

· 药政管理 ·

对中药新药注册申请生产药学综述资料的撰写建议

马秀璟, 阳长明, 何燕萍*

(国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038)

[摘要] 药学研究是中药新药研发的重要组成部分, 是进行药物安全性、有效性研究和评价的基础。药学研究综述资料是《药品注册管理办法》(局令 28 号) 中药新药注册申请要求申报的第 7 号资料, 是对药学研究工作的总结、分析与评价, 对于申请人和审评者全面了解药学研究情况具有重要的意义。所以撰写好药学综述资料显得非常重要。结合审评体会, 从品种概况、处方及辅料、生产工艺、质量研究与质量标准、检验报告、稳定性考察、说明书包装标签以及分析与评价等方面对如何撰写药学综述资料进行了阐述, 仅供申请生产注册时参考, 以提高注册申请的质量和效率。

[关键词] 中药新药申请; 药学研究综述; 撰写建议

[中图分类号] R288; R283; R951 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)18-0001-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014180001

Suggestions of Summary of Pharmaceutical Research for New Drug Application of Traditional Chinese Medicine

MA Xiu-jing, YANG Chang-ming, HE Yan-ping*

(Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China)

[Abstract] Summary of pharmaceutical research data of traditional Chinese medicine should present an overall profile of studies, analysis and self-evaluation, playing an important role for those applicants and reviewers who have a profound understanding of product and its manufacturing process. As booming acknowledge of new drug studies, based on these related guidelines and evaluation experience of authors, this paper gives suggestions contents and main consideration about summary of pharmaceutical research of new drug application for researcher and reviewers, including varieties profiles, prescriptions and accessories, production process, quality research and standards, inspection reports, stability test, instructions, packaging, labeling, analysis and evaluation, which will help to improve quality and efficiency of drug registration.

[Key words] new drug application of traditional Chinese medicine; summary of pharmaceutical research; writing proposals

根据《药品注册管理办法》(2007 年 10 月 1 日施行, 下称“注册办法”) 附件 1 的要求, 中药新药申请生产的药学研究资料为第 7~18 号, 其中 7 号资料为药学研究综述资料。药学研究综述资料是申请人对新药研究中药学研究工作的总结、分析与自我评价。对于研究者和评价者全面、系统地了解研究情况具有重要意义。一方面, 申请人通过对药学研究内容的回顾、梳理和总结, 审视研究工作是否符合法规和

有关技术要求, 起到查缺补漏、防范风险的作用; 另一方面, 提供 1 份条理清晰、完整、规范的综述资料, 可使审评者快速准确地获取药学研究的关键信息, 有助于提高审评效率。为便于综述资料的撰写, 国家食品药品监督管理局曾于 2007 年 4 月 15 日颁布了《中药天然药物综述资料撰写格式和内容技术指导原则》(下称“指导原则”), 体现的基本思想是基于当时《药品注册管理办法》(局令 17 号) 的要求和认识。

[收稿日期] 20140606(218)

[第一作者] 马秀璟, 博士, 主任药师, 从事中药新药等注册申请的技术审评工作, E-mail: maxj@cde.org.cn

[通讯作者] * 何燕萍, 副主任药师, 从事中药新药等注册申请的技术审评工作, E-mail: yeyp@cde.org.cn

但随着“注册办法”及《中药注册管理补充规定》(国食药监注[2008]3号,下称“补充规定”)的实施,对申请生产的新药从研究到申报资料均提出了新的要求,但上述“指导原则”尚未及时跟进。例如“注册办法”增加了提交工艺验证资料的要求;增加了批准生产前进行生产现场检查,即“三合一检查”^[1]的要求,相应地需要在原有申报生产资料的同时,增加提交生产现场检查用生产工艺(下称“生产工艺”)资料。“补充规定”新提出“一般情况下,临床试验用样品需要大生产规模的样品”的要求,相应需要提交临床试验用样品的制备工艺资料。上述增加的内容也是目前申报资料中存在的主要问题所在。本文拟通过撰写综述,希望引起相关研究人员的关注,并根据品种实际情况加以撰写,达到及早发现问题、规避风险、提高注册效率的目的。

1 基本要求

中药新药的注册申请分为申请临床试验(下称“申请临床”)和申请生产(包括新药证书,下同)两个阶段。药学方面在申请临床和申请生产时研究和评价的重点不同。申请临床时重点评价立题依据是否充分,剂型、制备工艺是否科学合理;申报生产时研究和评价的重点首先是生产工艺的合规性,其次是大生产工艺的可行性及质量可控性。重点是如何能够保证生产出与临床试验用样品质量一致的产品,即上市样品的质量如何与经过临床试验已证明安全有效的样品质量保持一致,并保持批间质量稳定。因此,基于这种认识,所研究和评价的重点应体现在综述资料中。综述应体现申报生产的基本理念和基本思想,不但要内容全面、重点突出、层次清晰、符合实际、分析评价准确,而且要体现品种特点和研究评价的重点。

