

· 专论 ·

2005—2021年批准上市中药复方新药的回顾分析

刘乐环¹, 周跃华^{1*}, 周刚¹, 李天泉²

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022;

2. 重庆康洲大数据有限公司, 重庆 401336

[摘要] 中药复方新药是中药新药的重要组成部分, 是中药研发创新研究成果的重要体现。对 2005—2021 年批准的中药复方新药进行了回顾分析, 结果显示: 新药的处方来源以临床经验方占比最多; 处方药味平均为 8 味, 最少 2 味, 最多 21 味; 适应证主要集中于消化、妇科、呼吸、心脑血管等, 总占比达 51%, 同时在一些新适应证的研究方面取得了进展; 新药的剂型以胶囊剂、颗粒剂、片剂较多, 三者之和>80%; 2008 年后开始进行临床试验的新药普遍采用了随机对照临床试验; 中药新药 II 期临床试验组病例数平均为 119 例, III 期临床试验组病例数平均为 332 例; 约 87% 的中药新药临床试验用时在 6 年以内。此外, 对中药新药研发相关问题进行了讨论。对已获批中药复方新药的回顾分析可为今后相关新药研发提供有益参考。

[关键词] 中药复方新药; 适应证; 临床试验; 回顾分析

[中图分类号] R288 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)01-0001-08

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20220808006

Retrospective Analysis of New Compound Drugs of TCM Approved from 2005 to 2021

LIU Le-huan¹, ZHOU Yue-hua^{1*}, ZHOU Gang¹, LI Tian-quan²

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

2. Chongqing Kangzhou Big Data Co., Ltd., Chongqing 401336, China

[Abstract] The new compound drug of traditional Chinese medicine (TCM) is the main part of the new Chinese medicine and embodies the achievements of Chinese medicine innovation research. This paper reviewed and analyzed the new compound drugs of TCM approved from 2005 to 2021. The results showed that the most prescription source of new drugs was clinical experience. The average number of drugs in prescriptions was 8, with a minimum of 2 and a maximum of 21. Indications mainly focused on digestion, gynecology, respiration, cardio-cerebrovascular, and so on, accounting for 51%. Meanwhile, progress was made in the research of some new indications. The dosage forms of new drugs were mainly capsules, granules, and tablets, and the total percentage of the three was more than 80%. Randomized clinical trial (RCT) design had been widely used in the clinical tests of new Chinese medicines since 2008. The mean of treatment group cases were 119 in phase II clinical trials and 332 in phase III clinical trials. About 87% of the clinical trials of new compound drugs of TCM took less than 6 years. In addition, some problems related to the research and development (R&D) of new Chinese medicine were discussed. In this paper, the review and analysis of the approved new compound drugs of TCM can provide useful references for the R&D of relevant new drugs in the future.

[Keywords] new compound drugs of TCM; indications; clinical trials; retrospective analysis

长期以来, 中药复方新药是中药新药的重要组成部分, 在中医临床医疗实践中发挥了重要作用, 其批准情况在一定程度上反映出中药生产企业及新药研发机构对于中药新药研发的积极性。“中药复方

制剂新药”在《药品注册管理办法》2005、2007年版中均有单独的注册分类(第六类)。《药品注册管理办法》2020年版^[1]施行后,《中药注册法分类及申报资料要求》^[2]将“中药复方制剂新药”的注册分类

* [通信作者] 周跃华, 主任药师, 研究方向: 中药、天然药物新药的药学评价; Tel: 010-85242879, E-mail: yhztcml63@163.com

调整为创新药1.1类。尽管不同时期中药复方新药的注册分类有所调整,但相关技术要求基本稳定。本文对2005—2021年批准上市的中药复方新药进行了较系统的回顾,以期为今后中药新药的研发注册提供有益参考。

1 数据来源与方法

1.1 数据来源

已批准上市中药复方新药相关信息源自国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称CDE)公开信息、国家知识产权局专利数据库、中国知网、药智网和米内网等,并结合百度等搜索引擎检索。

1.2 数据范围

以同时符合以下条件的新药为分析对象:1)已批准上市生产的中药复方新药,即原注册分类为中药6类新药,或者中药1.1类新药(2020年7月1日至2021年12月31日申请);2)CDE接受申报资料的时间为2005年1月1日至2021年12月31日,且2021年12月31日前完成审评的品种。

