



ZHONGYAO XINYAO CHENGYAO XING
FENGXIAN GUANLI YANJIU

中药新药成药性 风险管理研究

■ 佟 笑 / 陈玉文 / 著



辽宁大学出版社
Liaoning University Press

ZHONGYAO XINYAO CHENGYAO XING
FENGXIAN GUANLI YANJIU

中药新药成药性 风险管理研究

■ 佟 笑 / 陈玉文 / 著



辽宁大学出版社
Liaoning University Press

图书在版编目 (CIP) 数据

中药新药成药性风险管理研究/佟笑, 陈玉文著

—沈阳: 辽宁大学出版社, 2019.4

ISBN 978-7-5610-9482-2

I. ①中… II. ①佟…②陈… III. ①中成药—风险管理—研究 IV. ①R286

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 273584 号

中药新药成药性风险管理研究

ZHONGYAO XINYAO CHENGYAO XING FENGXIAN GUANLI YANJIU

出版者: 辽宁大学出版社有限责任公司

(地址: 沈阳市皇姑区崇山中路 66 号 邮政编码: 110036)

印刷者: 沈阳海世达印务有限公司

发行者: 辽宁大学出版社有限责任公司

幅面尺寸: 170mm×240mm

印 张: 10.25

字 数: 146 千字

出版时间: 2019 年 4 月第 1 版

印刷时间: 2019 年 4 月第 1 次印刷

责任编辑: 窦重山

封面设计: 韩 实

责任校对: 齐 悦

书 号: ISBN 978-7-5610-9482-2

定 价: 38.00 元

联系电话: 024-86864613

邮购热线: 024-86830665

网 址: <http://press.lnu.edu.cn>

电子邮件: lnupress@vip.163.com

前 言

中药新药的研究与开发，面临巨大的成药性风险。如果能够对中药新药的研究与开发实施有效的风险管理，规避、减小和控制中药新药研发过程中面临的成药性风险，不仅可以减少在失败方案中的研发投入，显著降低研发成本，而且还可以提高新药研发的成功率，从而带来巨大的经济效益和社会效益。

从目前情况来看，致使中药新药注册申报不予批准的问题是多方面的，有的较为常见，有的比较少见。但无论是哪种问题，一旦出现都可能直接导致注册申报不成功。因此，中药新药的研究者们必须对研发过程中可能存在的风险进行识别和规避防范。

本书通过查阅大量的文献资料，对可能引起中药新药研发失败的风险因素进行了识别，并根据中药新药注册申报的基本程序和要求，将可能引起中药新药成药性风险发生的因素归纳为两类。一类是发生在中药新药临床前研究中的，导致中药新药申请临床试验不予批准的风险因素，这些因素主要包括：研发立项问题、组方合理性问题、适应证问题、非临床有效性问题、非临床安全性问题、工艺确定的合理性问题、质量标准与稳定性研究问题、研究资料规范性和真实性问题，以及药代动力学问题等；另一类是发生在中药新药临床研究中的，导致中药新药申报生产注册上

市不予批准的风险因素，这些因素主要包括：有效性问题、安全性问题、合法合规性问题、工艺或处方问题、研究资料规范性和真实性问题等。

本书采用层次分析法，根据中药新药的研发周期与进程，将影响中药新药研发的风险因素分成临床前研究和临床研究两个阶段，并分别进行了评估。本书通过构建结构模型、计算单排序、计算层次总排序和一致性检验等步骤，分别计算出两个阶段的一级风险因素和二级风险因素的指标权重，并对这些风险因素的权重数值进行了系统的比较与排序。

为减少中药新药研发风险的发生，提高中药新药注册申报的成功率，本书针对中药新药临床前研究和中药新药临床研究两个阶段，按照一级风险指标的排序顺序（二级风险指标对应识别顺序）分别对中药新药临床前研究中的九大方面、41个风险点，以及中药新药临床研究中的五大方面、18个风险点，有针对性地提出了相应的控制策略，以期为今后的中药新药研究工作者提供借鉴和参考。