2 主要内容

2.1 品种概况 明确注册申请的类别,是中药申请还是天然药物申请,是仅申请新药证书还是一并申请生产批文,同时应该明确临床试验时间。如本品为新的中药复方制剂,属于中药注册分类第 6.1 类,于 2006 年 3 月至 2010 年 5 月进行临床试验,现已完成临床试验,申请新药证书。

明确申请临床研究的受理号、申报单位。说明临床批件情况,包括临床批件号、批件时间及临床批件中有无药学遗留问题。简述针对批件中药学问题所进行的研究工作总结及评价,并在相应研究资料中体现。例如质量研究工作体现在申报资料 14 号——质量研究工作的试验资料及文献资料,研究结果体现在 15 号——药品标准草案及起草说明。简要说明临床试验期间进行的药学研究工作、结果及评价,明确拟定的功能主治、用法用量及规格。

2.2 处方及辅料 说明处方药味、剂量与批准临床时的一致性(不得变更)。明确毒性药材及研究报道有安全性担忧药味的用量及研究概况,说明其用量的安全性依据。明确辅料种类及用量,与批准临床时是否一致。若有改变,说明变更内容、原因及依据、明确变更时间(临床试验前还是完成临床试验后)。简述进行的研究工作、结果及评价,并评价辅料的变更对药物的吸收利用影响程度,简述依据。

2.3 生产工艺 简述申请临床、临床研究用样品及申报生产的制备工艺。说明与申请临床比较,临床试验用样品的制备工艺、申报生产工艺是否与之一致?若有改变,说明改变情况、时间、内容及理由,是否按法规要求^[1-3]提出了补充申请并获得批准。

分别简述申请临床中试研究、临床试验所用样品的生产和 3 批样品工艺验证研究情况及结果。包括生产时间、批号、生产规模,原料和辅料的投料量、主要工序的中间体得量和得率、成品理论量和实际得量、质量检测结果。明确所用饮片中含测指标的含量测定结果及在制剂中的转移率。

应说明临床试验用样品和工艺验证所用药材的前处理方法,饮片规格(可以是自制的工业饮片)等信息。说明生产所用设备名称、型号、生产能力以及生产规模与生产设备的匹配性等信息,并根据研究结果评价生产工艺的稳定性和可行性。

注意申报资料中还应提供批生产记录(包括申请临床样品和临床试验样品制备)的复印件和供现场检查用的生产工艺资料。这些资料均是“注册办法”附件 1 申报资料中未明确要求的内容,但对于评价生产工艺合规性、可行性非常重要。其中现场检查用生产工艺资料是药品批准前“三合一检查”生产现场动态检查的依据,故而需要在申报生产的同时一并提交。为方便现场检查用生产工艺资料的撰写,药审中心起草了“中药生产现场检查用生产工艺格式和内容撰写要求”放在药审中心网站“电子提交”的“模版下载”项下,可供参考。建议根据品种生产实际,主要是依据临床试验用样品的生产情况进行撰写、提交,并注意明确常规生产规模下的生产数据。

应特别注意生产工艺以下两方面的研究结果和评价。
①进行临床试验样品的制备工艺是否为经国家主管部门批准的工艺,即工艺的合规性。
②生产工艺的可行性。关注临床试验用样品的生产规模是否为大生产规模,是否能够代表上市生产规模;生产工艺验证资料能否说明工艺可行。

审评过程中发现,个别品种临床试验用样品的制备工艺与申请临床批准的工艺发生了较大变化,导致药用物质基础改变或明显改变,但并未依法^[1-3]提出补充申请获得批准,出现变更内容具有合理性但不合法的现象。其注册结果不言而喻,着实可惜。分析原因可能与申请人对法规的认识和把握存在偏差有关。

关于临床试验的制备工艺是否允许变更及相应要求,根据“管理办法”第五章第 29 条规定,临床试验用样品的制备工艺必须是经过药监部门批准的工艺,即临床前的制备工艺不能擅自变更,这是法规^[1]的要求。若需变更,按照“注册办法”附件 4 注册事项的第 7 项“改变影响药品质量的生产工艺”,通过申报补充申请获得批准。同时,为符合中药工艺研究的一般规律,根据“补充规定”第 20 条的规定,临床试验期间允许制剂工艺和规格变更,但需要根据制剂工艺调整后对其有效性和安全性是否存在影响,确定是否提出补充申请。工艺变更对物质基础及对药物吸收利用的影响及相

应要求,可参照“补充规定”第13条进行。同时,为便于研究、评估和申报,可参照《已上市中药变更研究技术指导原则(一)》的Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ类变更执行。根据法规^[3]理解,属于Ⅰ类变更的目前不需申报,属于Ⅱ,Ⅲ类变更的,如加水量、提取时间的变更等,需要提出补充申请,提供相应研究资料,不可擅自变更。因此工艺变更的合理性研究应是在合规性的前提下进行的。