1.3 数据处理

采用Microsoft Excel 2016进行数据处理。

2 结果

2.1 批准生产中药复方新药概况

据不完全统计,2005—2021年提出中药复方新药上市申请(NDA),并已完成审评的品种有389个,其中186个获得批准,包括批准新药证书和批准新药生产。

2.2 地区分布

以新药生产申请人(药品上市许可持有人)所在地计,2005—2021年批准上市中药复方新品种数如下:江苏21个,北京18个,河北16个,广东13个,湖南11个,山东10个,浙江、湖北各9个,陕西、天津各8个,上海7个,贵州、四川、黑龙江各6个,广西、重庆、安徽、吉林各4个,江西、河南、福建各3个,辽宁、内蒙古、新疆、甘肃、云南、山西各2个,海南1个。

2.3 剂型分布

2005—2021年批准上市的中药复方新药的剂型分布情况见表1,共涉及剂型14种,胶囊剂、颗粒

剂、片剂占比较高。与《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版(一部)^[9]相比,胶囊剂、颗粒剂占比更高,而丸剂占比较低。中药胶囊剂服用方便,比较受患者欢迎;颗粒剂载药量相对较大,是比较适合中药复方的剂型。

表1 2005—2021年批准的中药复方新药及《中国药典》2020年版收载中药品种的剂型分布

剂型	中药新药		《中国药典》2020年版 中药品种	
	品种数/个	占比/%	品种数/个	占比/%
胶囊剂	72	38.7	310	19.29
颗粒剂	57	30.6	226	14.06
片剂	24	12.9	320	19.91
丸剂	10	5.4	400	24.90
合剂	8	4.3	128	7.97
贴膏剂	3	1.6	17	1.06
软膏剂	2	1.1	15	0.93
散剂	2	1.1	62	3.86
凝胶剂	2	1.1	0	0
栓剂	2	1.1	11	0.68
糖浆剂	1	0.5	28	1.74
煎膏剂	0	0	17	1.06
酊剂	0	0	12	0.75
其他	3	1.6	61	3.80
合计	186	100.0	1607	100.00

2.4 处方来源

按文献[4]的处方来源分类原则,将2005—2021年批准的中药复方新药按处方来源分为8类。其中33个新药的处方来源无公开信息,未计入。已知处方来源的153个已获批准中药复方新药中,各处方来源的占比情况为临床经验方49.7%、古方化裁11.1%、科研方9.8%、医疗机构中药制剂9.2%、自拟方7.8%、古代医籍方7.2%、民间经验方4.6%、二次开发品种0.7%。按中药复方新药路径进行二次开发的品种数量较少。

2.5 处方药味数

2005—2021年批准上市的中药复方新药中,新品种数与处方药味数情况见图1。获批中药复方新药的处方药味数集中在4~12个,最少2个,最多21个,平均为8个。根据药智网中成药数据库数据,已上市中成药的处方药味数平均约为10个。中药复方新药的处方应符合中医药理论,具体处方药味数没有明确限制。只要满足新药研究相关要求,能够

保证药品安全、有效、质量可控,获益大于风险的,不会因处方药味数多而不批准。当然,处方药味数过多时,质量控制的难度增大,组方的合理性、必要性也需要说明。此外,经分析,未见处方药味数与适应证之间有明显关联。

