

## • 药事管理 •

## 中药注册申报中非临床研究资料常见问题探讨

周植星, 黄芳华\*

国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022

**摘要:**近年来,我国陆续出台中药产业支持政策,对中药新药研发带来了新的发展机遇,2020年9月国家药品监督管理局发布了《中药注册分类和申报资料要求》,对中药注册申报提出了新的要求。非临床研究资料作为在中药注册申报资料重要的组成部分,是中药开展临床试验或上市重要的有效性和安全性的依据。本文结合《中药注册分类和申报资料要求》,对中药注册申报资料中发现的常见问题进行分析和探讨,以期对中药研发和注册申报提供参考。

**关键词:** 中药; 注册申报; 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(2022)15-4905-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.15.034

## Discussion of common problems in nonclinical study reports in the registration of traditional Chinese medicine

ZHOU Zhi-xing, HUANG Fang-hua

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

**Abstract:** In recent years, China has successively introduced policies to support the traditional Chinese medicine (TCM) industry, which has brought new development opportunities for research and development (R&D) of new TCMs. In September 2020, the National Medical Products Administration released *the Registration Classification and Declaration Requirements for Traditional Chinese Medicine*, which put forward new requirements for the registration declarations of TCMs. As an essential part of information in the registration of TCMs, the nonclinical study reports are one of the most important of evidences for efficacy and safety of investigational new drug or new drug application of TCM. By combining *the Registration Classification and Declaration Requirements for Traditional Chinese Medicine*, this article analyzed and discussed the common problems that were found in TCMs application, so as to provide a reference for the R&D and registration of TCM.

**Key words:** traditional Chinese medicine; registration declaration; nonclinical study; efficacy; safety

近年来,我国陆续出台中药科技产业支持政策,2019年10月20日发布了《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》,2020年3月30日,国家市场监督管理总局公布新的《药品注册管理办法》,2020年9月28日,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),为中药新药研发带来了新的发展机遇,也对中药注册申报提出了新的要求。《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》明确要求,“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”。这一要求强调了中药研发和审评应遵循中医药自身的特点和规律,是中药注册管理的重大变革。国家药品监督管理局发布的《关于促进中药传承创新发展的实施意见》提出,健全符合中药特点的审评审批体系。在新的发展机遇下,近两年来,中药各类注册申报数量平稳增长,2020年,国家药品监督管理局药品审评中心(药审中心)完成审评中药注册申请418件,同比增长39.33%。

收稿日期: 2022-03-06

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)85243169 E-mail: huangfh@cde.org.cn

其中,批准中药新药临床试验(Investigate new drug, IND)28件,建议批准中药新药上市申请(New drug application, NDA)4件<sup>[1]</sup>。2021年,药审中心审结需技术审评的中药注册申请456件,同比增长22.25%,其中,批准中药IND34件,包括创新中药IND28件,建议批准中药NDA14件,创5年以来新高,包括创新中药NDA11件<sup>[2]</sup>。

非临床研究资料作为中药注册申报资料中的重要组成部分,为中药开展临床试验和/或上市提供重要的非临床有效性和安全性信息。自《中药注册分类和申报资料要求》发布实施后,中药注册申报的非临床研究资料质量有所提高,但在审评过程中还是发现一些问题,本文就其中常见问题进行分析和探讨,以期对中药研发和注册申报提供借鉴和参考。

## 1 药理学研究

### 1.1 药理学研究资料一般要求

药理学研究是通过动物或体外、离体试验来获得非临床有效性信息,包括药效学作用及其特点、药物作用机制等。《中药注册分类和申报资料要求》对药理学研究资料一般要求为<sup>[3]</sup>:

中药创新药,应提供主要药效学试验资料,为进入临床试验提供试验证据。药物进入临床试验的有效性证据包括中医药理论、临床人用经验和药效学研究。根据处方来源及制备工艺等不同,以上证据所占权重不同,进行试验时应予综合考虑。

提取物及其制剂,提取物纯化的程度应经筛选研究确定,筛选试验应与拟定的功能主治具有相关性,筛选过程中所进行的药理毒理研究应体现在药理毒理申报资料中。如有同类成份的提取物及其制剂上市,则应当与其进行药效学及其他方面的比较,以证明其优势和特点。

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。

中药改良型新药,应根据其改良目的、变更的具体内容来确定药效学资料的要求。若改良目的在

于或包含提高有效性,应提供相应的对比性药效学研究资料,以说明改良的优势。中药增加功能主治,应提供支持新功能主治的药效学试验资料,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。

以上一般要求,体现了“三结合”证据体系下的有效性证据来自多方面,基于其不同情况药效学研究所占权重不同的理念,提供相应的药效学研究资料。同时,药效学研究应围绕立项依据和临床定位而进行。

