

# 关于构建符合中药特点的审评注册技术体系的 几点建议\*

张伯礼<sup>1,2</sup>

(1. 天津中医药大学 天津 300193; 2. 中国中医科学院 北京 100700)

**摘 要** 随着我国新药审评制度的日趋完善和新技术的广泛应用,中医药事业迎来了天时、地利、人和的大好发展时机。在未来的新药研发中,需要更加重视和有效发掘古代文献和临床用药经验,采用中药新药的临床疗效研究数据建立相应证候的评价指标体系已成为普遍认同的趋势。科学地深入认识中药的安全性,不断完善中药新药注册分类方法和改进新药评审方式已成为未来的研究方向。我们需要结合现代药品研发、评价标准,总结近30年中药新药审评的经验,积极探索建立并完善符合中药特点的审评注册技术体系,这对中医药服务临床和产业发展具有重要意义。

**关键词** 中药特点 新药 评审注册 技术体系

doi:10.11842/wst.2016.12.001

中图分类号:R288

文献标识码:A

自20世纪80年代以来,中国新药审评制度从建立不断走向完善。当前,中医药迎来了天时、地利、人和的大好发展时机。特别是在全国卫生和健康大会上,习总书记提出“中西医并重是我国卫生健康事业的显著优势”。坚持中医药自身特点,结合现代药品研发、评价标准,总结近30年中药新药审评的经验,积极探索建立并完善符合中药特点的审评注册技术体系,对中医药服务临床和产业发展具有重要意义。对完善中药审评注册技术体系,有以下几点建议:

## 1 遵循中药作用规律

中药有数千年临床用药经验,这点殊为宝贵。中药新药研发与化学药从头摸索、从动物实验结果来探索治疗作用的研发模式有显著不同,应该重视发掘古代文献和临床用药经验。中药新药通常源于由几味中药组成的方剂,成分复杂,研究也有困难。但是,中药复方的多种成分,针对复杂性疾病,通常有好的综合效应,也不易耐药。因此,中药新药研究也是新药研发的重要领域,充满挑战,但值得为之努力。

中药效应特征与西药不同,有即刻效应,但更多体现在综合效应和滞后效应,因此对一些重大终点事件有作用。本人牵头完成的一项大规模临床研究发现,中药对减少一些重大心血管事件的发生具有综合优势。然而,终点事件评价方法通常需要长时间、大样本,而新药临床研究应重视选择具有相关性的中间替代指标,如生物标志物等。

## 2 重视中药特点和临床定位

中药临床定位不清是既往中药新药研发的短板,在系列中药大品种二次开发研究中,我们首次提出该观点。因为不同新药处方组成不同、剂量不同、工艺不同,那品种的功效一定也会不同。因此,明确临床定位是新药研发的关键步骤,同时围绕临床定位开展相关化学物质基础和药理研究。

中药临床定位,可以从文献和临床经验中提炼出来。可以是对某种疾病,或者是对疾病的不同病情程度或发展阶段,或者仅针对一个特定证候,症状都可以,这在新药研究阶段需要明确。新药研发、临床评价、审评政策等不同主体都应重视这一点。临

\* 本文是张伯礼院士在“药审中心关于探索构建适合中药特点的技术标准体系座谈会”上的讲话,大会相关文章详见本期P2070-P2104。

床定位需要通过研究数据来证实,体现中药特点和价值,也就有了临床需求和市场卖点。

### 3 优化调整中药分类标准

目前的中药注册分类标准尚不能很好反应中药新药研发的现况和未来发展的需求。1-6类不是分级标准,但容易受到化学药分类管理的影响,误以为1类中药就优于6类中药。其实,5类、6类中药新药不一定比一类新药简单,科技含量也不一定低。因此,应该根据不同中药疗效特点、有效性与安全性证据、化学成分的可知性等方面,考虑符合中药特点和需求的新药注册分类办法。

如对中药注射剂、组分中药、单体成分开发的中药新药,应该有更严格的审评标准,可以参考化药评审要求;而对源于经典名方的复方中药及饮片构成的口服药,可以适当放宽要求。分类要贴近实际情况和需要,该严就严,该松就松,松严有据、有序、有度。要求严的,必须要有深入系统的药效物质和作用机制研究数据,证据成链,依靠证据说话;要求松的,重点是既往使用经验和人群使用数据支撑。