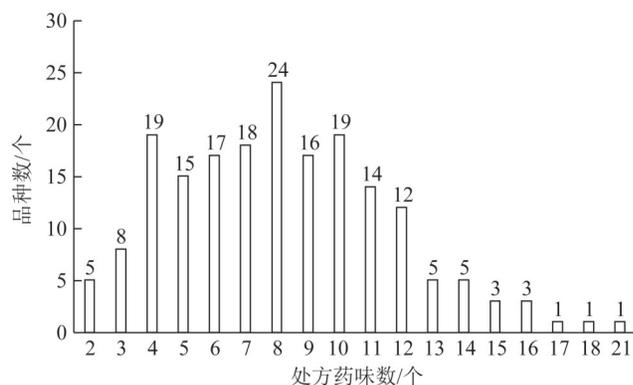


图1 2005—2021年批准上市的中药复方新药的处方药味数分布

从处方药味看,早期批准的中药复方新药中,有的处方还含有红景天、羚羊角、新疆紫草、龙骨等列入《国家重点保护野生植物名录》^[5]、《国家重点保护野生动物名录》^[6]、《国家重点保护野生药材名录》^[7]及《国家重点保护古生物化石名录》^[8]的药味。有的处方中用到未能实现规模化种植的野生药材,如大果木姜子、见血飞、鬼箭羽、倒卵叶五加、檀香、广枣、牛尾独活等。《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》中明确指出我国中医药可持续发展面临资源总量不足、野生中药材资源破坏严重等问题^[9]。2017年国家药品监督管理局颁布了《中药资源评估技术指导原则》^[10]。此后申请的中药新药已关注国家重点保护野生动植物及野生药材资源的可持续利用等问题,避免新药获批后因药材资源短缺而无法生产。

2.6 适应证分布

2005—2021年批准上市的中药复方新药的适应证分布见表2。中药新药的适应证主要集中于消化、妇科、呼吸、心脑血管等,占比达51%。新药的适应证多为中医优势病种,同时在一些新适应证的研究方面也取得了进展。

2.7 临床试验设计

2005—2021年获批的中药复方新药中,早期批准的品种较少严格按照随机对照临床试验(RCT)

进行研究,多以同类已上市中药为对照。2008年后开展临床试验的新药普遍开始采用RCT。Ⅱ期临床试验是中药复方新药探索性研究的一部分,通过临床研究确定合适的给药剂量、用药人群、疗程等,为Ⅲ期临床试验方案的确定提供依据。根据获批中药新药说明书内容整理出相关品种的Ⅱ、Ⅲ期临床试验情况,分别见表3、表4。当一个品种的临床试验涉及2种及以上疾病时,针对不同疾病开展的临床试验分别计算临床试验病例数。共有6个品种同时开展了2个疾病的临床试验,计算时按2个病种分别计算平均病例数。表3、表4中临床病例数最少的新药为早期批准的白血病用药,尽管病例数较少,但考虑到当时该适应证的药品是用于未被满足的临床需求,且临床试验数据显示患者获益明显,故批准生产,同时要求上市后继续开展临床试验以充分证明其安全性及有效性。

2.8 临床试验用时

对2005—2021年获批的中药复方新药研发时间进行分析,以自临床试验申请(IND)获得批准到申请NDA之间的时间段作为新药临床试验用时,其中包含获得临床试验许可到开始临床试验之间的试验样品准备、临床方案修订、临床试验单位落实、伦理委员会审核、临床试验、数据分析、申报资料撰写等所用时间。部分品种提出NDA后中途申请撤回,完善相关资料后重新申报生产并获批准,计算临床试验时间时未计入撤回补充资料的时间。新药临床试验用时分布见图2。

由图2可知,约87%的中药新药临床试验用时在6年以内,也有部分中药新药临床试验用时相对较长。中药临床试验用时受多种因素的影响,如用药疗程、临床试验组织、伦理审核、药材采购、工艺验证、样品制备、参与单位的沟通协调、由于经费短缺导致的停顿等。有的品种还有特殊情况,如临床试验总用时最长的品种,在Ⅱ期临床试验过程中停顿了7年多。临床试验用时<2年的新药所涉及的疾病包括慢性支气管炎(急性发作期、单纯型)、急性上呼吸道感染、缓解轻中度神经根型颈椎病症状、寻常性痤疮分级为Ⅰ~Ⅲ级、功能性便秘、复发性口疮(轻型口疮和口炎性口疮)、急性软组织损伤等。本文尝试对不同适应证与临床试验用时的关系进行分析,但由于相同适应证新药的具体疾病情况差异较大,且新品种数较少,影响因素较多,