### 1.2 药理学研究资料常见问题分析

本文以下内容主要针对中药创新药(中药注册分类第1类)进行讨论。

**1.2.1 主要药效学** 主要药效学试验是中药药理学研究中最重要的一部分,是中药新药进入临床试验重要的有效性证据之一。中药新药的主要药效学试验需要基于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。部分申请人有个认识误区,认为药品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,有效性可以完全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,若在临床前没有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,注册申报资料中主要药效学试验常见问题如下。

(1) 对人用经验判断不足,导致药效学试验资料不足以支持开展临床试验:根据《中药注册分类和申报资料要求》,对于具有人用经验的中药复方制剂,可以根据人用经验对有效性的支持程度,适当减免主要药效学资料。减免的程度取决于人用经验的支持程度,在人用经验对有效性具有一定支撑作用情况下,所申请药物的物质基础、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。古代经典名方中药复方制剂即是此情况的一种代表,由于具有充分的中医药理论和人用经验支持,该类制剂注册申报时无需提交药效学试验资料。若品种的人用经验不足以提示有效性,则需要提供药效学资料。目前存在一种情况,申请人认为所申请药物具有足够的人用经验,而未提供药效学试验资料,但是,经过审评后认为所提供人用经验不足,因此不能减免药效学研究。关于

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)》<sup>[4]</sup>,申请人需参考指导原则及相关要求情况,确定人用经验是否足够,再确定能否减免药效学试验。

如果所申请品种的人用经验支持不足,需要提供主要药效学资料以支持其开展临床试验。在主要药效学试验设计时,需根据每个品种的具体情况,设计与临床定位和/或功能主治密切相关且有针对性的试验。申请人作为责任主体,需要对全部资料的真实性、完整性、可靠性以及可溯源性负责。在临床试验申请时,对于人用经验支持不足的品种,如果进行的主要药效学试验结果不足以支持所拟定的适应症和/或功能主治,很可能会由于有效性证据不足而不同意开展临床试验。

**(2) 受试物代表性不足:**药效学试验的受试物需能代表临床试验样品。如果受试物不具有临床试验样品代表性,如药效学试验和临床试验样品的提取工艺不一致或差异大,或受试物并非拟申请品种本身,如中药复方制剂采用单一成分进行试验,可能导致试验对于说明所申请品种的药效学作用的参考价值有限或无参考价值。例如,有些药效学试验在药物早期开发阶段进行,但此时生产工艺尚未固定,其受试物与最后确定的生产工艺有明显差异,导致无法将其作为申报临床的关键性支持证据。又如,某降糖中药复方制剂的临床试验申请,因为复方中含有黄连,申请人提供了一项小檗碱的降糖药效学试验资料,审评认为,将小檗碱作为受试物的药效学试验,不能说明该中药复方制剂的药效学作用。

**(3) 试验设计缺陷:**试验设计存在缺陷是中药新药药效学试验中最常见问题,包括试验项目选择、模型选择、剂量选择和试验终点指标选择等。

**试验项目选择:**在选择试验项目时,需要将临床定位和品种特点相结合,具体问题具体分析。即使是针对同一适应症的品种,也不能千篇一律地设计,而是根据每个品种特点、针对重点的不同,选择适合的试验项目。如,某中药新药拟用于抗流感,作为新药开发,需对该病症具有针对性的有效性证据,但该品种仅提供了一个抗小鼠流感鼠肺适应株的药效学试验,审评认为有效性信息不充足。若该品种研发目的为抗病毒,则需进行系统的抗病毒试验,评价标准参考抗病毒化学药;若是综合作用,

需考虑以何种药效学试验设计策略来反映该品种的综合作用;若是对症治疗,如该品种的特点在于解热,则需加强解热试验研究<sup>[5]</sup>。

**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,在开展药效学试验前,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,以及考虑品种对某个适应症的具体优势,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,某中药新药拟用于2型糖尿病,目标为降糖,选择了链脲霉素诱导糖尿病模型,链脲霉素可选择性破坏胰岛 $\beta$ 细胞,在试验中所用的链脲霉素剂量下,血糖出现明显下降,同时体重也明显下降,因此实际造成的为1型糖尿病模型,因此无法用于2型糖尿病的评价。

**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,从而为探索性临床试验剂量选择提供依据。对于中药新药而言,很多品种的开发来源于前期的临床应用,并根据前期临床应用初步拟定临床试验中的用法用量。在审评中发现有些品种的药效学试验剂量设计过高,超过临床拟用剂量的若干倍,在这种情况下无法真实说明临床拟用剂量下的药效学作用。