### 4 突破证候类药物研发约束

辨证论治是中药治病的特点。目前,许多经典方药都是针对证候的药物,如六味地黄丸,治疗肝肾阴虚证,可用于数十种疾病。如果按照目前的新药审评办法,则很难研发出治疗证候的药物。因此,可以设置一个注册类型。可以换一个思路,只要能够证明中药治疗某种病的某一特定证候有效、安全即可;上市后鼓励开展再评价研究,扩大对同种证候不同疾病的疗效,这符合中医异病同治的思想,也是目前开展证候类药物研发的可行路径。中药治病的目标在于缓解患者不适,可以针对病或病的某个阶段,也可以是针对证候,还可以针对症状,因此,也不必拘泥于证候的约束,只要中药作用特点能通过指标体系得到反映,数据准确可靠,就值得开发为新药。

### 5 重视基于经典名方的新药开发

经典名方是临床组方用药的基础,也是中药新药创制的源泉。目前,已经有许多基于经方的中成药获批上市销售,但还远远不能满足临床需求。然

而,要拿出经典名方的目录名单,看似简单,实施起来却有困难,因为不好界定经典名方的范围和条件。建议制定基本条件,包括关键要点,如清代以前记载的处方,古人有较多的应用经验,现在仍在临床广泛使用,经过评价,有较多有效性、安全性证据。可以在制剂生产工艺方面,要强调坚持原处方、原制法、原适应症的基本原则。经典名方目录可以分批次发布,先拿出几十个品种的名单,以后成熟一批再发布一批。同时,对于经典名方的标准颗粒,应当试点放开,这是临床需求,也是国际市场的需求。近年来,重大新药创制专项已设立了“经典名方标准颗粒”研究项目,对20个品种进行了研究,基本形成了关键技术要点和相关研究方法,为经典名方标准颗粒的开发做了有益的探索。

### 6 科学认识中药的安全性

随着提取、分离、制备等工艺发展和技术进步,给中药安全性认识带来挑战,有的会突破古典记载和临床经验。因此,对中药安全性的研究需要重视。在安全性方面,应该系统的、全面的、深入的研究。对含有毒中药成分的新药,要提供安全剂量范围、治疗时间窗等研究数据。同时,安全性研究要注重吸纳最新的科研成果,提高早期毒性发现的能力,提倡利用细胞学或模式生物来做毒性筛选,线虫、斑马鱼都是很好的评价模型,最后再做小鼠、大鼠、犬等动物评价进行验证。临床评价也要重视安全性评价,不是怕出现不良反应,而是要充分发现不良反应及相关安全问题,在悉知的基础上才能制定管控办法,减少临床用药风险。不能因为药品有不良反应就不予通过,只要疗效好,安全问题可知可控,就可以批准进入临床或上市。

### 7 改进评审方式

中药新药评审时应该重视古代临床经验、重视现代文献,也应重视相应基础研究成果。评审过程要内外结合,一方面要发挥药审专业人员的经验优势,也要发挥科研人员的技术优势,专家的建议供药审中心参考。评审方式可以采用盲审,特别是对争议较大,问题较多的新药审评项目,在隐去申请人、单位和药物名称情况下,广泛听取专家意见,多沟通、多交流,可以促进科学决策。

中药新药审评制度和管理办法的改革势在必

行,但不是一蹴而就。建立符合中药特点的审评技术标准体系是一项系统工程,需要在实践中不断探索完善。

(注:本文由郑文科博士根据张伯礼院士在“药审中心关于探索构建适合中药特点的技术标准体系座谈会”上的讲话整理。)

## A Proposal of the Establishment of Technology System of Review and Registration in Conformity with the Characteristics Traditional Chinese Medicine

Zhang Boli<sup>1,2</sup>

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**Abstract:** Thanks to the improving new drug approval system and the wide application of new technology in China, the development of traditional Chinese medicine (TCM) meets the golden opportunity at the best conditions. In the further research of new drugs, effective data mining of ancient literatures and clinical medication experience need paying more attention supported by research data of clinical efficacy of new Chinese drugs, as it is generally recognized, for the establishment of the approval system of syndrome types. In addition, we should prudently value the safety issues on TCM and improve the classification and registration of new Chinese drugs and drug approval in the future. Therefore, the research and development of modern drugs, evaluation standard and review experience of new Chinese drugs in the recent three decades need integrating for the establishment of the improvement of the technology system of drug review and registration in conformity with the characteristics of TCM of great significance in the clinical service and industrial development of TCM.

**Keywords:** Characteristics of traditional Chinese medicine, new drugs, review and registration, technology system

(责任编辑:马雅静,责任译审:朱黎婷)