

## 简化审批 让经典名方迎来新曙光

中国中医科学院望京医院脾胃病科 魏玮 朱佳杰

日前,为贯彻实施《中华人民共和国中医药法》,国家食品药品监督管理总局组织起草了《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定(征求意见稿)》及《中药经典名方复方制剂标准煎液和中药经典名方复方制剂的申报资料要求(征求意见稿)》(以下简称《征求意见稿》),并向社会公开征求意见。对于中药经典名方简化审批,将带来怎样的变化和挑战?

为何经典名方能享受简化审批待遇

2008年实施的《中药注册管理补充规定》首次明确了来源于古代经典名方的中药复方(以下简称经典名方)制剂的注册管理要求。2015年的44号文进一步明确“简化来源于古代经典名方的复方制剂的审批”。《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。具体管理办法由国务院药品监督管理部门会同中医药主管部门制定。”可见,中药经典名方简化审批是时代的呼唤、群众的需求,也是从业者的心愿。

回顾2016年国家食品药品监督管理总局的新药审批,中药/天然药仅录得2个新药批文;而再往前,情况也不乐观,2015年中药/天然药新药批文为7个。在药品审评审批制度改革启动以前的更早些年里,虽然中药新药批准数量略多,但总的新药批文占比都在10%以下。造成这种局面的原因很多,其中最重要的一点就是中药复方制剂成分复杂,能得到各方共识的科学评价方法缺失,这导致中药申报存在很大的不确定性。

古代经典名方久经长期医疗实践考验,疗效得到数十代患者用药效果证实,作为中药复方制剂的来源享受简化注册审批手续的待遇毋庸置疑。其实,虽然经典名方过去在我国审批困难,但是在日本早已大开绿灯。日本厚生省批准使用我国《伤寒杂病论》的210个古方生产汉方药,在国际市场占有率达80%以上。笔者认为,免去临床试验将有利于调动企业的生产积极性,将有更多的古代经典名方被开发并造福人类。

简化审批并非对经典名方完全“放手”

在促进经典名方享受注册审批便利的同时,为了扭转历史上中药标准混乱不严谨、生产缺乏稳定均一性、安全性评价缺失等一直为人诟病的短板,监管部门对于经典名方改复方制剂的申报资料提出了非常严格的要求。

首先,体现在对经典名方资格的认定。目录必须由国家监管部门统一发布,严格限制其制备方法、剂型、给药途径、用中医术语表述的功能主治均须与古代医籍记载一致,且不能有现代毒理学证明有毒性的药味,以及适用范围不能包括急症、危重症、传染病,不涉及孕妇、婴幼儿等特殊用药人群。

其次,还体现在全新出现的“标准煎液”概念。“标准煎液”并非药汁,而是指以古代医籍中记载的古代经典名方制备方法为依据制备而得的中药药用物质,其表现形式可能为浸膏、药汤干燥品,甚至是未经煎制的粉。它是质量控制的基准物质,保障与中医临床传统用药方式一致。

“标准煎液”将有国家标准。虽然这一标准会有企业共同参与,但是标准一旦确定,就将作为所有申报经典名方复方制剂的共同物质基础,这将完全扭转过去各家中成药厂投料标准不一导致的成品品质千差万别的尴尬局面。

此外,复方制剂的加工过程中,相关研究工作还要继续,申报单位要建立从药材源头到饮片、

中间体、制剂全链条的质量控制措施，且整个过程需与“标准煎液”比对，保证制备工艺与“标准煎液”的一致性（若有改变，应当说明改变的时间、内容及合理性）。

最后，虽然经典名方免于做临床试验，但仍要做非临床安全性研究，包括给药毒性试验、遗传毒性试验、生殖毒性试验、致癌性试验等，这些内容将披露于药品说明书。上市后生产企业应当按照《药品不良反应报告和监测管理办法》开展药品不良反应监测，并向药监部门进行年度汇总报告。这些工作内容都较既往的工作更严谨，特别是中成药说明书中大量的“不良反应尚不明确”提法将消失，有望给医生和患者明白用药的知情权。

#### 实施简化审批必将面临多重挑战

本次简化审批的政策将有利于促进中医药的发展，但就具体实施来说，仍然存在不小的挑战。

首先，《征求意见稿》出现了“标准煎液”这一全新的概念。虽然明确规定了制备方法应与古代记载一致，但药物的有效成分的界定、判定标准等未做详细阐述。

其次，《征求意见稿》明确规定处方中不应含有“剧毒”“大毒”及“有毒”的药味。虽然其目的在于安全性，但中药是以药物的偏性来纠正机体的偏性，许多经典名方如《伤寒论》中的“半夏泻心汤”中的“半夏”为“有毒”，《重订通俗伤寒论》中的“附子理中汤”中的“附子”为“大毒”，而这些方剂在临床常用，且疗效甚佳，上千年的临床实践也证实只要使用得当，即是安全的。对于有毒药物实行“一刀切”政策是否合适，还有待商榷。

再者，对于此次政策的出台，国家食品药品监督管理总局表示，在质量比对、控制中，质量评价的指标和方法尤为关键。就指标的选择，需要综合考虑药材、饮片、“标准煎液”、制剂的相关性以及临床疗效的相关性，这是一大难度。并且需采用指纹图谱或特征图谱等整体控制方式对中间体、制剂的质量进行控制，鼓励使用生物活性检测等方法。同时，国家食品药品监督管理总局药化注册司参照国际上质量控制的先进理念，引入了“质量属性”的要求，申请人需要对那些影响药品安全性、有效性或一致性的物理、化学、生物活性等质量特性进行研究，并据此选择评价指标。以上这些，仍存在较多未知。