**检测指标:**在非临床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;对于中药,尤其是中药复方制剂,选择指标不能过于单一,多个指标可提示对模型的多方面改善,符合中药复方的特点,同时也可通过指标间的相互印证来减少单一指标的偏倚。例如,脑局灶性缺血模型中,通过脑梗塞范围、神经功能评价、神经组织病理学变化等多面指标来综合评价药效学试验,同时也可伴随相应的机制相关指标以阐述可能的机制。同时,需要关注指标的可量化性。有些品种的药效学试验中采用组织病理学指标作为主要的评价指标,但是,申报资料中仅为简单的病理结果文字描述,导致无法客观评价组织病理学的改善情况;采用临床症状作为主要指标的部分试验也存在类似问题。由于临床症状和组织病理学检查存在较大的主观性,试验时应采用客观的评价标准,推荐采用公认的量化评分进行评价,并提供个体数据,对于组织病理学检查还应提供由病理人员和/

或单位正式签章的组织病理学检查报告，作为评价的依据。

**体外试验：**有些中药新药中采用体外试验来说明药效学作用，或用于阐述作用机制。虽然，体外试验在药物筛选和作用机制研究方面发挥着重要的作用，在中药新药研究中有其价值，但是，对于中药新药，需要客观看待中药新药研究中体外试验中的价值，充分考虑体外试验的适用性。例如，有些用于呼吸系统的中药新药，申请人提供了体外抗病毒、抗菌试验来说明具有抗病毒抗菌作用，但是经审评认为，中药复方制剂成分复杂，体外试验的影响因素众多，体外试验所用药物浓度过高，远超过体内可能达到的药物浓度，所进行的抗病毒试验和抗菌试验很不全面，所选择菌株有限（远低于化学药抗菌和抑菌作用所需试验），因此这些试验参考价值有限。

在计划进行中药体外试验前，需考虑体内外成分差异（考虑体内代谢的影响）、体内外浓度差异（在体内是否能达到体外浓度）、受试物的溶解性、颜色的干扰等诸多因素，进而评价进行体外试验是否有价值。而且，大多数情况下，如果体外试验出现阳性结果，需要通过动物试验（如果具有合适的体内模型）来确认在体内是否有相应药效作用。

**(4) 试验过程控制：**在药效学试验过程中，应遵循“随机”“对照”“重复”的原则。如试验过程中质量控制不佳，会影响试验结果的可靠性，甚至出现假阳性或假阴性结果。例如，制备模型后未能判断是否造模成功，未根据模型相关指标情况进行随机分组，导致给药之前各组间动物不均衡，从而影响最终药效学结果。部分药效学试验未设计合适的阳性对照组，缺乏阳性对照组或阳性药选择不当将无法判断试验体系的成功，在需要与同类型对照药进行药效学作用比较时也无法获得比较性结果。药效学试验需要良好的具有足够操作经验的实验室和实验人员进行。有些品种，从申报资料可看出试验者缺乏足够的经验，对模型认识不全面或认识不当，试验过程操作不熟练导致模型制备不成功或不稳定，或试验中操作所致死亡动物过多，进而导致试验缺乏可评价性。

**(5) 试验数据质量：**对于药效学试验数据，需要具备真实性、完整性、可靠性以及可溯源性。药效学试验数据质量问题主要包括（但不限于）以下情况：1) 有意挑选或剔除数据，使试验结果出现偏

倚，大多是倾向于出现阳性的药效结果，这种选择数据是资料不真实的一种表现。在试验中，如果剔除异常数据，一定要有充足的理由，并在原始记录和试验报告中进行说明。2) 申报资料中仅报告阳性结果，不报告阴性结果。在实际的试验中进行了一个指标多个时间点的检测，或进行了多项指标检测，但在申报资料所提供的试验报告中只报告阳性结果。不报告阴性结果，这属于一种认识上的错误。作为新药申报资料，应如实反映试验结果，对于部分试验或部分指标的阴性结果，可能提示对这个模型或这些指标无效，从而提示药物不作用于这些方面，这些结果可为临床试验提示相关信息。3) 篡改或编造数据，这属于严重的真实性问题。

自从2017年12月1日后，国家药品监督管理局对其审评审批的药品注册申请集中受理后，对药理毒理研究资料的核查时间点进行了调整，既往省局受理时在申报临床试验前均由省局组织进行研制现场核查（包括药理毒理研究），在集中受理后申报IND阶段一般不进行研制现场核查，而是后置至申报NDA阶段进行核查。但是，如果在IND审评过程中发现可能存在真实性问题，会根据审评需要提出进行有因核查，由国家局核查中心组织进行有因核查。如果在核查中发现真实性问题，不仅对该品种进行不批准处理，还根据药品监管“四个最严”及相关法规的要求，对申请人和科研机构依法进行严肃处理。另外，对于申请上市的品种，如果在之前未进行过药理毒理研制现场核查（目前部分NDA品种由于IND时间较早，之前由省局对药理毒理资料进行过核查），需在审评期间由国家核查中心组织进行研制现场核查，如果在核查中发现药理毒理数据真实性问题，不仅会影响药品上市，同样会对申请人和科研机构依法进行严肃处理。