表2 2005—2021年批准上市中药复方新药的适应证分布

分类	总数/个	占比/%	具体适应证(品种数/个)
消化	28	15.1	慢性浅表性胃炎/慢性萎缩性胃炎/慢性非萎缩性胃炎/急性单纯性胃炎(7); 肠易激综合征(腹泻型)(4); 功能性便秘(4); 胃或十二指肠溃疡/十二指肠球部溃疡、轻中度溃疡性结肠炎(活动期)(3); 慢性乙型肝炎/慢性乙型肝炎氨基转移酶升高/轻、中度慢性乙型肝炎伴丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高(3); 胆囊炎/慢性胆囊炎(2); 便秘; 非酒精性单纯性脂肪肝; 慢性丙型肝炎; 轮状病毒性肠炎、致泻性大肠杆菌性肠炎所致的急性感染性腹泻; 大便稀溏或腹泻
妇科	27	14.5	乳腺增生(7); 慢性盆腔炎(5); 产后恶露不绝, 流产后子宫出血不净(2); 经前期紧张综合征/经前期综合征(2); 原发性痛经(2); 女性更年期综合征/围绝经期综合征(绝经前后诸证)(3); 排卵性功能失调性子宫出血所致的月经量多; 功能失调性子宫出血; 月经先期; 慢性宫颈炎之宫颈糜烂 ^a ; 滴虫性阴道炎、霉菌性阴道炎或细菌性阴道病; 子宫肌瘤
呼吸	21	11.3	上呼吸道感染/急性上呼吸道感染(6); 急性气管-支气管炎/慢性支气管炎(5); 感冒(3); 咳嗽(2); 外感风热型感冒; 感冒后咳嗽及咳嗽变异型哮喘; 单纯型流行性感冒轻症; 风温肺热病; 支气管哮喘
心脑血管	19	10.2	中风病中经络(轻中度脑梗塞)恢复期/中风病中经络(轻中度动脉粥样硬化性血栓性脑梗塞)恢复期/轻中度脑梗死(中风病中经络)恢复期/脑梗塞(9); 稳定型劳力性冠心病心绞痛I、II级(8); 原发性高血压1、2级; 高三酰甘油血症、高胆固醇血症
泌尿生殖	15	8.1	慢性前列腺炎/慢性非特异性前列腺炎/轻中度慢性非细菌性前列腺炎(8); 轻、中度良性前列腺增生症/I、II期良性前列腺增生症(3); 轻中度急性单纯性下尿路感染/非淋菌性尿道炎(3); 功能性阳痿
骨科	14	7.5	膝骨关节炎(5); 轻、中度神经根型颈椎病/神经根型颈椎病/颈椎病(神经根型以及神经根型为主的混合型)(4); 肩痹(肩周炎)/肩关节周围炎(2); 绝经后骨质疏松症(2); 痛风性关节炎
五官	13	7.0	急性咽炎/急性咽炎及慢性咽炎急性发作/急性卡他性扁桃腺炎、急性咽炎(5); 2型糖尿病视网膜病变单纯型(2); 轻型复发性口腔溃疡/复发性口疮(轻型口疮和口炎性口疮)(2); 遗传性后天感音性耳聋; 急性单纯性鼻炎; 季节性过敏性鼻炎; 急性智齿冠周炎
内分泌	12	6.5	糖尿病/2型糖尿病/配合抗糖尿病化学药品用于2型糖尿病(7); 糖尿病周围神经病变(2); 糖尿病肾病(2); 消渴病
儿科	9	4.8	轻中度小儿多发性抽动症(2); 小儿厌食症(2); Tourette综合征(抽动-秽语综合征); 轻度急性支气管炎; 小儿上呼吸道感染; 消化不良; 儿童原发性夜间遗尿
精神神经	9	4.8	轻、中度单相抑郁症/轻、中度抑郁症(3); 失眠症(2); 广泛性焦虑症; 普通型偏头痛; 轻、中度血管性痴呆; 轻度阿尔茨海默病
外科	5	2.7	I、II期内痔或混合痔兼有内痔I、II期/I、II期内痔、混合痔急性发作(4); 急性软组织损伤
风湿免疫	4	2.2	类风湿关节炎(2); 类风湿性关节炎活动期; 轻中度膝骨关节炎和类风湿关节炎
皮肤	3	1.6	轻、中度寻常性痤疮/寻常性痤疮分级为I~III级(2); 亚急性湿疹、手足体股癣
肾脏病	3	1.6	慢性肾小球肾炎(2); 慢性肾小球肾炎所致的慢性肾衰竭(代偿期、失代偿期和衰竭期)非透析患者
肿瘤	3	1.6	非小细胞肺癌(3)
血液	1	0.5	急性早幼粒细胞白血病

注: 具体适应证中疾病名称以说明书【功能主治】为依据, 病名后无()的, 相应品种数为1; 总数为2005年5月1日至2021年12月31日申请并获准上市生产的相同适应证品种的总数; ^a表示该品种的临床试验时间较早, 现已无该疾病分类(改为宫颈柱状上皮异位, 一般不需要药物干预)。

