

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.21.009

古代经典名方中药新药研发策略 及清肺排毒颗粒上市实践分析

李安, 刘斌, 宗星煜, 龚照元, 白卫国, 田元祥, 王希猛, 王燕平, 史楠楠[✉]

中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门南小街16号, 100700

[摘要] 2020版《药品注册管理办法》增加了古代经典名方注册单独分类和人用经验评价证据,并建立了中医药理论、人用经验、临床试验“三结合”的审评证据体系。清肺排毒颗粒按照中药注册分类3.2类路径和“三结合”审评证据体系要求进行了具体实践,并于2021年3月2日获批上市。从行政文件、药品信息及概要,药学及药理毒理研究,临床研究三部分分析古代经典名方中药复方制剂新药申报特点,梳理“三结合”在申报资料中的具体体现,并对清肺排毒颗粒上市这一具体实践进行论述,旨在为古代经典名方中药新药研发提供可行策略和参考模式。

[关键词] 药品注册管理;审评证据体系;古代经典名方;中药新药研发;清肺排毒颗粒

1963年,随着《关于药政管理的若干规定》的颁布,我国新药研发、注册、审批拉开了序幕。在历经了《药政管理条例》(1978年)、《新药管理办法(试行)》(1980年)、《药品审批办法》(1985年)、《新药审批办法》(1999年)等行政法规的变更后,中药在新药注册分类中成为独立一类。2002年,国家药品监督管理局制定了《药品注册管理办法》(以下简称《办法》),并在2005、2007和2020三版《办法》中进一步规范完善。

2019年发布的《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》指出,要“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”^[1]。2020年7月,2020版《办法》颁布,其中明确落实2019年《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》内容,第三类古代经典名方中药复方制剂注册独立分类,并在证据体系中增加人用经验权重。2021年1月22日,国务院办公厅印发《关于加快中医药特色发展的若干政策措施》,明确指出要建

立中医药理论、人用经验、临床试验“三结合”的中药注册审评证据体系^[2]。中药新药注册从没有标准化规定可供参考到有法规可依但不完善,再到持续发展,历经了重大改变,愈加符合中医药自身研发规律和特点。

但是,根据国家药品监督管理局药品审评中心数据,国内历年获批中药新药数量并不乐观,每年获批数量呈下降趋势^[3]。中药新药仍存在研发周期长、投入高、效益少,以及药物获批困难的问题。2016年至2020年共有9个中药新药获准上市,其中8个为6类新药,中药复方制剂是中药新药开发的重要来源^[4]。在国家确有政策支持的前提下,中药新药复方制剂或可带领中药新药走出这一困局。而《办法》中古代经典名方中药复方制剂注册的独立分类,标志了其作为中药新药复方制剂最重要的一类将进一步在中药新药申报中继续发挥重要作用。

1 2020版《办法》中古代经典名方中药新药申报特点分析

1.1 古代经典名方中药新药注册独立分类

古代经典名方是符合《中华人民共和国中医药法》规定、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^[5]。2002、2005及2007版《办法》附件《申报资料要

基金项目:新型冠状病毒感染肺炎中医药应急专项(2020ZYLCYJ07-1)

✉ 通讯作者:13811839164@vip.126.com

求》中，中药复方制剂均为第六类，而在《中药注册分类及申报资料要求》（2020）中，古代经典名方从中药复方制剂中分离，单独列为一类，详见附件附表 1（请扫描本文二维码获取）。这标志着中药复方制剂注册分类体系的确立，也是中医药传承创新发展的一次飞跃。

1.2 古代经典名方中药新药注册申报要求特点

在 2002、2005 及 2007 版《办法》中，中药新药申报资料要求均为综述材料、药学研究材料、药理毒理研究材料、临床试验材料共计 4 类 33 条，版本间内容虽略有改变但变化不大。2020 版《办法》发布申报资料要求参照《M4：人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》进行结构优化，为日后中药新药申报的电子化奠定基础^[6]。将综述材料扩展拆分，明确资料申报框架；新增行政文件和药品信息及概要两类，为古代经典名方中药复方制剂新药注册申报材料结构提供指导。资料总共分为 5 类，其下级的条目为 29 条，详见附件附表 1（请扫描本文二维码获取）。