目 录

第一章 绪论	1
1.1 研究背景	1
1.2 文献综述	2
1.3 研究目的与意义	9
1.4 创新点	10
1.5 研究方法	10
1.6 本书结构	12
第二章 概念界定与风险管理理论回顾	13
2.1 相关概念	13
2.2 风险的基本特征	16
2.3 项目风险管理相关理论回顾	18
第三章 中药新药的研发过程及其基本要求	23
3.1 中药新药研究与开发的基本程序	23
3.2 中药新药的注册管理概述	25
3.3 中药新药注册审批的基本程序	27
3.4 中药新药注册申请资料的基本要求	29
3.5 中药新药研究与开发的特点	29
第四章 我国中药新药注册申请与获批情况	31
4.1 2010—2015 年我国中药新药注册申请情况	31
4.2 2010—2015 年我国中药新药获批情况	35
4.3 2010—2015 年我国中药新药注册申请与获批情况分析	40

第五章 中药新药成药性风险识别	43
5.1 中药新药成药性风险的识别过程	43
5.2 中药新药临床前研究中的风险识别	44
5.3 中药新药临床研究中的风险识别	59
第六章 中药新药成药性风险评估	64
6.1 风险评估方法	64
6.2 中药新药临床前研究中的风险评估	65
6.3 中药新药临床研究中的风险评估	77
6.4 中药新药成药性风险评估小结	83
第七章 中药新药成药性风险控制	88
7.1 中药新药临床前研究中的风险控制	88
7.2 中药新药临床研究中的风险控制	111
第八章 结论	117
附录 I 中药新药的注册分类及说明	120
附录 II 中药、天然药物注册分类及申请资料要求	123
附录 III 中药新药研发过程中影响其成药性的风险因素问卷调查表 ..	135
参考文献	147
致 谢	156

第一章 绪 论

1.1 研究背景

中药产业作为中华民族最具特色的传统优势产业之一，其国际化问题一直以来都备受关注，2016 年出台的《中医药发展战略规划纲要（2016—2030 年）》和《中医药发展“十三五”规划》更是将推进中药国际化进程作为未来中医药事业发展的重中之重。多方位融入国际经济大循环、积极参与国际市场竞争、努力提升自身的国际竞争力是促进中药产业国际化发展的核心力量，也是努力实现中华民族伟大复兴的重要表现。技术创新是提升国际竞争力的关键要素，在知识经济时代，技术创新不仅可以创新企业的产品和服务，而且通过长期累积的知识资产也可以帮助企业有效克服国际市场进入壁垒；技术创新可以提升中药产业国际竞争力，有利于促进我国中药产业的国际化发展。

技术创新在中药产业最为直观的体现就是中药新药的研究与开发。众所周知，周期长、风险高、高投入与高效益并存是新药研发的重要特点。新药研发需要耗费巨大的人力、物力、财力，而且这些巨大的投入并不一定能够带来后期的巨大收益，这是全球新药研发都会面对的问题。自 2007 年版《药品注册管理办法》实施以来，我国中药新药研究发展迅速，逐渐成为新药研究领域的一项热门课题。虽然每年我国中药新药申请的品种数量不少，但真正能够进入临床试验的品种数量不足申请总数的三分之一，能够获批进

入生产领域的品种则更少。这意味着进行中药新药的研究与开发,存在着巨大的成药性风险,大部分品种将会被无情地淘汰。

目前,一些中药新药研发人员的研发风险管理意识明显不足,尚未对风险管理给予足够的重视。当研发风险来临时,不能及时地对风险做出合理的评估,提出应对策略,从而导致研发失败,进而给医药企业的经济和市场竞争力都造成重创。为降低中药新药研发风险,提高中药新药研发的成功率,医药企业应尽早建立起相应的风险管理与应对机制,对隐藏在研发过程中可能导致研发失败的风险因素进行全面、系统的识别与评估,并找出相应的规避和控制办法来应对这些风险因素。