故未发现临床试验用时与适应证之间存在明显关联。

3 分析与讨论

近几年中药复方新药NDA注册申请的申报数量相对较少, 尤其是在2015年原国家食品药品监督管理总局发布《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》^[11]后, 中药复方新药的NDA主动撤回较多, 对中药新药NDA的批准数及后续申请数均产生较大的影响^[12]。2019年, 中共中央、国务院发布《关于促进中医药传承创新发展的意见》。同年, 新修订的《中华人民共和国药品管理法》颁布。2020年, 《药品注册管理办法》出台。在国家鼓励中医药发展政策的激励下, 业内中药新药研发的热情不断

提高。2021年批准了9个中药复方新药上市生产, 中药复方新药NDA注册申请数量开始触底反弹。以下结合2005—2021年批准中药复方新药的情况, 就中药复方新药研发相关问题进行探讨。

3.1 处方来源

从中药复方新药批准上市的情况看, 临床经验方为中药新药的主要来源。这些品种前期具有较丰富的人用经验, 对其临床适应证、适用人群、产品的临床优势和特点等方面具有相对清晰的认识, 开发成中药新药的成功率较高。处方来源在一定程度上反映了中药复方新药发现的路径。与化学药基于靶点及活性筛选的模式不同, 中医临床实践积累了丰富人用经验, 是中药新药发现最常见的路径。从

表3 2005—2021年获批的中药复方新药的Ⅱ期临床试验情况

适应证分类	品种数/个	完成Ⅱ期临床试验品种数/个			试验组平均 病例数/例	对照组平均 病例数/例
		以安慰剂为对照	以阳性药为对照	以安慰剂+阳性药为对照		
呼吸	21	3	18		109	99
消化	28	2	24	2	123	119
妇科	27	5	21	1	125	119
心脑血管	19		19		114	112
泌尿生殖	14 (15) ^a		12	2	130	117
骨科	14	4	9	1	128	112
儿科	9	1 ^b	8		120	112
精神神经	9	2	6	1	117	117
内分泌	11 (12) ^c	2	9		116	116
五官	13	1	12		111	105
外科	5		5		121	120
风湿免疫	4	2	2		101	89
皮肤	3	1	2		93	93
肾脏病	3	1	3		112	113
肿瘤	3	1	1 ^d	1 ^e	148	91
血液	1		1		61	59
合计	184 (186)	24	152	8		
平均病例数					119 ^f	112 ^f

注：品种数（）内数值为品种总数，（）外数值为实际纳入统计的品种数，表4同；^a表示有1个品种的说明书及公开资料无Ⅱ期临床试验资料，未统计；^b表示极低剂量对照；^c表示有1个品种的说明书及公开资料无临床试验资料，未统计；^d表示以化疗为对照；^e表示以化疗+安慰剂为对照；^f表示平均病例数=每个新品种的病例数之和/新品种总数。

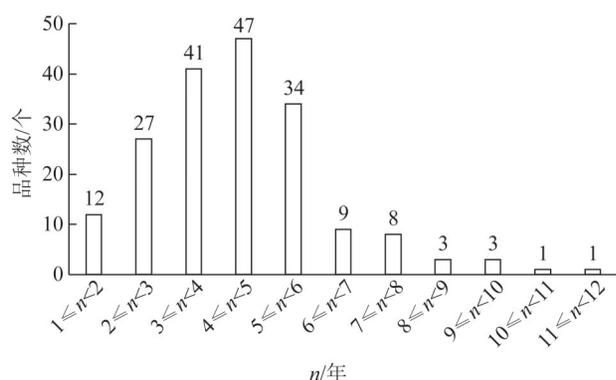
表4 中药复方新药Ⅲ期临床试验病例数分析情况

适应证分类	品种数/个	完成Ⅲ期临床试验品种数/个			试验组平均 病例数/例	对照组平均 病例数/例
		以安慰剂为对照	以阳性药为对照	以安慰剂+阳性药为对照		
呼吸	21	3	18		309	113
消化	28	1	25	2	336	120
妇科	27	3	24		344	115
心脑血管	19		18	1	330	116
泌尿生殖	15		14	1	340	123
骨科	13 (14) ^a	4	9		331	110
儿科	9	1 ^b	4	4	373	155
精神神经	9	1	4	4	359	145
内分泌	11 (12) ^c	2	9		343	121
五官	13	1	11	1	316	112
外科	5		5		348	116
风湿免疫	4	2	2		354	118
皮肤	3	1	2		263	88
肾脏病	3	1	3		348	116
肿瘤	3	2		1 ^d	236	88
血液	1		1		66	58
合计	184 (186)	21	149	14		
平均病例数					332 ^e	118 ^e