1.2.1 古代经典名方中药新药申报资料中行政文件、药品信息及概要资料特点

表 1 古代经典名方中药新药申报资料行政文件、药品信息及概要资料差异		
项目	2020 版《办法》	2002、2005、2007 版《办法》
概要资料	对药物品种概况、药学研究资料、药理毒理研究资料、临床研究资料做概述和总结报告，并作综合分析	概述、总结及分析要求以综述形式列于药学、药理毒理研究及临床试验资料各部分
古代经典名方关键信息	古代经典名方中药复方制剂提供古代经典名方的处方、药用部位、炮制方法等关键信息	提供传统医药理论依据及古籍文献资料、处方来源及选题依据、研究现状等综述
产品相关性证明文件	药材/饮片、提取物、药用辅料、药包材、对照药来源等相关证明文件	仅要求药包材相关证明文件
沟通交流的相关申请	申请临床试验或上市许可时，应简要介绍与审评中心沟通交流情况	无沟通交流情况介绍要求
加快上市注册程序的相关申请	可通过加快上市注册程序相关通道加速审批	未纳入可申报范围

表 2 古代经典名方中药新药申报资料药学及药理毒理研究资料差异				
项目	2020 版《办法》	2007 版《办法》	2005 版《办法》	2002 版《办法》
药材资源评估	对中药资源可持续利用情况进行综合评估	无	无	无
化学成分研究	未单独列出	需要提交相关资料	需要提交相关资料	需要提交相关资料
药效学研究资料	具人用经验的中药复方制剂可适当减免药效学试验或不提供药效学试验资料	无“人用经验”叙述	无“人用经验”叙述	无“人用经验”叙述
毒理学研究资料	采用传统工艺且具有人用经验的，仅提供单次给药毒性试验、重复给药毒性试验资料	需要提供急性毒性、长期毒性、过敏性、溶血性和局部刺激性、依赖性试验资料，视情况提交遗传毒性、生殖毒性、致癌试验资料	除遗传毒性在此为致突变毒性外，其余内容同 2007 版本一致；6.1 类免报 25 条	除遗传毒性在此为致突变毒性外，其余内容同 2007 版本一致；6.1 类免报 25、26、27 条

新增古代经典名方中药复方制剂这一分类，在申报材料的行政文件和药品信息部分单独列出，且按古代经典名方中药复方制剂申报新药的要求须简述古代经典名方的处方、药材基原、药用部位、炮制方法、剂量、用法用量、功能主治等关键信息。此外，在申报材料要求中新增总括章节概要，并进一步明确各部分结构区域，要求更加详细和规范；在中药药材方面新增相关证明文件要求，从源头上收紧对药材质量要求，抓质量、促进可持续发展，详见表 1。

1.2.2 古代经典名方中药新药申报资料药学及药理毒理研究资料特点 古代经典名方中药复方制剂新药申报资料的药学及药理毒理研究资料中，依据人用经验，对新药复方制剂药效学、毒理学的研究要求相应减免，详见表 2。这符合中药复方制剂的产品特性，对既往要求中的“有效成分”和“有效部位”要求有所放宽，支持基于中医理论和临床经验的有效性评价，利于古代经典名方中药复方制剂新药的申报。

1.2.3 古代经典名方中药新药申报资料临床研究资料特点

在古代经典名方中药复方制剂新药申报

的临床研究资料中, 2020 版《办法》中其他来源于古代经典名方的中药复方制剂新药可通过豁免临床试验等操作简化审评审批上市流程, 并通过在临床广泛用药进一步积累人用经验证据, 体现具有中医药特色的中药新药研发规律, 提高中药复方制剂研发效率; 以临床价值为导向, 增添了古代经典名方中药复方制剂新药申请中人用经验和基于风险评估的临床价值评估、临床安全评估相关材料要求。之前版本要求所有新药的申报都必须严格基于临床数据, 而 2020 版《办法》提出可用中医传统理论及人用经验证据对此步骤进行合理减免, 符合中医药特点, 详见附件附表 2 (请扫描本文二维码获取)。

1.3 2020 版《办法》中古代经典名方中药新药申报体现“三结合”思想

近年来我国中药新药注册制度正在不断完善。通过对不同版本间重要注册分类和申报资料的分析可以看出, 2020 版《办法》在申报材料要求中进一步明确各部分结构区域, 要求更加详细和规范。中药注册分类和申报资料要求更加符合古代经典名方中药新药的研发和中医药自身规律, 古代经典名方蕴含中医药理论核心, 历经成百上千年的临床验证。2020 版《办法》基于经典名方自身确有其效的人用特点对其予以临床试验豁免, 从审批上放宽要求, 支持以中医药理论和人用经验评价药物有效性, 重视临床导向的新药研发, 注重中药复方本身人用特色。

