

【专论】

医疗机构中药制剂转化为中药新药的思考

孙 昱¹, 文海若^{2*}, 汪 祺^{2*}

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

摘要: 在研究历年来对医疗机构中药制剂监管要求的基础上, 提炼出将医疗机构中药制剂转化为中药新药的现存问题, 并结合人用经验以及真实世界证据的应用, 对来源于医疗机构中药制剂转化为中药新药的有关问题进行思考, 建议减免药效学试验, 鼓励应用真实世界证据替代Ⅱ期临床试验, 视情况决定是否减免单次及重复给药毒性试验; 引导业界制定可量化的符合中药特点的诊断标准和疗效评价标准, 从而认可中药对症状的治疗优势; 推进真实世界证据的应用, 特别是针对儿童用药的开发难点进行应用设计, 为儿童用药的研发助力。

关键词: 医疗机构中药制剂; 人用经验; 真实世界证据; 儿童用药; 中药新药

中图分类号: R288.1, R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 10-1927-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.001

Considerations on converting traditional Chinese medicine preparations in medical institutions into new traditional Chinese medicines

SUN Yu¹, WEN Hairuo², WANG Qi²

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

2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

Abstract: On the basis of studying the regulatory requirements for traditional Chinese medicine preparations in medical institutions over the years, the existing problems of transforming traditional Chinese medicine preparations in medical institutions into new Chinese medicines have been refined. Combined with human experience and the application of real-world evidence, consider the relevant issues of the transformation of traditional Chinese medicine preparations from medical institutions into new Chinese medicines. It is recommended to reduce or exempt pharmacodynamic trials, encourage the use of real-world evidence instead of phase II clinical trials, and decide whether to reduce or exempt single and repeated dose toxicity tests as appropriate. Guide the industry to formulate quantifiable diagnostic criteria and efficacy evaluation criteria that meet the characteristics of traditional Chinese medicine, thereby recognizing the advantages of traditional Chinese medicine in treating symptoms. Promote the application of real-world evidence, especially the application design for the development of children's medicines, and help the development of children's medicines.

Key words: traditional Chinese medicine preparations in medical institutions; human experience; real-world evidence; medication for children; new traditional Chinese medicine

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》^[1]中指出“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”“支持鼓励儿童用中成

收稿日期: 2020-03-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81503347, 81503068)

第一作者: 孙 昱, 女, 博士, 研究方向为药品审评。E-mail: sunyu_amber@126.com

*通信作者: 文海若, 女, 博士, 副研究员, 研究方向为药理毒理。Tel: (010)67876252 E-mail: hairuowen@163.com

汪 祺, 女, 博士, 副研究员, 研究方向为中药毒理。Tel: (010)67395282 E-mail: sansan8251@sina.com

药创新研发”。医院制剂作为中药新药输出的重要源泉,具有丰富的人用经验,为了促进医疗机构中药制剂向中药新药转化,并鼓励儿童用医疗机构中药制剂的转化,对医疗机构中药制剂情况进行梳理,为建立符合中药特点的审评体系提供参考依据。

截至2012年12月31日,全国医疗机构制剂批准文号数达50 781个(中药制剂32 703个,占64.4%;化药制剂占35.6%)^[2]。各省市医疗机构制剂批准文号持有量不均衡,数量最多的4 274个,最少的61个。新型冠状病毒肺炎疫情发生以来(截至2020年3月11日),中国25个省份应急备案审批了新型冠状病毒病相关的医疗机构中药制剂品种共86个。此外,对新型冠状病毒肺炎相关的45个民族药制剂、55个方剂也进行了备案^[3]。医疗机构的中药制剂作为临床经验方与中药新药复方制剂之间的重要桥梁,拥有较为丰富的人用经验,较为规范的制剂配制工艺和质量控制标准,值得挖掘其成药价值,并加快转化为中药新药,从而进一步增加百姓用药的可及性。医院制剂的研发与应用为企业提供了新药苗圃,例如肝复乐胶囊、双丹明目胶囊^[4]均来源于医疗机构中药制剂。

1 医疗机构中药制剂管理历史与现行技术要求

1.1 医疗机构中药制剂管理历史

医疗机构的中药制剂的监管大致分为3个时期。

1.1.1 无特定的政府部门监管时期 1949—1978年,医疗机构的中药制剂实行粗放式管理,医院自行决定生产和使用。

1.1.2 国家卫生部监管时期 1978—1995年,实行备案管理;1995年发行了《中国医院制剂规范》^[5],1995—2000年,采取备案与审批相结合的管理模