注：^a表示同一处方有2个剂型（2个受理号），其中1个剂型未做Ⅲ期临床试验；^b表示极低剂量对照；^c表示因有1个品种的说明书及公开资料无临床试验资料，未统计；^d表示以化疗+安慰剂为对照；^e表示平均病例数=每个新品种的病例数之和/新品种总数。

“神农尝百草”的主观经验积累，到利用现代的生化检测和医学影像分析等手段准确了解中药干预前后

的差异，为中药新药发现提供了丰饶的土壤^[13]。2020年我国中医类医疗卫生机构达到72 355个，中



注: n. 临床试验用时。

图2 2005—2021年获批的中药复方新药的临床试验用时分布

医类医疗卫生机构人员达1 513 024人,全国中医总诊疗量10.6亿人次^[14]。大量的中医临床医院和诊所在长期临床实践中积累了丰富的入用经验,为中药新药的研发提供了众多疗效确切的临床方剂。尤其是医疗机构中药制剂,在中药创新药研发中具有一定优势。建议充分利用临床经验方及医疗机构中药制剂等的人用经验,加快新药转化研究。如人用经验满足数据治理与评估的相关要求,并能对人用经验数据进行合理充分的分析及正确的结果解释,可作为支持注册申请的证据。基于人用经验的中药复方制剂的新药研发可通过人用经验初步确定临床获益、适用人群、用药剂量、疗效特点等,通常不需要开展非临床药效学研究。如需开展临床试验,应根据处方特点及人用经验的支持情况合理设计后续临床试验^[15]。

3.2 适应证

2005—2021年批准的中药复方新药中,用于消化、妇科、呼吸、心脑血管等治疗领域的中药新药较多。同时,在一些新适应证的研究方面取得了进展。中药新药确定适应证时,建议关注以下问题:1)重视并合理利用人用经验。应关注处方组成及剂量演变、疾病的诊断标准、合并用药情况、相对于其他治疗手段或药物的比较优势或特点等。以医疗机构中药制剂为对象,进行良好设计的前瞻性临床观察研究可以相对客观地反映处方的疗效。2)重视中医药优势及特点。随着生命科学研究的不断进步,人们治疗疾病的手段不断增多。中药新药的研发应着眼于未被满足的临床需求,充分发挥自身优势。例如,在功能性胃肠病、以症状为主要临床表现疾病等的治疗方面,中医具有独特优势^[16]。3)临床定

位尽可能准确。应考虑疾病发生发展的演变规律、现阶段医学进展所能达到的治疗水平、中医药在目标适应证治疗中的作用和地位,进而明确中医药用于该疾病是治疗用药还是预防用药、是影响疾病进程还是改善症状、是联合现有治疗方法还是单独使用等^[17],应根据药物作用特点考虑定位于疾病的何种阶段或解决哪些问题。

3.3 临床试验设计

2005—2021年批准的中药复方新药在临床试验设计体现出以下特点:1)中药新药的随机、双盲、对照的临床试验已逐渐成为主流;2)Ⅱ、Ⅲ期临床试验的病例数基本符合《药品注册管理办法》2007年版的要求:“Ⅱ期临床试验不低于100例、Ⅲ期临床试验不低于300例”;3)2008年后开展新药临床试验的科学性逐步提高。如临床试验中样本量的估算,预先明确定义主、次要疗效指标,预先明确统计方法、非劣效界值,采用安慰剂为对照等临床试验技术细节问题也逐渐受到重视^[12];4)近年批准的部分中药新药采用了三臂试验设计,以阳性药、安慰剂为对照,以充分确认新药的临床价值。