《中华人民共和国中医药法》第三十条规定, 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; 国务院办公厅印发的《关于加快中医药特色发展的若干政策措施》明确指出, 要建立中医药理论、人用经验、临床试验“三结合”的具有中医药特色的中药注册审评证据体系^[2]。在 2020 版《办法》古代经典名方中药新药申报相关材料中, 人用经验广泛运用于药学、药理学及临床研究资料中, 依据其不同程度的证据支持, 对非临床安全性研究及部分临床试验等申报材料进行豁免, 在古代经典名方中药新药申报中起着至关重要的作用, 是促进中医药快速发展政策的具体实施。

基于既往申报资料要求, 现代医学和中医学常见临床疾病或证候均有相应的临床指导或技术参考。包括病例选择如诊断标准、纳排标准, 观测指标如安全性观测、疗效性观测等, 试验方法要点及

疗效判定, 若发生不良反应事件, 判定标准及不良事件观测要点与方法等均有相应详细技术指导^[7]。但现有申报办法“三结合”审评证据体系建立后, 既往的临床研究技术指导不再适用于现有申报办法, 对于如何利用好人用经验去挖掘宝贵的临床一手资料, 国内外尚无成熟模式可以参考, “三结合”审评证据体系技术指导标准亟待建立^[8]。

2 基于“三结合”审评证据体系的清肺排毒颗粒具体实践

在 2020 年抗击新型冠状病毒肺炎疫情过程中, 基于古代经典名方化裁而来的清肺排毒汤作为全国投放量最大的方药发挥了重要作用, 取得了显著的疗效, 并有广泛基于人用经验的临床证据^[9-10]。2021 年 3 月 2 日, 国家药品监督管理局通过特别审批程序应急批准中国中医科学院中医临床基础医学研究所 (以下简称临基所) 的清肺排毒颗粒上市^[11]。这是自 2020 版《办法》施行以来, 首个基于真实世界证据获批注册的中药新药, 是基于 3.2 “其他来源于古代经典名方的中药复方制剂”申报途径的一次成功实践, 为基于古代经典名方化裁和基于真实世界人用经验证据的古代经典名方中药复方制剂新药申报探索了路径 (图 1)。

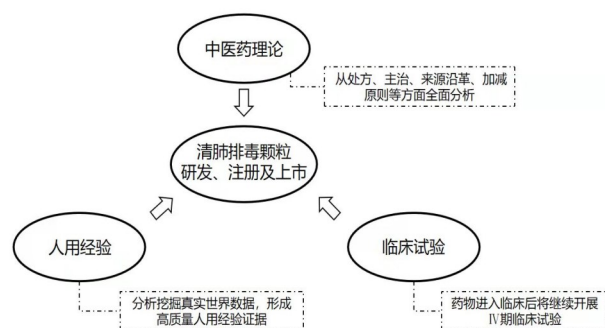


图1 清肺排毒颗粒“三结合”审评证据体系示意图

2.1 清肺排毒颗粒中医药理论实践

国家药品监督管理局药品审评中心于 2021 年 2 月 4 日发布《中药新药复方制剂中医药理论申报资料撰写指导原则 (征求意见稿)》，明确对中医药理论申报资料做出规范、指导和要求。清肺排毒颗粒申报材料中医药理论部分按照该指导原则进行了论述。

申报材料中对清肺排毒颗粒处方进行古代医籍溯源, 分析其历史沿革, 对原方药味组成、治则治法、主治病证及炮制方法等在历朝历代的历史变革进行了考据和阐述, 并对清肺排毒颗粒的组方原

则、加减化裁依据及理由进行了说明；在明确药物功能主治的基础上，对方按照“君臣佐使”的组方形式进行分析，明确各药物的定位并分析其功效及药物之间配伍原理；在用药安全性方面，按照中医药理论，如配伍禁忌“十八反”“十九畏”，是否有毒性及禁忌证等，明确处方中各药味用量和定量理由，保证处方定量合理性及用药安全。

