.4 同名同方药的注册分类 同名同方药主要指通用名称、处方、剂型、功能主治、用法及日用饮片量与已上市中药相同,且在安全性、有效性、质量可控性方面不低于该已上市中药的制剂。从同名同方药的内涵可看出,同名同方药不能简单等同于原来的中药仿制药,该注册分类已具备了中药自身的特色。今后,仿制药只是化学药品范畴的专有名词。对中药而言,“仿制药”的称谓已走入历史,这也是中药注册分类改革的一个成果。

作为同名同方药的研制,关键的是研制者要能正确选择同名同方的已上市中药,将其作为研究中的对照,对研制药物与对照同名同方药进行深入的对比研究,而不是根据对照同名同方药的药品标准进行简单“拷贝”。

2.5 医疗机构制剂向新药的转化 医疗机构制剂在向新药转化的过程中,一方面要注意临床、药学与药理毒理等专业的相互结合、综合分析,另一方面还要避免削足适履。不能为了制药方便而轻易改动处方药味。因为中医药理论带有经验色彩,如果脱离临床仅靠“拍脑袋”对临床经验方的处方药味进行取舍,那么极有可能损及原有处方的有效性。这方面失败的案例还是不少的。处方药味改变以后,应该再回到临床积累新的人用经验,而不是急着往申报路径走。要高质量地将医疗机构制剂转化为新药,需要临床、实验室研究、再临床的多次循环往复。

2.6 取消中药进口药分类 原来的药品注册分类中有一个进口药,但是随着新的注册分类的发布,就不再提进口药了。但是,境外已上市中药或天然药物制剂申请进口境内的情形是客观存在的。因此,在中药注册分类里设了“其他情形”,该情形就是为境外已上市中药或天然药物制剂的进口保留的注册申报路径。境外已上市中药或天然药物制剂在境内申请上市,其申报资料要求按创新药要求提供,但它本身不属于创新药。

3 中药新药研发与审评审批的新理念

3.1 中药新药研发中的三结合审评证据体系 将中医药理论、中药人用经验、临床试验三者有机结合,组成支撑中药有效性、安全性的证据,这就是目前所讲的“三结合”审评证据体系。对于其中的中药人用经验,不能理解成就是中医在临床看患者、开处方,而是指在长期临床实践中积累的用于满足临床需求且具有一定规律性、可重复性的关于中医临床诊疗认识的概括总结。强调三结合,不是说反对中药新药研发人员开展必要的药理毒理研究,事实

上,重大新药创制研究项目当中已经发现古代经典名方出现肝损害的问题了。

3.2 中药新药研发中的质量控制 对中药的质量控制必须是全过程的,其中,源头的质量控制尤为重要。将质量控制延伸到田间地头,对处方药味涉及的药材开展资源评估、建立追溯体系,注重投料用饮片炮制环节的研究等,都是加强源头质量控制的重要举措。国家药品监督管理局药品审评中心近期发布了几个技术指导原则,包括中药新药用药材质量、饮片炮制要求以及中药质量标准研究等方面的,这些技术指导原则对于中药新药的质量提升非常有帮助。

3.3 中药新药研发中的临床定位 前面讲的三结合,是尊重中药自身研发规律和特点的需要。在提倡三结合的同时,不要忽略了临床试验,尤其是高质量的临床试验。坦率地说,在临床试验方面,整个中医药行业还有很大的提升空间。要提高临床试验水平,很重要的一个关键点是要讲清楚药物的临床定位。现在为什么中药研发成功率不高?是因为早期研发没有真正形成符合中药特点的思路。有的企业虽然从医院买来了医疗机构制剂,但是不清楚该制剂的临床定位,一说起来就是治这个病好、治那个病好,到底好在哪里就讲不清楚了。讲不清楚要解决什么临床问题,临床定位也就不可能清楚,必然带来疗效指标设计不清,拿着带有严重缺陷的临床试验方案做临床试验,再加上数据质量控制不好的话,怎么可能会做出令人满意的临床试验结果?到审评的时候放大镜一照,必然问题百出。因此,说随机盲法对照的临床试验不适用于中药新药的疗效评价是值得商榷的。中药早期研发这套技术没有真正建立,使得中药新药的成药性判断变得困难,而不利于中药新药研制成功率的提高。

4 中药审评审批改革的实施进度安排

最后简单讲讲《中药注册分类及申报资料要求》实施安排的总体考虑。中药注册分类方面,新修订的《药品注册管理办法》已于2020年7月1日开始施行,因此,新的中药注册分类与《药品注册管理办法》同步施行。中药注册申报资料方面,会给予合理过渡。新的申报资料要求于2021年1月1日开始施行。在此之前,鼓励申请人提前按新要求提交申报资料。

中药改革除了注册分类以外,还有一整套改革措施。现在国家药品监督管理局还在起草促进中药传承创新发展的实施意见,随着实施意见出台,大家会更多地看到中药注册监管方面的改革举措。

总的来说,只要尊重中药特点,遵循中药研发规律,将安全、有效、质量可控的基本要求与中医药传承创新发展的独特理论体系和实践特点有机结合,不断改革完善中药注册监管的政策、机制,就能助力中药事业的发展。希望学界、业界研发中药的热情越来越高,有临床价值的中药新药越来越多,中药产业的发展越来越好。这需要在座的各位以及全国的产、学、研、医、管的同道们共同努力(**致谢**:向整理本文提供大力协助的国家药品监督管理局药品审评中心刘思燚同志表示衷心感谢)。

[参 考 文 献]

[1] 国务院办公厅. 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[S]. 2017.

[2] 国务院. 关于促进中医药传承创新发展的意见[S]. 2019.

编辑:刘卓越/接受日期:2020-11-25