**1.2.2 其他药理学研究** 除了主要药效学资料外，药理学资料可能还包括次要药效学和安全药理学等资料。次要药效学试验目前国际上尚无公认定义，但一般是指与预期的治疗目的不相关的作用和/或作用模式的试验，其中部分试验属于安全药理学试验的范围内。安全药理学试验属于非临床安全性评价的一部分，将在毒理学研究中讨论。

对于中药新药而言，除非有特殊担忧，一般情况下无需提供次要药效学资料，如中药复方制剂。对于中药单一成分可能需要进行必要的次要药效学研究，如对于作用于中枢神经系统的中药单一成分，

则需要参照化学药的要求, 进行中枢神经系统靶点结合筛选试验以考察可能的脱靶效应, 同时也是非临床依赖性研究的早期评估内容。但是, 对于开发用于多个适应症的药物, 与所申请适应症不相关的药理学试验可作为次要药理学试验资料提交。

## 2 药动学研究

### 2.1 药代动力学研究资料一般要求

非临床药代动力学研究是通过体外和动物体内的研究方法, 揭示药物在体内的动态变化规律, 获得药物的基本药代动力学参数, 阐明药物的吸收、分布、代谢和排泄的过程和特征。《中药注册分类和申报资料要求》对药代动力学研究资料一般要求为<sup>[3]</sup>: 对于提取的单一成份制剂, 参考化学药物非临床药代动力学研究要求。其他制剂, 视情况(如安全性风险程度)进行药代动力学研究或药代动力学探索性研究。在进行非临床药代动力学研究时, 应充分考虑其成份的复杂性, 结合其特点选择适宜的方法开展体内过程或活性代谢产物的研究, 为后续研发提供参考。若拟进行的临床试验中涉及到与其他药物(特别是化学药)联合应用, 如拟与某一化学药固定配合用药, 需分析评估可能的相互作用, 评估对化学药药代行为及其所可能带来的安全性、有效性影响, 必要时通过体外、体内试验来考察可能的药物相互作用。

根据以上要求, 对于中药中提取的单一成份制剂, 其非临床药代动力学要求同化学药物。而其他类型药物, 则根据具体情况确定是否需要药代动力学研究或探索研究。例如, 有特殊的安全性担忧而该担忧与某类成分相关时, 必要时可进行毒代研究, 以解释毒理学结果, 或为临床试验风险控制提供更多的信息, 如含乌头类成份的中药复方制剂, 可以进行主要毒性成分乌头碱的毒代探索。对于非单一成分但主要药效成分相对明确且含量高的中药提取物, 则可能需要进行药代动力学研究, 以研究主要药效成分的药代特征, 为临床试验给药剂量和给药方案设计提供参考。对于中药复方制剂, 由于其成分复杂且体内有效成分不清楚, 给药后体内各成分含量过低导致难以通过现有的分析方法进行药代动力学研究, 一般情况下不要求进行药代研究。

### 2.2 药动学研究资料常见问题分析

**2.2.1 方法学验证** 方法学验证(Validation)是生物样品分析的基础。所有药代动力学研究结果都依赖于生物样品分析, 只有可靠的方法才能得出可靠

的结果。应通过准确度、精密性、特异性、灵敏度、重现性、稳定性等研究, 对建立的方法进行验证。制备随行标准曲线并对质控样品进行测定, 以确保生物样品分析数据的可靠性。对于进行药代动力学研究的中药品种, 均需进行方法学验证并在申报时提供该部分资料。具体要求参照我国2014年颁布的《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》<sup>[6]</sup>。

**2.2.2 与化学药联合用药未进行可能的药物相互作用评估** 根据国际人用药品注册技术要求协调会(ICH)《支持药物进行临床试验的非临床安全性研究指导原则》(ICH M3), 药物(包括化学药、生物制品)的联合用药一般是指组合包装或复方制剂, 当药物将在说明书中推荐与某一特定药物合用时也属于联合用药的范围<sup>[7]</sup>。对于中药, 临床中与化学药合用情况较为普通, 而大多数中药本身缺乏药代动力学信息, 因此可能导致的药物相互作用尚不清楚。在中药新药申报中常见的一种情况是, 虽然未明确说明与化学药联合用药, 但是临床试验方案中明确与某一化学药固定联合用药。在这种情况下, 需分析评估可能的药物相互作用, 一般情况下重在评估中药对化学药药代行为的影响及其所可能带来的安全性、有效性影响(原因见下文), 以及联合用药是否可能带来新的安全性风险。根据评估结果, 必要时进行联合给药的药代动力学试验, 并根据其结果确定是否需要联合用药的毒理学试验以及其他试验。

对于中药复方制剂和化药联合用药, 由于中药复方制剂成分复杂、药代特征尚不明确且中药药代研究存在很大困难, 一般推荐进行联合用药后的化学药药代试验, 主要评估中药是否对化药的药代特征产生影响, 以评估联合用药是否会对化学药的有效性和安全性产生潜在影响。

