

·药事管理·

古代经典名方中药复方制剂毒理学研究

黄芳华, 王庆利*

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

[摘要] 根据《药品注册管理办法》《中药注册分类及申报资料要求》等相关要求,古代经典名方中药复方制剂(包括中药注册分类 3.1 类和 3.2 类)需进行非临床安全性研究/毒理学研究,在申报上市时提交资料。该文在《中药注册分类及申报资料要求》所提出毒理学研究要求的基础上,进一步细化和明确古代经典名方中药复方制剂(包含 3.1 类和 3.2 类)的毒理学研究要求。

[关键词] 中药; 古代经典名方中药复方制剂; 毒理学研究

Toxicology studies for compound preparations of traditional Chinese medicine in ancient classic prescriptions

HUANG Fang-hua, WANG Qing-li*

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

[Abstract] According to Provisions for Drug Registration and Categories and Requirements of Application Dossiers for Traditional Chinese Medicine (TCM), non-clinical safety research/toxicology research should be conducted for classical compound Chinese medicine prescriptions (Categories 3.1 and 3.2), and the data should be submitted at the application for the marketing authorization. Based on the requirements of toxicology research in Categories and Requirements of Application Dossiers for Traditional Chinese Medicine, this study further refined and clarified the requirements of toxicology research on classical compound Chinese medicine preparations (Categories 3.1 and 3.2).

[Key words] traditional Chinese medicine (TCM); compound preparations of traditional Chinese medicine in ancient classic prescriptions; toxicology studies

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20221025.601

根据《中华人民共和国中医药法》,古代经典名方是指“至今仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的古代中医典籍所记载的方剂”。为加强对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,《中药注册分类及申报资料要求》(国家药品监督管理局 2020 年第 68 号公告)将中药注册分类中的第三类古代经典名方中药复方制剂细分为“3.1 按古代经典名方目录管理的中药复方制剂(简称 3.1 类)”与“3.2 其他来源于古代经典名方的中药复方制剂(简称 3.2 类)”。3.2 类包括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。古代经典名方中

药复方制剂两类情形均应采用传统工艺制备,采用传统给药途径,功能主治以中医术语表述^[1]。

根据《药品注册管理办法》《中药注册分类及申报资料要求》等相关要求,古代经典名方中药复方制剂(包括中药注册分类 3.1 类和 3.2 类)需进行非临床安全性研究/毒理学研究,在申报上市时提交资料。本文在《中药注册分类及申报资料要求》所提出的毒理学要求基础上,进一步细化和明确古代经典名方中药复方制剂(包含 3.1 类和 3.2 类)的毒理学研究要求。

1 古代经典名方中药复方制剂及毒理学研究的背景

古代经典名方中药复方制剂的首次提出为 2008 年 1 月

[收稿日期] 2022-08-25

[通信作者] *王庆利,博士,主任药师,主要从事新药药理毒理审评工作,Tel:(010)85243836,E-mail:wangql@cde.org.cn

[作者简介] 黄芳华,博士,主任药师,主要从事新药药理毒理审评工作,Tel:(010)85243169,E-mail:huangfh@cde.org.cn

7日发布的《中药注册管理补充规定》,将6.1类中药复方制剂细化为三类,6.1.1为来源于古代经典名方的中药复方制剂,定义为“是指目前仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的清代及清代以前医籍所记载的方剂”。并提出该类药在符合一定条件的情况下,可不再进行临床前药效学研究、临床研究,仅提供非临床安全性研究资料,直接申报生产^[2]。

2016年12月25日发布的《中华人民共和国中医药法》中,将古代经典中药复方制剂列入了国家立法。其第三十条指出“生产符合国家规定条件的来源于古代经典名方的中药复方制剂,在申请药品批准文号时,可以仅提供非临床安全性研究资料”。并指出“古代经典名方,是否至今仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的古药中医典籍所记载的方剂。具体目录由国务院中医药主管部门会同药品监督管理部门制定”^[3]。

2019年10月20日印发的《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》中,对中医药发展作出战略性部署,其中,对中药注册管理提出了要求,“(九)改革完善中药注册管理。建立健全符合中医药特点的中药安全、疗效评价方法和技术标准。及时完善中药注册分类,制定中药审评审批管理规定,实施基于临床价值的优先审评审批制度。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,优化基于古代经典名方、名老中医方、医疗机构制剂等具有人用经验的中药新药审评技术要求,加快中药新药审批。鼓励运用新技术新工艺以及体现临床应用优势的新剂型改进已上市中药品种,优化已上市中药变更技术要求。优化和规范医疗机构中药制剂备案管理。国务院中医药主管部门、药品监督管理部门要牵头组织制定古代经典名方目录中收载方剂的关键信息考证意见”^[4]。