关于生产工艺的可行性。根据“补充规定”第16条要求,进行临床试验所用样品一般应采用生产规模的样品,因此临床试验用样品的制备工艺一般应为大生产规模的工艺。只有这样,才能保证上市产品的质量与经过临床验证安全有效的样品质量保持一致。同时,临床试验用样品的生产情况也是撰写现场检查用生产工艺的依据,现场检查用生产工艺又是批准前现场动态检查的依据,因此对临床试验用样品生产工艺的总结和评价至关重要。

2.4 质量研究与质量标准

2.4.1 原料药、辅料的质量标准和来源 说明原料药、辅料法定标准的出处,明确药材基原和产地。简述原料药质量标准中已建立的质量控制项目及限度。无法定标准的药材或辅料,说明是否按法规申报并获得了国家有关部门的上市许可。处方中含有源于濒危野生动植物药材的,应说明药材是否有合法使用证明,说明如何保证资源可持续利用。明确药材(饮片)前处理的方法和条件,明确炮制规格。简述辅料及所用材料的处理方法和条件。

2.4.2 中间体质量标准 建立了中间体的质量标准者,应简述其主要检测项目和方法。注意中间体得量或得率等是否控制在一定范围,这有利于控制制剂质量的批间稳定性。

2.4.3 制剂质量标准 简述质量标准的主要内容,包括检测项目、方法及限度或幅度等。说明申请生产的质量标准与批准临床试验用的质量标准是否有改变,说明变更的内容及依据。应注意是否完成了临床批件要求的内容;是否对不同工艺路线的药味分别进行了定量控制方法研究,结果如何,是否列入了标准;是否对安全性、有效性指标建立了合理的控制方法,简述研究结果。明确临床试验用样品的含测数据及其他生产规模样品的含量测定结果,并根据临床试验用样品的实测值,拟定合理的含量限度或范围,并提供确定依据。含量限度或范围的制定可综合考虑在药材固定基原、产地情况下的含量波动、不同批次产品的含量波动、测定误差等因素。说明对照品的来源及纯度,非法定来源的对照品尚需简述结构确证的研究结果。评价拟定质量标准是否完善及对质量控制的意义。

2.5 检验报告 说明3批样品的批次、自检结果是否符合拟定的质量标准的规定,并评价拟定质量标准的可行性,注意自检样品的批次应与省所复核样品一致。

2.6 稳定性考察 简述进行的稳定性试验方法、条件及内

包装,明确考察批次、指标、时间和结果。明确拟上市用直接接触药品的包装材料和容器,说明包装材料的注册证及其质量标准。评价产品的稳定性并根据试验结果拟定产品有效期及贮藏条件。

2.7 说明书、包装、标签 简述说明书、包装、标签中药学方面【性状】、【规格】、【贮藏】、【包装】、【有效期】项的内容,并说明依据。

2.8 分析与评价 简述针对临床研究批件中有关问题所进行的研究工作及结果。说明临床试验用样品的制备工艺是否与批准临床时一致。对原料药、生产工艺(包括生产工艺验证、临床试验用样品的制备工艺、现场检查用生产工艺)、质量研究及质量标准、稳定性等研究结果进行简要总结。根据已有的研究结果及文献资料,结合拟定的功能主治等,分析药学研究之间及药学研究与药品安全性、有效性之间的相关性。评价大生产工艺的可行性、质量可控性及产品稳定性。必要时说明拟上市后计划进行的质量研究工作。

3 思考与建议

药学研究资料综述是申请人对药学研究工作的总结、分析与自我评价。通过撰写综述,梳理思路,起到查缺补漏,防范风险的作用。同时,该资料应充分体现不同品种的特点和研究评价的重点,体现申报生产的基本思想和制备工艺的合法性、可行性,保证药品的安全、有效及质量可控稳定,确保上市产品的质量与经临床验证安全有效的样品质量的一致性。总之,临床试验所用样品的制备工艺及质量是确定现场检查用生产工艺资料内容的依据,是评价工艺可行性的重点,也是评价工艺是否符合法规要求的关键。最后特别提醒申请生产时应同时提交临床试验样品批生产记录的复印件、工艺验证资料及现场检查用生产工艺资料。撰写综述时应遵循具体问题具体分析的原则,根据研究和生产实际进行撰写,保证资料准确全面、重点突出,以提高注册申请的质量和效率。

[参考文献]

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法(局令第28号)[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>, 2007-10-01.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法(主席令第45号)第29条[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0064/23396.html>, 2001-02-28.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 中药注册管理补充规定(国食药监注[2008]3号)[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0055/27432.html>, 2008-01-07.

[责任编辑 刘德文]