式,即法定制剂(收录于《中国医院制剂规范》及省级制剂规程的品种)给予备案审批的优惠政策,首次申报的品种则实施批准文号管理。

1.1.3 国家药监局监管时期 2000年起由国家药品监督管理局进行监管。2001年发布《医疗机构制剂配制质量管理规范》(局令第27号)^[6],明确了医疗机构制剂的配制要求。2005年先后发布了《医疗机构制剂配制监督管理办法》(试行)(局令第18号)^[7]、《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)(局令第20号)^[8],对制剂品种进行整顿。2011年全国各省市开展医疗机构制剂批准文号再注册,8个主要省市一共注销18 804个品种^[9]。至此,现存的医疗机构中药制剂质量基本得到控制。2018年对医疗机构应用传统工艺配制的中药制剂实施备案管理^[10],鼓励了医疗机构中药制剂的研发。

1.2 医疗机构中药制剂现行技术要求

医疗机构中药制剂现行技术要求与以往的有关政策比较,主要存在2个方面不同。

1.2.1 允许申报的范围 通过将《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)(局令第20号)^[8]与《总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告》(2018年第19号)^[10]进行对比分析,得到应用人用经验不允许申报的类型及限定的申报范围的建议,见表1。

1.2.2 药效、毒理、临床的申报资料要求 通过将《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)(局令第20号)与《总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告》(2018年第19号)进行对比分析,得到应用人用经验在主要药效学试验、单次及重复给药毒性试验、临床研究方面的减免建议,见表2。

表1 医疗机构中药制剂允许申报的范围

Table 1 Scope of application for traditional Chinese medicine preparations in medical institutions

序号	项目	不允许申报的类型	限定的申报范围
1	《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)(局令第20号)	市场上已有供应的品种;中药注射剂;无中药、化学药组成的复方制剂等	
2	《总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告》(2018年第19号)	《医疗机构制剂注册管理办法(试行)》中规定的不得作为医疗机构制剂申报的情形;与市场上已有供应品种相同处方的不同剂型品种;中药配方颗粒	传统中药制剂包括:由中药饮片经粉碎或仅经水或油提取制成的固体(丸剂、散剂、丹剂、锭剂等)、半固体(膏滋、膏药等)和液体(汤剂等)传统剂型;由中药饮片经水提取制成的颗粒剂以及由中药饮片经粉碎后制成的胶囊剂;由中药饮片用传统方法提取制成的酒剂、酊剂
3	应用人用经验对中药新药申报资料进行减免的建议	综合以上2份文件的不允许申报类型进行考虑	使用与人用经验相同的工艺,且均为传统工艺(粉碎、水提、醇提,或其他传统提取方式、醇沉、挥发油提取)。除汤剂可制成颗粒剂外,剂型应当与既往临床应用一致

表2 医疗机构中药制剂药效、毒理、临床研究的申报资料要求

Table 2 Requirement of application data for pharmacodynamics, toxicology and clinical research of traditional Chinese medicine preparations in medical institutions

序号	项目	申报资料要求			申报资料减免条件
		主要药效学试验	急性毒性试验、长期毒性试验	临床研究	
1	《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)(局令第20号)	可按减免条件进行减免	可按减免条件减免。处方组成含有法定标准中标识有毒性及现代毒理学证明有毒性的药材;处方组成含有十八反、十九畏配伍禁忌;处方中的药味用量超过药品标准规定的,需提交急性和长期毒性试验资料	不少于60例;中药制剂的功能主治的表述必须使用中医学术语、中医病名。可按减免条件进行减免	根据中医药理论组方,利用传统工艺配制(即制剂配制过程没有使原组方中治疗疾病的物质基础发生变化的),且该处方在本医疗机构具有5年以上(含5年)使用历史的中药制剂,可免药效、毒理、临床试验
2	《总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告》(2018年第19号)	可按减免条件进行减免	处方中含法定标准中标识有“剧毒”“大毒”及现代毒理学证明有明确毒性的药味;处方组成含有十八反、十九畏配伍禁忌,需提交单次和重复给药毒性试验资料	不需要进行临床研究	处方在本医疗机构具有5年以上(含5年)使用历史的,可免药效、毒理试验
3	应用人用经验对中药新药申报资料进行减免的建议	可按减免条件进行减免	视情况而定	可应用真实世界证据,如比较研究(非对照)、观察性研究(队列研究、病例对照研究)、非系统的广义评价(包括数据库)等,如能说明剂量探索问题,可考虑减免II期临床研究	口服处方量、处方药味及药味用量比例、制备工艺、剂型、用法用量、适应症等面,需提供充分证据证明人用经验与拟申报新药的一致性。处方不含法定标准中标识有“剧毒”“大毒”,且处方组成不含有十八反、十九畏忌。药材均有法定标准