对于中药单体与化学药联合用药, 则可参考化学药联合用药的要求, 通过体外、体内试验来考察可能的药物相互作用。体外试验一般进行单药对肝药酶和转运体的影响等, 体内试验则进行联合用药和单药的动物药代动力学对比试验。

## 3 毒理学研究

### 3.1 毒理学研究资料一般要求

根据《中药注册分类和申报资料要求》, 对不同的中药注册分类毒理学研究资料一般要求如下<sup>[3]</sup>:

中药创新药, 应尽可能获取更多的安全性信息, 以便于对其安全性风险进行评价。根据其品种特点,

对其安全性的认知不同,毒理学试验要求会有所差异。

新药材及其制剂,应进行全面的毒理学研究,包括安全药理学试验、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验、遗传毒性试验、生殖毒性试验等,根据给药途径、制剂情况可能需要进行相应的制剂安全性试验,其余试验根据品种具体情况确定。

提取物及其制剂,根据其临床应用情况,以及可获取的安全性信息情况,确定其毒理学试验要求。如提取物立题来自于试验研究,缺乏对其安全性的认知,应进行全面的毒理学试验。如提取物立题来自于传统应用,生产工艺与传统应用基本一致,一般应进行安全药理学试验、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验,以及必要时其他可能需要进行试验。

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。

临床试验中发现非预期不良反应时,或毒理学试验中发现非预期毒性时,应考虑进行追加试验。

中药改良型新药,根据变更情况提供相应的毒理学试验资料。若改良目的在于或包含提高安全性的,应进行毒理学对比研究,设置原剂型/原给药途径/原工艺进行对比,以说明改良的优势。

中药增加功能主治,需延长用药周期或者增加剂量者,应说明原毒理学试验资料是否可以支持延长周期或增加剂量,否则应提供支持用药周期延长或剂量增加的毒理学研究资料。

一般情况下,安全药理学、单次给药毒性、支持相应临床试验周期的重复给药毒性、遗传毒性试验资料、过敏性、刺激性、溶血性试验资料或文献资料应在申请临床试验时提供。后续需根据临床试验进程提供支持不同临床试验给药期限或支持上市的重复给药毒性试验。生殖毒性试验根据风险程度在不同的临床试验开发阶段提供。致癌性试验资料一般可在申请上市时提供。

药物研发的过程中,若受试物的工艺发生可能

影响其安全性的变化,应进行相应的毒理学研究。

毒理学研究资料应列出试验设计思路、试验实施过程、试验结果及评价。

各项试验的要求可参考已发布的指导原则,包括国内发布的毒理学指导原则,以及参考 ICH 指导原则。

### 3.2 毒理学研究资料常见问题分析

随着近年来中药毒理学试验要求在经过药物非临床研究质量管理规范(GLP)认证的机构开展并遵守 GLP 后,中药新药的毒理学试验的质量有了明显提高,但是审评过程中,仍发现毒理学研究资料存在一些问题或缺陷,这些问题或缺陷导致中药新药安全性评价不充分,并可能影响药物开发进程。

#### 3.2.1 受试物

(1) 受试物代表性: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、提示临床试验和/或临床应用的安全性具有重要意义。在审评中,发现部分品种的毒理学试验所用受试物与临床使用样品不一致,如中药复方制剂处方组成、提取工艺不一致等。如果受试物不具有代表性,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。

对于毒理学研究受试物的要求,可以参考我国 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<sup>[8]</sup>:

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。

(2) 受试物中辅料对毒理学试验的影响:毒理学试验可以采用制剂进行,但是对于中药复方制剂,

需要关注辅料过多对毒理试验的影响。在审评中,有些临床拟给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,但由于辅料含量较高,高剂量相对于临床拟用剂量比倍数有限,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,若颗粒剂、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,以充分暴露毒性风险。

### 3.2.2 安全药理学

(1) 试验缺项:对于新药材及其制剂、提取物及其制剂以及采用非传统工艺的中药复方制剂等临床试验前需要完成安全药理学核心组合试验,一般包括心血管系统、呼吸系统和神经系统安全药理学研究,必要时进行追加和补充的安全药理学试验。审评中可见需要进行安全药理学研究的中药品种,部分品种未进行安全药理学试验,存在毒理学试验缺项。