2020年1月22日发布的《药品注册管理办法》中,对中药注册进行了重新分类,指出“中药注册按照中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药等进行分类”。同时在第十条提出“药物非临床安全性评价研究应当在经过药物非临床研究质量管理规范认证的机构开展,并遵守药物非临床研究质量管理规范”。

国家药品监督管理局着力构建、完善符合中药特点的审评审批机制,依据《药品管理法》《中医药法》《药品注册管理办法》,组织制定了《中药注册分类及申报资料要求》,明确加强古典医籍精华的梳理和挖掘,促进中药传承发展,新增“古代经典名方中药复方制剂”注册分类,发挥中医药原创优势,促进古代经典名方向中药新药的转化。此次提出的注册分类,丰富了古代经典名方中药复方制剂范围,明确按古代经典名方目录管理的中药复方制剂和其他来源于古代经典名方的中药复方制剂的注册申报路径,提出了3.1类和3.2类的注册分类及其基本要求^[5]。

基于以上法规文件,非临床安全性研究资料是古代经典

名方中药复方制剂上市的必要条件之一,有必要明确其具体要求。本文在《中药注册分类及申报资料要求》所提出毒理学研究要求的基础上,进一步细化和明确古代经典名方中药复方制剂(包含3.1类和3.2类)的毒理学研究要求,包括毒理学研究内容、试验管理、各项试验要求、结果分析与评价等。

药品审评中心药理毒理学部先后于2021年6月、9月、10月和11月,组织召开了古代经典名方中药复方制剂毒理学相关技术专家研讨会,国内10多家中医药企业的研究专家,以及GLP中心和药物安全性评价相关专业委员会的毒理学专家参加了会议,为规范和引导此类产品合理开展非临床安全性评价和促进研究上市出谋划策,并就讨论形成的意见向社会公开征求意见后形成共识。本文以下内容即反映了这些意见和共识。

2 毒理学研究基本要求

2.1 毒理学研究的内容

《中药注册分类及申报资料要求》对中药复方制剂的毒理学研究要求为“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”。根据古代经典名方中药复方制剂的定义和范围,古代经典名方中药复方制剂3.1类和3.2类均采用传统工艺制备且采用传统给药途径,属于采用传统工艺、具有人用经验的中药复方制剂,因此按照《中药注册分类及申报资料要求》,一般情况下,古代经典名方中药复方制剂的毒理学研究一般包括单次给药毒性试验、重复给药毒性试验。另外,根据品种具体情况,必要时需提供其他毒理学试验。例如,若毒理学试验中发现非预期毒性时,应考虑进行追加试验;若临床应用涉及特殊人群,或已有信息(包括已有的试验结果和文献资料)显示存在特殊安全性担忧,需根据具体情况开展相应的毒理学试验。

对于各项具体试验的要求,参考相关指导原则,如《药物单次给药毒性研究技术指导原则》《药物重复给药毒性研究技术指导原则》等。

2.2 试验管理

按照《药品管理法》和《药品注册管理办法》的相关要求,古代经典名方中药复方制剂的毒理学试验应当在经过药物非临床研究质量管理规范(good laboratory practice, GLP)认证的机构开展,并遵守药物非临床研究质量管理规范。

3 毒理学研究的具体要求

3.1 受试物

由于古代经典名方中药复方制剂为直接提出上市申请许可,因此毒理学试验受试物的要求与一般的中药新药总体原则相似但略有不同。受试物的要求为受试物质量应稳定、均一、可控,应采用能充分代表上市样品质量属性和安全性的样品。应采用药学研究确定生产工艺后的样品

作为受试物。若为提高毒理学试验中的给药剂量等试验需要,需要采用浸膏、浸膏粉等中间体作为受试物,应研究说明其代表性。

3.2 单次给药毒性试验 参考《药物单次给药毒性试验技术指导原则》,对于古代经典名方中药复方制剂,一般情况下,可采用一种动物、按临床给药途径进行单次给药毒性试验。试验具体要求参见《药物单次给药毒性试验技术指导原则》^[6]。

3.3 重复给药毒性试验 参考《药物重复给药毒性试验技术指导原则》,对于古代经典名方中药复方制剂,通常可先进行一种动物(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。若处方中含有毒性药材,则应进行2种动物(啮齿类和非啮齿类)的重复给药毒性试验。试验具体要求参见《药物重复给药毒性试验技术指导原则》^[7]。

应采用临床给药途径进行试验。例如,2018年4月发布的《古代经典名方目录(第一批)》均为口服给药,故这些药物进行毒理学试验时,给药途径为经口给药,如大鼠灌胃给药。