2 医院制剂研发及转化为新药的现存问题

2.1 基础研究水平参差不齐

不同时代的监管政策,对应的医院制剂的基础研究差别较大;不同省份备案管理尺度的把握,导致各省份之间的年备案数有一定差别;同省份不同医院的医院制剂发展规划和投入也很不一样:有的医院把医院制剂作为亮点和重点,进行科研课题申报,并愿意投入资金进行开发;有的医院新药转化能力强,或可能对医院制剂研发的重视程度不足^[11],不愿意投入经费与精力研究医院制剂。

2018年对传统工艺配制的中药制剂实施备案管理以来,各省备案数有一定差别,总的备案量不大,原因可能在于备案管理制度中要求处方在本医疗机构具有5年以上(含5年)使用历史,才可有条件地免药效、毒理资料。备案管理制度的效果需实施一定年限后才能充分体现。

根据以上情况进行分析,医疗机构中药制剂呈现出的基础研究数据中,实施备案管理之前的医疗机构中药制剂其药效、毒理、临床方面的数据相对

欠缺,可能有少量品种具有毒理研究数据;实施备案管理之后,临床部分可能有一部分研究数据,但药效、毒理资料较少。

2.2 存在销售困境,影响研发投入

影响医疗机构中药制剂投入研发的主要原因是存在销售困境。《药品政府定价办法》规定“零售价格由制造成本加不超过5%的利润构成”^[12];受医保政策影响大,医院制剂的开发投入和生产成本高,而医保价格不允许变动形成价格倒挂,造成停产品种越来越多的情况。新研发的医疗机构中药制剂大部分无法进入医保,有的省出台相应政策遴选出一些品种进入医保。

有的医院针对此情况进行成本核算后,决定将部分品种退出医保,这些退出医保的品种得以按市场价格定价销售,使医疗机构制剂的销售扭亏为盈。有的医院未采取有效措施,部分医保品种一直处于亏损状态。

另外,医疗机构中药制剂的科研课题申请比中药新药研发的课题申请困难,除了具有临床需求的

特色品种以外,很难获得课题支持。以上情形导致医疗机构中药制剂研发热情不高。

2.3 转化为新药的能力较弱

除个别医院有计划地将医院制剂转化为新药,大部分医院未将关注点放在医院制剂的新药转化方面^[13]。可能原因:(1)不了解中药新药申报的相关政策及技术要求,医院制剂的研究人员缺少开发中药新药的实践经验。医院制剂研发不等同于新药研发,但在实际理解上可能会以医疗机构中药制剂的申报要求来衡量中药新药的申报要求;对中药新药技术要求的认识还停留在处方药味过多、处方量过大、含毒性药材、方解不合理就不能获批的阶段。(2)医院制剂属性是国有资产的一部分,将医院制剂转化给不同所有制的企业,需要建立完善的制度避免国有资产流失。

2.4 开发医院制剂或将医院制剂转化为新药的难点

目前情况下来看,开发医院制剂或将医院制剂转化为新药存在以下8个方面的难点。

2.4.1 临床应用时处方药味变化较大 医疗机构中药制剂实施备案管理,大部分省级药监部门有相应的实施细则。北京市在备案的实际操作中要求临床处方70%药味不变,而临床应用中存在处方波动较大的情况。

2.4.2 日服生药量较大 临床方剂一般为日服200 g或以上,日服生药量较大。中成药颗粒剂载药量对应的日服生药量为50 g,片剂、胶囊剂载药量对应的日服生药量小于20 g。

2.4.3 处方药味数较多 大多数临床处方含10味以上药味,多的可达20味。

2.4.4 缺少法定药材标准或资源考虑不够 医院制剂处方中存在无法定标准的药材,或对药材资源缺乏质量与数量上的保障、资源可持续性也缺少考虑。

2.4.5 组方重复率大、专利申报难 医院制剂与已上市品种处方相似的多,不符合申报中药新药的要求。例如糖尿病、心血管领域已有大量中成药占领市场,再开发新药难度很大。

2.4.6 临床试验不规范 有相当一部分医院制剂未开展随机、双盲、对照的临床试验。

2.4.7 中药对症状的治疗优势难以体现 中药的临床优势是对症状的治疗,例如治疗头晕、失眠、腹胀、胸闷等。目前中药新药缺少对症状治疗的评价标准,中药对症状的治疗优势尚未得到认可。

2.4.8 儿童用医院制剂或儿童用药的研发难点 儿童用医院制剂或儿童用药的研发,主要是临床试验较难开展,在给儿童抽血检查、儿童用药依从性、患者招募、签署知情同意书等方面有很多困难,药效、毒理部分需用乳鼠进行实验、价格较高、技术要求较高。