2.2 清肺排毒颗粒人用经验实践

人用经验是“三结合”的重要体现，古代经典名方在人用经验方面有其天然优势。《中药注册管理专门规定（征求意见稿）》中将人用经验定义为“在长期医疗实践中积累的用于满足临床需求，具有一定规律性、可重复性的关于临床诊疗认识的概括总结”^[12]。随着医疗大数据时代的到来，真实世界证据逐渐成为国内外医疗卫生决策的重要领域^[13]。真实世界研究（RWS）是在真实临床、社区或家庭环境下获取多种数据，从而评价某种治疗措施对患者健康真实影响的研究^[14]。2019 年 10 月，中国中药协会、中国循证医学中心发布《中国中成药真实世界研究技术指导原则》征求意见稿，其针对 RWS 方法和中成药自身特点进行了阐述和指导^[13,15]。2020 年 1 月 3 日，国家药品监督管理局发布《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》，对利用真实世界证据的药物研发评价做出指导。中医药的临床运用强调个体化给药，辨证施治，其临床干预和评价有其特殊性和复杂性^[16]，RWS 的核心思想是直接获取真实临床病例的证据，最终目的是反映真实医疗实践活动。正因为是在真实实践中治疗患者，因此要根据患者实际情况进行给药，这符合中医药“辨证论治”的治疗特点，能反映中医药临床施治特色^[17]。

RWS 作为直接获取真实临床病例的研究，符合中医药自身特点，能作为人用经验的研究方法体现证据支持，是人用经验强有力的临床研究方法，为古代经典名方中药新药申报提供科学证据。临基所与南方医科大学科研团队合作，进行基于真实世界数据的多中心、回顾性观察性研究，调动多省定点医院临床专家以及多位统计分析专家力量，从全国 28 个省（区、市）60 余家医疗机构收集了 3715 例病例并开展研究，对清肺排毒颗粒真实世界数据进行深入挖掘及严谨解析，转化为符合中药新药申报的临床人用经验证据。

《办法》中并未对人用经验做出详尽和具体的规范，《加快中医药特色发展措施》中也指出，中

药真实世界研究证据体系需要进一步的探索建立。2021 年 4 月 13 日，国家药品监督管理局药品审评中心药审中心组织制定了《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》，对真实世界数据的来源及证据转化进行指导和规范。如何规范人用经验的资料收集和评价，形成高质量数据，推进中医药产业的高质量发展，正在探索和发展。

2.3 清肺排毒颗粒临床试验实践

根据《中药注册分类及申报资料要求》中临床研究资料模块要求，按照 3.2 路径申报的中药新药需要提交“中医药理论、处方来源及其加减化裁、人用经验”等资料，其中未要求上市前临床试验资料，这说明人用经验证据包含上市前所需临床试验范畴。清肺排毒颗粒按照上述政策递交人用经验材料，豁免了部分临床试验。

经典名方复方制剂新药上市申报的实际运行还有很多困难。加快审批程序或可导致经典名方制剂临床价值评价证据不足，进而出现中成药品种优劣难以评价等局面，需要对中药上市后评价提高重视^[8]。但放宽审批不代表一劳永逸，经典名方制剂上市后仍需做好临床监察，真正实现对药物全生命周期的管理。为了进一步提供临床合理使用清肺排毒颗粒的循证证据，药品进入临床和市场后将按照计划继续开展上市后再评价，开展药物Ⅳ期临床试验，进一步明确新药在广泛使用条件下的疗效和不良反应，评价新药广泛安全性^[18]。

3 小结

《办法》的不断完善顺应新时代发展的需要，中药新药的申报要求也历经了规范化的改变，促进了古代经典名方中药新药的注册申报，使之更加符合中医药自身规律特点。《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要》指出，要“改革完善中药审评审批机制，促进中药新药研发保护和产业发展”，“加强中医药文化传承与创新，推动中医药走向世界”^[19]。“古代经典名方”的独立分类和“三结合”审评证据体系的建立，是基于中医药自身发展规律开辟的、具有中医药特色的传统医学方药注册审评审批路径，是中医药传承精华、守正创新，加快推进中医药现代化、产业化的革命性举措。这一独特路径为中医学及其他传统医学名药名方通过注册审批奠定了基础。同时，清肺排毒颗粒基于 RWS 的人用经验证据获批新药，为基于“三结合”审评证据体