在已批准的中药新药临床试验中仍存在一些问题,需要在今后的临床试验中予以关注:1)采用安慰剂对照不仅可以了解药物的“绝对”疗效,清晰地评价安全性,还可以检测试验本身的灵敏度。建议在临床试验设计中,重视安慰剂对照,加强安慰剂制备及评价等研究。2)阳性药物原则上应选用有充分临床试验证据,且当前临床普遍使用的同类药物中疗效较好的已上市药物。早期批准的中药新药临床试验采用的阳性对照药中,不少都缺乏充分的临床有效性证据。此外,使用阳性药物对照应关注预先设定非劣效性“界值”的合理性。3)采用安慰剂和阳性药物对照的三臂试验设计还可以同时进行与阳性药物疗效等方面的对比研究,有助于评价新药的临床优势和特点,以获得更好的支持上市的证据。4)应充分利用“中医药理论、人用经验和临床试验相结合”的证据体系^[15],证明中药新药的临床价值。应以患者为中心、临床价值为导向,体现中医药的优势和特点。对于已有人用经验能充分说明Ⅲ期临床试验方案中拟定的临床定位、适用人群、疗程、剂量等合理的,可以根据情况减免Ⅱ期临床试验。5)应根据临床试验一般原则的要求合理确定临床试验样本量。样本量的估计是临床试验设计的

关键点之一。临床试验所需样本量除应满足法规规定的最低病例数要求外,还应满足统计学的要求,以确保对试验目的给予可靠的回答。样本量的大小通常依据试验的主要指标(疗效或安全性终点)来确定,同时应考虑试验设计类型、比较类型等。样本量的确定与主要指标类型(定量或定性指标)、检验假设、I类和II类错误率、设计的类型等有关。无论什么情况都按“II期临床试验100例左右、III期临床试验300多例”的惯例开展临床试验不符合新药临床试验的一般原则。6) 中药新药剂量-效应的探索性临床试验通常在II期临床试验中完成,尤其是前期缺少人用经验的新药,需要根据非临床有效性及安全性研究结果,逐步探索合适的给药剂量,为确证性临床试验提供参考。II期临床试验仅设计1个给药剂量组不能满足剂量-效应探索的要求。7) 近年来,国际上出台了多个药物临床试验相关指导原则,为中药研发临床试验提供了重要参考,如美国食品药品监督管理局(FDA)颁布的将患者报告结局(PRO)作为药物说明书声明的临床指导原则^[18]、临床结局评估工具指导原则^[19]、药物研发工具认证指导原则等。我国也颁布了《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则(试行)》。以PRO作为药物临床疗效评价指标,比较适合以症状为主的中药新药疗效评价。

3.4 新药试验用时

从本文梳理的情况看,中药复方新药临床试验用时较长。临床试验用时受多种因素影响,包括是否顺利通过伦理委员会审核、临床试验的设计(疗程、病例数、随访时间等)、临床试验准备(工艺验证与放大、药材资源、药品质量、试验样品、安慰剂)、临床试验的组织管理(研究者培训、多中心关键检测指标集中检测、药物临床试验质量管理规范(GCP)基地及试验医院合作、数据管理)、临床试验的实施(病例入组的速度、临床试验中心的数量与协调、临床试验过程中的沟通交流)、研究经费等。

《药品注册管理办法》2020年版规定:新药的IND审评时限为60个工作日,新药NDA审评时限为200个工作日(优先审评130个工作日,罕见病70个工作日)。假设NDA补充1次资料,补充资料审评再用时约67个工作日。即新药审评用时理论上可平均缩短至约327个工作日。此外,新药审评过程

中的生产现场检查、药品检验及标准复核已由原先的串联改为并联,也可节约审评审批所需时间。如能加强组织管理、协调新药临床试验各参与方开展良好合作,并充分利用临床试验申请前(pre-IND)、II期临床试验结束(EOP2)、申报生产前(pre-NDA)等会议,就新药研发过程中的关键问题与CDE进行充分沟通交流,应可在一定程度上缩短新药临床试验用时,提高新药研发的效率,使新药尽快上市。

4 小结

本文对2005—2021年批准的中药复方新药进行了回顾分析,结果显示:1) 处方来源以临床经验方占比最高,其次为古方化裁方、科研方及医疗机构中药制剂。2) 处方药味大多集中在4~12味药,平均为8味,最少2味,最多21味。3) 中药新药的剂型以胶囊剂、颗粒剂、片剂居多,三者之和>80%。4) 适应证主要集中于消化、妇科、呼吸、心脑血管等领域,占比达51%,同时在一些新适应证研究方面取得了进展。5) 2008年后开始进行临床试验的新药普遍采用了RCT设计。中药新药II期临床试验组病例数平均119例,III期临床试验组病例数平均332例。虽达到法规最低要求,但临床试验病例数总体偏低,建议在试验设计时充分考虑具体品种情况及统计学要求,使临床试验病例数的确定科学、合理。6) 约87%品种的临床试验用时在6年以内。部分用于上呼吸道感染等疾病的新药临床试验用时<2年。