(2) 试验设计问题:在中药注册申报资料中,安全药理学试验设计常见问题有:1)犬心血管系统试验中采用麻醉犬进行,麻醉会造成动物的心率、呼吸频率、血压和QT间期发生变化,动物间麻醉深度不一致会对结果评价造成影响。2)剂量不符合要求,安全药理学剂量应包括和高于主要药效学或治疗剂量范围。如果设计剂量过高,在毒性剂量范围内的某些作用(如在记录心电图的过程中,出现的震颤或自发性收缩)可能会混淆对结果的解释,剂量过低则可能未达到药效剂量下的暴露量而未暴露相关毒性风险。3)安全药理学试验整合于重复给药毒性试验中,但是仅按照常规的重复给药毒性试验的临床症状观察、心电图指标的观察,未进行专门的设计,其检测指标、检测方法、检测时间点达不到安全药理学试验的要求,导致无法获得有效的安全药理学信息。安全药理学试验设计的具体要求可参考我国2014年发布的《药物安全药理学研究技术指导原则》<sup>[9]</sup>。

### 3.2.3 重复给药毒性试验

(1) 剂量选择不合理:对于中药新药,毒理学试验剂量选择不合理主要表现为高剂量选择偏低,如高剂量未达到最大给药量且为未见明显不良反应剂量(NOEL),导致未充分暴露受试物毒性风险。

(2) 给药期限偏短: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。根据非临床研究的阶段性,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《药物重复给药毒性研究技术指导原则》<sup>[10]</sup>。该指导原则已实施多年,大多数中药新药的重复给药期限能符合要求,但是,对于少数品种,可能由于临床试验的拟定给药期限设计不合理,而导致根据该拟定给药期限的重复给药毒性试验不能支持进行临床试验。例如,某药拟用于慢性便秘,申报资料中所提供的临床试验方案的给药期为1个月,因而进行了1个月的重复给药毒性试验,但是,由于慢性便秘症状反复波动,因此需要通过一定的疗程来评估中药新药对于便秘症状的持续缓解作用,从安全性和有效性角度充分考虑中药的作用规律和特点,推荐用药疗程不少于8~12周<sup>[11]</sup>,在此基础上,1个月的重复给药毒性试验不足以支持开展临床试验。

(3) 检测指标未能针对品种特点而设计:《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。

(4) 其他试验设计问题:其他试验设计问题包括给药频率不符合要求、实验动物数和年龄不符合要求、给药方案未能真实模拟临床应用情况等。我国于2014年发布的《药物重复给药毒性研究技术指导原则》中对于给药频率要求为原则上应每天给药,但是有部分品种仍参照我国2007年发布的《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》<sup>[12]</sup>采取每周给药6天的方式,导致给药频率不符合要求。有部分外用品种,临床应用中可能涉及破损皮肤用药,而重复给药毒性试验仅进行了完整皮肤给药的试验,而破损皮肤可能导致药物吸收量明显增加,仅

以完整皮肤的重复给药毒性试验不足以阐述破损皮肤状态下的安全性风险。有部分品种大鼠试验高剂量组出现给药相关的组织病理学损伤,但未对低、中剂量组进行组织病理学检查,因而不能确定这些组织病理学损伤的无影响剂量。

(5) 试验结果分析不全面:重复给药毒性试验的目的在于识别毒性风险,预测临床可能出现的毒性反应,为临床试验剂量设计和风险管控提供依据,所以对于试验结果的分析非常关键。试验结果分析方面主要包括(但不限于)以下问题:1)有些资料将所有的试验结果罗列,而未对结果进行受试物相关性分析;或判断为无毒理学意义,但未提供充分的判定依据或判断标准。例如,有些品种认为变化幅度小,在正常值或背景值范围内,但是未提供正常值或背景值范围及其来源。某品种试验过程中出现部分动物死亡,申请人判断为与给药无关,但又未提供这些死亡动物的具体情况,也无组织病理学检查结果,导致无法判断动物死亡与受试物的相关性。2)缺乏与临床相关性的分析。例如,某拟用于慢性胃炎的品种,大鼠26周重复给药试验中在试验末期低、中剂量组均有恶性血液肿瘤发生,但未提供机构大鼠出现该肿瘤发生的背景数据,也未提供充分的证据排除与受试物的相关性和临床相关性,申请人解释说明后仍不能排除相关风险。审评认为该品种在低、中剂量下出现的恶性肿瘤,不明确与受试物的相关性和临床相关性,对于慢性胃炎患者不可接受这种潜在的风险,故未批准该品种开展临床试验。又如,某品种SD大鼠重复给药毒性试验中出现无剂量相关性的大鼠慢性进行性肾病,主要见于雄性大鼠,但是申报资料并未对其进行分析,后经申请人/试验者结合各项指标进行综合分析,认为该病变属于雄性SD大鼠特异性疾病,与临床相关性不强。3)未结合品种的特点对毒理学试验中的毒性结果进行针对性的分析。由于中药毒性可能与其处方组成有关,许多中药药味毒性比较明确,如何首乌的肝毒性、乌头类中药的心脏毒性等,如果所含药味的中药出现相关的毒性反应,应该结合处方组成、配伍和饮片炮制等情况进行分析,为临床安全用药提供依据。当毒理学试验中出现了与处方中药材特点不相符而又难以解释的毒性反应时,需考虑毒性是否与所采用的制备工艺有关等。