本书就是在这样的背景下,展开对中药新药成药性风险控制策略的研究,旨在通过此研究为中药新药研发人员提供借鉴与参考。

1.2 文献综述

将风险管理理论与新药研发相结合是近些年医药科研人员、医药监督管理人员和医药高等院校师生共同关注的热点话题。围绕这一话题,一些专家和学者从各方面、各角度进行了不同层次的探讨,也形成了一定的研究成果。通过查阅近15年(2002—2016年)间所有公开发表的有关新药研发风险管理方面的研究成果发现,专门针对中药新药研发风险管理方面的研究论文较少。

1.2.1 新药研发风险管理国内研究综述

1.2.1.1 对新药研发可能存在的风险类型的研究

2006年,吴海霞、李野、赵双春根据“风险产生的原因”对新药R&D风险进行了分类,将研发环境、技术、管理、财务、生产、市场等风险作为

新药研发的六大风险。

2008 年,王朋、徐怀伏以“风险的来源”为依据,将新药上市前的风险划分为六大类。

2009 年,蔡宇从“创新药物的研发过程”的角度提出新药 R&D 项目中所面临的风险因素主要存在于决策、管理、技术、资金、市场、生产、法律和政策等方面。

2010 年,郭昆鹏、潘振、于培明对新药 R&D 风险进行了分类,认为新药研发风险分为资本和市场风险、政策风险、决策风险、管理风险、法律法规风险、研发技术风险和人力资源风险几大类。

1.2.1.2 新药研发风险管理模式的研究

2005 年,刁天喜、王松俊初步讨论了一些新药 R&D 项目筛选与立项的基本问题,并站在企业的视角提出了在此阶段中新药研发应遵循的基本原则。蔡宇、徐炎、杨燕霞探讨了将模糊综合评价模型运用于技术创新型风险管理领域的可能性。当项目的管理者做此类投资决策时,企业可以将模型评估结果综合起来,根据目的进行风险的控制与规避。于海、黄泰康、吴春福提出了通过加强对研发项目的管理手段来降低新药 R&D 风险,这些手段包括制备可操作性强的项目计划、建立有效的项目工作组织、确立详细明确的职责,并且在项目实施过程中要进行实时的、严密监控。

2006 年,金泉源基于一些项目管理及风险管理的基本理论,设计出了一套新的阶段管理模型并应用于新药 R&D 项目风险管理。同时,他还从技术、财务、管理、环境、生产和市场六个方面提出了相应的应对的策略和建议。张波、张国盛、沈洪明明确了研发项目中的风险来源和风险因素,并有针对性地提出了一些分析和风险规避建议。倪静云、卞鹰、壬一涛提出在中药新药的研发过程中应加强项目管理,并对其一些重点环节进行了深入的探讨与分析。

2007 年,刘兰茹、刘佳明针对新药研发中的风险因素,探讨了规避的措施和方法。张波分析了新药研发风险管理中的缺陷与弊端,提出了运用工

作分解结构并同时结合新药研发生命周期,可全面、完整地识别出新药研发中存在的风险。此外,他还提出了采用CPA对风险因素进行量化,并可以通过实证分析的方法对其进行验证。

2008年,柯丽芳、邓学芬、田兵权提出在项目管理过程中,企业应根据项目的特点并结合项目总体战略和风险本质,采取有效的风险控制措施,以确保研发项目的顺利实施。吴红雁、冯国忠提出基于风险管理的基本理论,对新药研发过程中可能存在的风险进行了全面分析,并从风险管理的四个步骤相应地提出了实施风险管理的具体措施。

2009年,李认书、朱永宏、孙鹤探讨了在新药研发风险项目中应用项目管理体制所具备的优势,提出了使用创新管理模式可有效提高并激发研发人员的研发能力。蔡雨阳、李际、任军针对研发基地建设薄弱、资金不足、成果转化难这三个常见的问题有针对性地提出了一些产业创新模式,有效促进了我国生物医药产业的快速发展。