中药新药研究的技术要求是随着社会发展和科技进步而逐步完善的,建立符合中药特点及新药研发规律的评价标准体系需要不断探索。本文本着尊重历史、客观分析的原则,对跨度约16年的批准上市中药复方新药进行了回顾分析。并就中药新药研发相关问题进行了讨论,建议充分利用既往人用经验,加快新药转化研究;发挥中药的比较优势,着眼于未被满足的临床需求;根据临床试验规律及统计原则开展新药的临床试验;加强中药新药研究的组织管理,缩短临床试验用时,提高研发效率。对2005—2021年批准的中药复方新药的回顾分析可为今后相关新药的研发提供有益参考。

(本文仅为作者观点,不代表任何组织或机构。)

参考文献

- [1] 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) [2022-08-08]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html.
- [2] 国家药品监督管理局.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>.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [4] 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.
- [5] 国家林业和草原局.国家林业和草原局农业农村部公告(2021年第15号)(国家重点保护野生植物名录)[EB/OL]. (2021-09-08) [2022-08-08]. <http://www.forestry.gov.cn/main/5461/20210908/162515850572900.html>.
- [6] 国家林业和草原局.国家林业和草原局农业农村部公告(2021年第3号)(国家重点保护野生动物名录)[EB/OL]. (2021-02-05) [2022-08-08]. <http://www.forestry.gov.cn/main/5461/20210205/122418860831352.html>.
- [7] 中华人民共和国濒危物种科学委员会.国家重点保护野生药材物种名录[EB/OL]. (2012-02-23) [2022-08-08]. <http://www.cites.org.cn/article/show.php? itemid=589>.
- [8] 中华人民共和国自然资源部.国土资源部关于印发《国家古生物化石分级标准(试行)》和《国家重点保护古生物化石名录(首批)》的通知(国土资发[2012]6号)[EB/OL]. (2021-03-08) [2022-08-08]. http://f.mnr.gov.cn/202103/t20210308_2616739.html.
- [9] 国务院.国务院关于印发中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)的通知(国发[2016]15号)[EB/OL]. (2016-02-26) [2022-08-08]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-02/26/content_5046678.htm.
- [10] 国家食品药品监督管理总局.总局关于发布中药资源评估技术指导原则的通告(2017年第218号)[EB/OL]. (2017-12-25) [2022-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20171225184801941.html>.
- [11] 国家食品药品监督管理总局.关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告(2015年第117号)[EB/OL]. (2015-07-22) [2022-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtggtg/20150722173601172.html>.
- [12] 刘炳林,薛斐然.中药新药临床试验及技术要求历史回顾与展望[J].中国新药杂志,2020,29(16):1801-1806.
- [13] 屠鹏飞,姜勇,郭晓宇.新形势下中药创新药物的发现与研发[J].中国中药杂志,2015,40(17):3423-3428.
- [14] 国家中医药管理局.2020年中医药事业发展统计提要报告[EB/OL]. (2020-01-20) [2022-08-08]. <http://gcs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2022-01-20/24293.html>.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心.基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则[EB/OL]. (2022-04-29) [2022-08-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1682a8d37494732f7f441dd11f5af6>.
- [16] 宋彩梅,刘炳林,薛斐然,等.关于中药临床定位及疗效评价体系和标准的调研及思考[J].中国新药杂志,2021,30(10):898-901.
- [17] 陈科艳,黄倩,武江海,等.新形势下中药临床评价相关问题思考[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(4):150-154.
- [18] FDA. Guidance for Industry: Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims [EB/OL]. (2009-12) [2022-08-08]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm193282.pdf>.
- [19] FDA. Qualified clinical outcome assessments (COA) [EB/OL]. (2021-07-07) [2022-08-08]. <https://www.fda.gov/drugs/clinical-outcome-assessment-coa-qualification-program/qualified-clinical-outcome-assessments-coa>.

(收稿日期: 2022-08-08 编辑: 田苗)