由于古代经典名方制剂直接申请上市,故所提供的重复给药毒性试验期限需符合支持上市的试验要求^[7-8],见表1。

表1 支持上市的重复给药毒性试验的给药期限

Table 1 Duration of repeated-dose toxicity studies to support marketing

临床使用期限	啮齿类动物/月	非啮齿类动物/月
≤2周	1	1
2周~1个月	3	3
1~3个月	6	6
>3个月	6	9

需要关注的是,若临床使用时涉及不同的使用期限,以临床使用期限最长者设计重复给药毒性试验的给药期限;若临床用于慢性和复发性疾病而经常间歇性用药,重复给药毒性试验的给药期限宜采用最长期限。

古代经典名方制剂的功能主治采用中医术语表述,用法用量也未明确给出给药期限/疗程,在这种情况下,需要根据功能主治的描述来判断未来上市后可能的临床用药时间,是短期用药还是可能长期用药,是否可能涉及间歇性或反复用药。2020年10月15日首次发布古代经典名方关键信息考证信息的7首方剂中,从其功能主治判断可能长期用药或反复用药,因此这些品种重复给药毒性试验的给药期限宜为最长,即大鼠为6个月试验。国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录(第一批)》100个品种中,除以上公布了考证信息的7首外,其余尚未公布考证信息,但是根据其公布的内容,临床可能长期用药和短期用药的品种均有^[9]。对于

3.2类则需要根据人用经验及未来临床情况,基于其可能的用药期限来确定重复给药毒性试验的给药期限。

3.4 其他试验 根据品种具体情况,必要时需提供其他毒理学试验。例如,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,试验具体要求参考支持儿科用药开发的非临床安全性评价指导原则;若临床应用可能涉及哺乳期妇女,应开展相关的毒理学试验,以评估是否会通过哺乳对子代生长发育产生影响。

另外,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品审评中心进行沟通交流。

4 结果分析与评价

非临床安全性评价作为古代经典名方中药复方制剂上市申请的重要内容之一,通过毒理学研究来预测人体中可能出现的不良反应,最终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。

在对试验数据进行评价时,对于各项检测指标,需正确理解均值数据和个体数据的意义,综合考虑统计学意义和生物学意义;对于不同指标,需综合相关指标进行综合评价。

在此基础上,对所进行试验进行综合分析,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,以及为临床应用提示需要关注的信息。在将毒理学试验结果外推至人体时,应考虑受试物在动物和人体内毒性反应之间可能的差异。

对古代经典名方中药复方制剂毒理学试验结果进行评价时,还应结合中医药理论和人用经验进行综合评价。

总之,对于毒理学试验结果的评价,最终将为临床应用提供安全性信息,以保障患者用药安全。

5 小结

非临床安全性评价是古代经典名方中药复方制剂上市所需的重要内容,因此试验设计科学合理、试验规范的毒理学试验非常重要。为了进一步加快古代经典名方中药复方制剂的上市进程,建议在药学研究确定生产工艺后采用符合要求的样品尽早开展毒理学试验。在试验设计时,应充分考虑到各项因素进行科学合理设计,如试验的给药期限应能覆盖临床可能的最长用药期限,综合考虑处方药味组成、处方已有的人用经验中提示的安全性信息、药味已有的临床和非临床安全性文献信息等,必要时在一般的毒理学试验指标基础上设计针对性的指标。在结果评价时,应采用综合评价策略,评价其可能的毒性反应及提示可能的毒性靶器官,描述毒性反应的性质和程度,确定安全范围。基于中药复方制剂的特殊性,还应结合中医药理论和人用经验进行综合评价,例如毒理学试验中的表现是否是由于药物的治疗作用所引起,毒理学试验结果与既往人用经验是否有一致之处。在此



基础上,将毒理学试验结果写入说明书中,为临床应用提示需要关注的信息。总之,期望能通过科学规范的毒理学试验,为古代经典名方中药复方制剂的临床应用提供安全性信息,以保障患者用药安全。

[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)[2022-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [2] 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]. (2008-01-07)[2022-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20080107120001991.html>.
- [3] 中华人民共和国中医药法[EB/OL]. (2016-12-25)[2022-08-08]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c12435/201612/b0deb577ba9d46268dce8d38ae40ae0c.shtml>.
- [4] 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]. (2019-10-20)[2022-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/qita/20191026120001870.html>.

- [5] 国家药品监督管理局.《中药注册分类及申报资料要求》政策解读[EB/OL]. (2020-09-30)[2022-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhejd/zhejdyp/20200930164259184.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 药物单次给药毒性研究技术指导原则[EB/OL]. (2014-05-13)[2022-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20140513120001448.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 药物重复给药毒性试验技术指导原则[EB/OL]. (2014-05-13)[2022-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20140513120001448.html>.
- [8] ICH. 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)[2022-08-08]. https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf.
- [9] 国家中医药管理局、国家药品监督管理局. 关于发布《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》的通知[EB/OL]. (2020-11-10)[2022-08-08]. <http://www.satcm.gov.cn/kejisi/zhengcewenjian/2020-11-10/18132.html>.

[责任编辑 丁广治]