2011年,石晓冬提出了对药品研发的整个过程,即对研发甄别和立项阶段、临床前研究阶段、临床研究阶段和提交申请阶段加以监控和规范,能大幅度降低研发成本、保证研发顺利高效地进行的观点,并针对四个阶段提出了具体的规范管理措施。张立国、毛军文、张永祥总结了前人的研究成果,将新药研发风险划分为系统风险和新药项目固有风险,并针对新药研发复杂性和系统性的特点提出了应对这两类风险的管理模式和手段。郑小虎建立了项目决策风险管理体系,以此降低了医药产业技术改造方面的风险。

2012年,蒋晓萌提出了将创新网络模式运用于新药研发活动中,以提升研发效率和医药研发企业效益的观点。翟静波、商洪才对药品研发领域中的适应性设计的应用现状进行了系统分析,提出了将此设计运用于现代中医药的研究可在一定程度上降低药物研发的风险的观点。曹湘博、郭喜红、曲佳艺分析了为生物医药企业特定技术创新项目提供专利分析跟踪服务为创新管理带来的意义,为生物医药专利的深化提供了参考。滕学厚提出将项目管理应用于中药新药研发中可提高收益、降低研发风险,并提出了创新管理

模式的具体实施方案以帮助研发人员树立正确的风险观,从而提高研发人员的研发能力。

2013年,李蔷薇在研发项目中使用项目管理体系,提升了CK所项目管理水平和研发成功率,同时提高了CK所的研发竞争力。王铮采用案例研究法列举了辉瑞制药亚太区的案例,提出了基于时间点和研发要素的研究方式,最终形成基于AHP的风险分析研究模式。

2015年,李章明、朱文良、刘兰茹等人通过采用文献综述法,分析和总结了药物研发周期的每个阶段中存在的风险因素,并提出建议构建一个药品研发多向风险管理机制,使新药研发周期达到良性循环,尽可能地降低研发企业承担的风险。与此同时,他们还主张在药品研发周期中使用合作多赢的风险管理战略理念,以求进一步提升研发风险管理的科学性。纪晓琳、陈玉文、逯茂洋总结了中药新药研发过程中存在的五大特有风险,提出对于研发过程中的风险应尽量尽早规避,同时提出风险分析和控制应贯穿于研发的主要环节甚至整个过程,并应及时、科学、有效地对风险进行应对、降低或转移。

1.2.1.3 风险评估方法和评价指标体系的研究

2008年,周硕、芮国忠通过对生物医药项目中的风险进行识别,总结了项目风险综合评价指标体系,梳理了风险评估中常用的数学、管理学、经济学的理论和方法,并对其应用和研究现状进行了研究与评价。周硕、徐琳、芮国忠建立了新药研发项目风险综合评价指标体系,对各指标间的相互关系进行了分析,为风险评价奠定了基础。

2010年,郭昆鹏结合现阶段药品研发发展的具体情况,以风险管理的基本理论为基础,提出了识别、评估与控制的程序和方法。

1.2.1.4 针对某一特定风险展开的研究

1.2.1.4.1 技术风险

2002年,沙明、王嘉亿、曹爱民探讨了HPLC指纹谱技术在中药材和

中药新药质量评价过程中的运用。

2005 年,黄正明指出中药新药的研究者们应重视长期毒性试验资料中存在的问题,这些问题会直接影响新药的注册审批。

2006 年,金泉源、连桂玉、黄泰康提出技术风险在新药的研究与开发中是不可避免的,并对其进行了分类分析,提出了相应的应对措施以加强对技术风险的控制。

2011 年,宁艳阳、李敏、薛薇等人对药物非临床研究阶段的风险构成进行了分析,提出了 6 种有效规避非临床研究风险的措施。

2014 年,为提高分析的准确性,张靖采用加权分析与主成分分析相结合的方法,对新药研发风险进行了量化。通过研究她发现,研发机构应着重考虑的高风险因素包括技术创新能力、药物筛选决策和技术服务平台。