(6) 特殊情况下一种动物重复给药毒性试验不足以支持开展临床试验和/或上市申请:对于中药创

新药,一些品种需要开展两种种属重复给药毒性试验以支持开展临床试验或上市。参照《药物重复给药毒性技术指导原则》,对于中药复方制剂重复给药毒性试验一般的要求为:未在国内上市销售的由中药、天然药物组成的非注射给药的复方制剂可先进行一种动物(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,再采用第二种动物(非啮齿类)进行试验。若该类处方中含有毒性药材、无法定标准药材或有十八反、十九畏等配伍禁忌时,则应进行两种动物(啮齿类和非啮齿类)的重复给药毒性试验。天然药物组成的非注射给药的复方制剂临床试验前采用啮齿类和非啮齿类两种动物进行重复给药毒性试验<sup>[10]</sup>。

对于以上一般要求,有几点需要说明:

第一,《药物重复给药毒性技术指导原则》中将中药毒性药材品种范围界定为:毒性药材系指收入国务院《医疗用毒性药品管理办法》的中药品种,另外,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,均按毒性药材处理。

第二,无法定标准的药材是指无国家标准或省级标准的药材,毒理学试验按新药材要求。

第三,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,再采用非啮齿类动物进行试验。对于明显毒性,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靶器官毒性,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,对于受试物安全性存在担忧,而已有的安全性资料尚不足以阐述其毒性,需要进行非啮齿类动物试验进一步研究毒性情况。

对于中药复方制剂以上几种情形,以及除中药复方制剂外的其他类型中药创新药,若在临床试验申请时只提供一种种属的重复给药毒性试验资料,审评将认为重复给药毒性试验资料不足以支持开展临床试验。

#### 4 非临床研究相关资料整理常见问题

一份良好的申报资料对于注册具有重要作用。但是,部分品种的药理毒理资料整理存在缺陷或不足,影响品种的审评进度。根据《中药注册分类和申报资料要求》,非临床研究相关资料包括“(二)概要”部分的“2.3 药理毒理研究资料总结报告”和“(四)药理毒理研究资料”中的各项试验报告。审

评中发现的资料整理主要有以下几方面。

#### 4.1 药理毒理研究资料总结报告

《中药注册分类和申报资料要求》对药理毒理研究资料总结报告一般要求为<sup>[3]</sup>：药理毒理研究资料总结报告应是对药理学、药动学、毒理学的综合性和关键性评价。应对药理毒理试验策略进行讨论并说明理由。应说明所提交试验的 GLP 依从性。

对于申请临床试验的药物，需综合现有药理毒理研究资料，分析说明是否支持所申请进行的临床试验。在临床试验过程中，若为支持相应临床试验阶段或开发进程进行了药理毒理研究，需及时更新药理毒理研究资料，提供相关研究试验报告。临床试验期间若进行了变更（如工艺变更），需根据变更情况确定所需要进行的药理毒理研究，并提供相关试验报告。对于申请上市许可的药物，需说明临床试验期间进行的药理毒理研究，并综合分析现有药理毒理研究资料是否支持本品上市申请。

药理毒理研究资料总结报告常见问题主要包括（但不限于）以下方面：（1）总结报告整理过于简单，遗漏了部分研究信息，或总结报告的试验内容无相应试验报告支持；（2）简单罗列各项研究结果，未对各项研究结果进行关联性分析和综合评价；（3）总结报告结论和研究资料不一致，或总结报告带有偏倚，非试验结果的客观反映，如夸大药效或缩小毒性表述；（4）临床试验过程中进行了工艺变更，未对工艺变更情况进行说明，未明确变更前后产品的一致性和非临床研究的支持性；（5）上市申请总结报告与临床试验申请比未进行更新。

药理毒理研究资料总结报告是审评人员快速获得药理毒理研究全貌的途径，因此申请人应以此为载体，展示品种的药理毒理研究思路和策略，以简要精炼的语言总结药理毒理研究，在此基础上进行药理毒理综合分析及评价。

#### 4.2 药效学试验资料

与毒理学资料相比，药效学试验资料整理存在较多问题，有些试验报告简单，或高度概括，类似于发表文献的格式，缺乏大量或部分信息，使得审评时难以获得试验的全面信息。包括（但不限于）以下情况：（1）受试物不全或缺少受试物信息，如未明确受试物批号，未明确受试物为制剂还是浸膏粉，未明确受试物出膏率，不能进行饮片量和剂量折算等；（2）试验过程描述不全，如造模方法、检测时间、检测方法描述不全，无法评价试验过程控