系的古代经典名方中药新药注册提供了可行策略和参考模式。

参考文献

- [1] 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见[N]. 人民日报, 2019-10-27(01).
- [2] 国务院办公厅. 国务院办公厅印发关于加快中医药特色发展若干政策措施的通知[EB/OL]. (2021-02-09) [2021-09-23]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-02/09/content_5586278.htm.
- [3] 张晓雨, 刘硕, 孙杨, 等. 从“三药三方”谈中药新药审评理念、研发思路及策略[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(16): 1818-1821.
- [4] 陈旭, 申琳, 柏冬. 医疗机构制剂在人用经验中药创新研发的关键问题与思考[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(16): 1830-1835.
- [5] 药品注册管理办法(国家市场监督管理总局令第27号)[EB/OL]. (2020-03-30) [2020-09-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [6] 刘建勋. 中药注册分类及申报资料要求与以往相比有哪些变化[N]. 中国医药报, 2020-10-19(01).
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 7.
- [8] 宋卓, 王志飞, 吴煜, 等. 基于临床价值的经典名方类中成药上市后评价的思考[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8): 1988-1993.
- [9] 孙易娜, 吕文亮, 李昊, 等. 清肺排毒汤治疗轻型/普通型新型冠状病毒肺炎295例多中心临床研究[J]. 中医杂志, 2021, 62(7): 599-603.
- [10] 刘春宇, 古敏, 史楠楠, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的药性功效分析[J]. 国医论坛, 2021, 36(1): 20-23.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准清肺排毒颗粒、化湿败毒颗粒、宣肺败毒颗粒上市[A/OL]. (2021-03-02) [2021-09-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20210302190503177.html?type=pc&m=>.
- [12] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司公开征求《中药注册管理专门规定(征求意见稿)》等6个文件意见[A/OL]. (2020-04-30) [2021-09-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypzhcglibf/ypzhcglibfzhqyj/20200430154501315.html>.
- [13] 孙鑫, 张俊华, 王雯, 等. 制定中国中成药真实世界研究技术指导原则, 促进中成药临床研究向决策证据转化[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(9): 993-999.
- [14] 杨松, 马龙腾, 张菁菁. 中国临床医学真实世界研究施行规范[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(1): 1-6.
- [15] 张俊华, 孙鑫, 李幼平, 等. 循证中医药学的现在和未来[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(5): 515-520.
- [16] 元唯安, 朱蕾蕾, 胡慧慧, 等. 关于中医临床疗效评价的若干思考[J]. 世界科学技术-中医现代化, 2013, 15(4): 743-745.
- [17] 董珍宇. 基于真实世界的松龄血脉康胶囊治疗原发性高血压医院登记研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [18] 曾繁典. 关于药物Ⅳ期临床试验若干问题[C]//中国医学科学院生命伦理学研究中心. BIONET国际中欧临床试验和临床研究伦理和管理研讨会论文集. 北京: 中国医学科学院生命伦理学研究中心, 2008: 2.
- [19] 中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要[N]. 人民日报, 2021-03-13(01).

Research and Development Strategy of New Medicine of Ancient Classical Prescriptions and the Registration Example of *Qingfei Paidu Granules* (清肺排毒颗粒)

LI An, LIU Bin, ZONG Xingyu, GONG Zhaoyuan, BAI Weiguo, TIAN Yuanxiang, WANG Ximeng, WANG Yanping, SHI Nannan

Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700

ABSTRACT The registry category of ancient classical prescriptions and the evidence evaluation based on human experience have been added in the revised Provisions for Drug Registration issued on 2020. Moreover, an evidence evaluation system combining traditional Chinese medicine theory, human experience, and clinical trials evidence (abbreviated as “three-in-one” system) has been advocated. By following the provision 3.2 of registration of Chinese herbal medicine and adopting the “three-in-one” system, *Qingfei Paidu Granules* (清肺排毒颗粒) has been approved for marketing on March 2nd, 2021. This paper summarized the registration characteristics of ancient classical prescriptions from three aspects including administrative documents, drug information and summary; pharmacy, pharmacology and toxicology researches; and clinical researches. The reflection of the “three-in-one” system in the registration materials were also analyzed, and the registration example of *Qingfei Paidu Granules* was introduced, thereby providing references for the research and development of new medicine of traditional Chinese medicine.

Keywords Provisions for Drug Registration; evidence evaluation system; ancient classical prescriptions; research and development of new medicine of traditional Chinese medicine; *Qingfei Paidu Granules* (清肺排毒颗粒)

(收稿日期: 2021-03-22; 修回日期: 2021-04-21)

[编辑: 贾维娜]