2015 年,刘亚辉、陈玉文通过文献研究法,分析了细胞毒性筛选过程中存在的风险因素,并指出在新药研发过程中,风险管理应运用于细胞毒性筛选的任意环节,还可通过联合检测的方法建立体外分层系统毒性筛选平台以有效降低因细胞毒性问题导致的研发失败。李慧、黄哲针对体外遗传毒性试验风险,构建了一个风险评价故障树,并使用模糊群决策的分析评价模型,对体外遗传毒性试验中识别出来的风险点进行了权重分析及风险评估。王帅、刘强、任春婵等利用 FTA 对 LTT 的研究过程进行了初步分析,找出了 LTT 中存在的主要问题及关键风险点,并相应地提出了风险控制措施。

1.2.1.4.2 管理风险

2006 年,刘军、吴海霞从时间分配、资源分配、质量管理和管理技术等方面,提出了控制新药研发管理风险发生的对策。

2014 年,薛薇、董凡、李可欣基于我国实际情况,站在临床试验研究者的立场与角度,探索研究了适合我国的临床试验风险管理模式。

2015 年,汶柯、王瑾、白楠等人研究了国内外临床试验风险管理相关的法规与条例,提出了在新药临床试验中,使受试者风险最小化的管理

方法。

1.2.1.4.3 决策风险

2014 年,李可欣、夏姗姗对北京市中药研究所科研项目部主任战嘉怡进行了访问,并对访问结果进行了分析提出政策风险是影响中药新药研发的风险因素,因而应对其加以控制的观点。

1.2.1.4.4 新药研发外包风险

2007 年,黄立东从合作的建立、运营和终止三个贯穿生命周期的方面入手,识别和讨论了三个阶段的风险因素,并提出了规避措施。

2010 年,张翀、邱家学以 Bahli 理论为依托,分析了药物研发外包行为中的风险因素,从而丰富了药物研发风险管理的内容。王永宝、徐怀伏对新药研发外包生命周期中 5 个阶段的主要风险因素进行了识别,探讨了在新药研发业务外包的过程中将效益最大化的方法。

2015 年,佟笑、陈玉文针对新药研发外包的各阶段可能面对的风险因素进行了分析,提出了一系列控制研发外包风险发生的有效措施。

1.2.1.4.5 新药研发市场风险

2004 年,程艳、马爱霞提出医药研发企业应从自身实力出发,紧跟市场需求,保持畅通信息,有效激励研发人员和整合资金,努力提高新药生命周期。

中药新药研发的市场风险有其特殊属性。2011 年,陆晴晴、谢明对市场风险常用的识别方法进行了整合,指出可采用文献法和专家调查法对新药研发市场风险进行识别,并对其实施过程进行了介绍与分析。

2015 年,佟笑、陈玉文系统分析了新药研发过程中可能面对的市场风险及其发生的原因,并有针对性地提出了降低新药研发市场风险的应对措施。

1.2.1.4.6 其他研究成果

2008 年,张晓东、张磊、潘国风研究、整理了在新药审评过程中,中药、天然药物容易遇到的各类问题,同时还梳理了申请品种在研发立题方面

的常见问题。

2010年,宁可永研究分析了在新药研发过程中,如何对传统用药经验中所包含的安全性和有效性方面的宝贵信息加以充分利用。

2015年,王阶、郭丽丽提出用现代病证结合理论来为中药新药的研究与开发提供全方位指导,比如将此理论运用在防治冠心病的中药新药研发中。

综上所述,当前我国对新药研发风险管理的重视和采取的措施还远远不够,这种情况在中药新药的研究中表现得更为突出。

1.2.2 新药研发风险管理国外研究综述

美国学者威廉斯和汉斯在他们的著作《Risk Management and Insurance》中最早提出风险管理一词,他们认为,“风险管理是通过对风险的识别、衡量和控制,以最小的成本使风险所致损失达到最低程度的管理方法”。到了20世纪70年代,企业管理理论不断深入发展,随着人口、资源与环境间的矛盾不断加剧,风险管理理论的运用范围逐渐扩大。风险管理的思想逐步蔓延到金融、企业管理、环境、技术、公共健康和社会公平等领域。再后来,一些研究学者将风险管理理论广泛运用于软件的开发和一些科技含量比较高的项目,风险管理的理论得到了不断地发展与进步。