制是否合理；（3）试验方法描述不全，如进行了行为学或组织病理学评分，未提供评分标准及其相应依据；（4）试验数据提供不全，如仅提供柱状图，未提供具体数据及个体数据；（5）组织病理学检查不符合要求，仅在报告正文部分对组织病理学结果进行简单描述，仅提供部分代表性照片（如每组 1 张），未提供由病理人员和/或单位正式签章的组织病理学检查报告，未进行半定量分析，导致无法相对客观评价组织病理学结果；（6）采用文献资料代替具体试验资料，如有部分申报资料提供发表的科研论文，甚至提供研究生毕业论文作为主要药效学试验资料进行申报。新药研究与科研存在差异，对于这些资料，应评价是否能够符合新药研究的要求。若符合要求，属于申请人或相关人员进行的试验，应按注册要求提供试验报告。

#### 4.3 毒理学试验资料

毒理学试验资料整理不规范主要包括（但不限于）以下情况：（1）部分试验内容不全或信息缺失，如：未提供遵循 GLP 的专题负责人和质量保证声明，如果毒理学试验资料不能提供遵循 GLP 相关声明，审评认定该试验未遵循 GLP；（2）受试物/供试品信息不全（见前药效学部分），未提供受试物/供试品分析报告；（3）试验设计依据不全，如未说明剂量设计依据等；（4）进行了毒代分析，未提供方法学验证报告；（5）未提供个体试验数据，而个体数据对于审评时判断结果非常重要；（6）病理学检查报告不规范或不全，有些试验资料甚至不提供组织病理学报告。组织病理学为毒理学评价中的关键部分，因此一份详细的组织病理学检查报告，包括详细的读片结果、病理的分级评分等非常重要；（7）结果分析与评价不足（见前），审评人员评价的基础是先由试验者对试验中的数据进行评价，因此试验者应对试验结果进行全面分析和评价。

由于根据目前的法规要求，对于 IND 申请在审评期间不得补充新的技术资料，对于以上存在的资料整理方面的缺陷，可能影响审评人员信息的全面获得，进而可能影响中药新药的注册和开发进程。

#### 5 结语

非临床研究资料作为药品临床试验和上市注册申请资料的重要组成部分，对于中药临床试验和上市注册申请的获益-风险评估具有不可替代的作用。我国新版的《药品注册管理办法》实施对中药注册

申报提出了新的要求。其中第八十八条规定<sup>[14]</sup>：“药物临床试验申请、药物临床试验期间的补充申请，在审评期间，不得补充新的技术资料；如需要开展新的研究，申请人可以在撤回后重新提出申请”。在IND申请中，需要一次性提交完整的非临床研究资料，在IND审评过程中如果发现非临床研究资料不完整或存在重要缺陷，无法通过补充资料要求提交新的技术资料，这样从而影响了申报进度，使申请人花费了更高的时间和资金成本。为避免这种情况发生，鼓励申请人在注册申报前提交全部非临床研究资料进行沟通交流，药理毒理审评部门将对资料进行全面审核，如发现资料存在缺陷会告知申请人完善资料后进行申报。

总之，在中药注册申报中，申请人需要根据相关法规要求，参照中药新药研究各种技术指导原则，根据药品非临床研究的阶段性，遵循品种自身的特点和临床定位，逐步开展或完善中药非临床研究，确保非临床研究资料对于注册申报的支持性，以促进有临床价值的中药尽早开展临床试验和/或上市，或完善已上市品种安全性信息，更好地指导临床安全用药。

**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. 2020年度药品审评报告 [EB/OL]. [2021-06-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210621142436183.html>.
- [2] 国家药品监督管理局. 2021年度药品审评报告 [EB/OL]. [2021-06-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20220601110541120.html>.
- [3] 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>.
- [4] 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>.
- [5] 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.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物非临床药理学研究技术指导原则 [EB/OL]. [2014-05-13]. <https://www.cde.org.cn/zdyy/domesticinfopage?zdyyIdCODE=3e1a118fa1599529d3406fe6ee5821a5>.
- [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](https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf).
- [8] 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/zdyy/domesticinfopage?zdyyIdCODE=bc0e39f4fd82ab8c84e3aafe4d68fd99>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物安全药理学研究技术指导原则 [EB/OL]. [2014-05-13]. <https://www.cde.org.cn/zdyy/domesticinfopage?zdyyIdCODE=bc0e39f4fd82ab8c84e3aafe4d68fd99>.
- [10] 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/zdyy/domesticinfopage?zdyyIdCODE=eb1121e208d156f8fb0384d1e77edb8f>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药用于慢性便秘临床研究技术指导原则 [EB/OL]. [2020-12-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/45ff9f1ce5a1e70079ddbc2663f336d>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. [2007-08-13]. <https://www.cde.org.cn/zdyy/domesticinfopage?zdyyIdCODE=ff6f1f9d4b75625297e6dc68ecba4f02>.
- [13] 药品注册管理办法 [S]. 2020: 236.

[责任编辑 时圣明]