而将风险管理运用于医药研发中,相应的研究成果还较少。艾建华、肖飞、胡晋红详细介绍了美国FDA对医药行业中涉及风险管理的三种规范之一的产品上市前的风险评估规范。此规范对产品上市前安全性数据的产生、获取、分析及报告进行了讨论,阐明了风险评估的作用,提出了全面、准确地进行风险评估的方法,以及风险评估时应注意的特殊情况。Miller、Paul主张在对新药研发进行风险管理时,应该注重研发初期阶段的药物筛选,并提出用CTS(临床实验模拟)、OP(选择价格)、IA(投资评估)、TA(初始分析)、VOI(信息价值分析)等方法对原材料的特征进行识别,从而实现初选药物的全面风险评估,为确定新药研发项目是否可行提供依据。

Ilyin、Sergey E. I 认为对新药研发风险产生重大影响的是药物的不良反应, 并指出在对新药的适应性进行分析时, 运用 ADEM 分析法可以全面确认新药的不良反应, 从而达到降低新药研发风险的目的。Ruth Wellenreuther、Dietrich Keppler、Dominik Mumberg 等人主张通过合作创新促进药物发现, 他们以德国癌症研究中心和拜耳医药保健有限公司之间的合作——创新风险与奖金分享为案例, 探讨了合作创新促进药物发现, 以此降低研发失败的风险。

由上可见, 国外有关新药研发风险管理方面的研究成果也非常有限, 研究成果常常集中于新药研发过程中的某一重要环节, 缺少对新药研发整体过程进行风险管理的研究。

1.3 研究目的与意义

当前, 对中药新药风险管理方面的研究, 其内容主要涉及对新药研发可能存在的风险类型的研究、中药新药研发风险管理模式的研究、风险评估方法和评价指标体系的研究, 以及针对某一特定风险(如技术风险、新药市场风险、政策风险等)展开的研究。从研究成果来看, 目前针对中药新药研发风险管理方面的研究成果不仅数量少, 研究内容也不够系统, 相关的研究工作还处于理论性探讨阶段, 即使有些较为深入的研究, 其研究范围也相对片面, 没有对中药新药研究与开发的全过程实现有效的风险管理。

基于上述研究背景, 本书对中药新药成药性风险管理展开了系统、全面的研究, 力求通过此项研究找出导致中药新药研发失败的潜在技术性风险因素, 并有针对性地提出了一些风险控制措施, 以预防、规避风险的发生, 从而提高中药新药研发与注册申报的成功率。

中药新药的研究与开发具有周期长、高风险、高投入的特征, 研发失败会造成巨大的经济投入、时间投入和精力投入化为乌有。对中药新药的成药

性风险进行有效的规避与控制,有利于降低研发风险的发生,从而提高中药新药注册申报的成功率。

1.4 创新点

其一,本书对国家食品药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)公布的2010—2015年药品注册审批数据进行了实证分析,统计、分析了这6年间我国中药新药在注册类别和剂型方面的申报和审批情况。

其二,本书对中药新药整个研发过程展开了系统、全面的研究,采用文献研究法,并结合《药品注册管理办法》中对中药新药注册申报的基本要求,定性识别出了中药新药临床前研究阶段和临床研究阶段中导致中药新药研发失败的潜在技术性风险因素。

其三,本书采用调查研究法收集专家意见,通过层次分析法对导致中药新药研发失败的诸多风险因素进行了分析,定量计算出了临床前研究阶段的9大类41个子风险点,以及临床研究阶段的5大类18个子风险点所占的权重值,再根据权重大小有针对性地提出了相应的风险控制措施。

1.5 研究方法

1.5.1 实证研究

本书调取了国家食品药品监督管理局药品审评中心数据库资料,对药品审评中心在2010—2015年这6年间受理、批准的中药新药数据进行了实证分