3 鼓励医疗机构中药制剂转化为中药新药的建议

本次调研总结的开发医院制剂或将医院制剂转化为新药的难点,笔者提出以下4点建议。

3.1 分情况评估如何应用人用经验进行申报资料减免

来源于医疗机构制剂的品种,可考虑减免药效学资料。对于是否能减免Ⅱ期临床试验,建议具体品种具体分析。需要考虑所提供的临床数据(可考虑真实世界证据)是否能解决剂量探索的问题。对于是否减免单次及重复给药毒性实验可视具体情况而定。

3.2 真实世界证据的应用

对于真实世界证据研究,业界持观望态度。如有意推进应用真实世界证据进行申报,可考虑制定范围,鼓励符合条件的品种提供资料进行前期的沟通交流。应用真实世界证据进行申报的品种需满足的条件,建议包括:处方来源为医疗机构中药制剂在产品种,不含毒性药材及配伍禁忌,药材均有法定标准,制备工艺限于原粉入药、水提、醇提、醇沉、挥发油提取,适应症为中、低风险,并规定临床数据的年限及病例数,优先选择具有临床需求的特色品种(例如儿童用药),并在处方组成方面满足上市条件。

3.3 有的放矢地进行政策宣传和沟通交流

业界对于加强沟通交流的呼声很高,期望及时跟进注册申报政策,跟进新药研发技术要求。建议针对医疗机构中药制剂研发人员对中药新药的研发政策不了解的情况进行政策宣传,并将“如何应用真实世界证据进行申报以获得减免Ⅱ期临床试验”作为共同探讨的问题之一,推动医疗机构里的中药制剂转化为新药,并促进真实世界证据在医院制剂中的应用。

3.4 增强政策和技术支持

医院制剂转化给企业可能存在制度上的问题,如果符合政策要求,建议医院可考虑作为上市许可持有人,对新药进行委托生产、委托销售。医院制剂与已上市中药存在组方重复率大的情况,建议考虑引入已上市品种淘汰机制,对于中西药复方制剂、疗效不确切且存在安全问题的老品种、停产多

年的品种进行整顿。

认可中药对症状的治疗优势,为中药对症状的治疗建立评价标准。为解决证候类中药缺少诊断标准和疗效评价标准的问题,2019年中华中医药学会发布了《肾阳虚证诊断标准》^[14],肾阳虚证的疗效评价标准正在制定中。推进证候类中药新药的获批,或体现中药对症状的治疗优势,重点在于中药临床研究需有自己的特点,有可量化的诊断标准和疗效评价标准,能充分展现中医的临床价值。学界、业界正努力制定符合中药特点的诊断标准和疗效评价标准,相关的审评理念也需及时调整和跟进。

4 结语

医疗机构中药制剂发展至今,有较为丰富的人用经验,但存在非临床安全性数据及临床研究数据不完备的情况。来源于医疗机构中药制剂的中药新药,建议减免药效学试验,鼓励应用真实世界证据替代Ⅱ期临床试验,视情况决定是否减免单次及重复给药毒性试验。加强与医院制剂转化为新药的研究者之间的沟通,引导制定可量化的符合中药特点的诊断标准和疗效评价标准,从而认可中药对症状的治疗优势。推进真实世界证据的应用,特别是针对儿童用药的开发难点进行应用设计,为儿童用药的研发助力。

参考文献

- [1] 国务院. 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见 [EB/OL]. (2019-10-26) [2020-02-08]. http://www.xinhuanet.com/politics/2019-10/26/c_1125156368.htm.
- [2] 战嘉怡, 刘 春, 丁建华, 等. 全国医疗机构制剂注册管理现状研究 [J]. 中国药事, 2015, 29(6): 571-576.
- [3] 王胜鹏, 王 翀, 朱 炯. 公共卫生事件中医疗机构中药制剂应急管理探讨 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(8): 907-912.
- [4] 秦裕辉. 关于我省医院中药制剂研发的思考与建议 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(1): 2-8.
- [5] 中华人民共和国卫生部药政局. 中国医院制剂规范 [M]. 第2版. 北京: 中国医药科技出版社, 1995.
- [6] 国家药品监督管理局. «医疗机构制剂配制质量管理规范»(局令第27号) [EB/OL]. (2001-03-13) [2020-02-08]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300589.html>.
- [7] 国家药品监督管理局. «医疗机构制剂配制监督管理办法»(试行)(局令第18号) [EB/OL]. (2005-04-14) [2020-02-08]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300616.html>.
- [8] 国家药品监督管理局. «医疗机构制剂注册管理办法»(试行)(局令第20号) [EB/OL]. (2005-06-22) [2020-02-08]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300619.html>.
- [9] 王 阶, 乔夕瑶, 林 飞. 医疗机构中药制剂现状研究及发展对策 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4117-4121.
- [10] 国家药品监督管理局. 总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告(2018年第19号) [EB/OL]. (2018-02-12) [2020-02-08]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300506.html>.
- [11] 陈家润, 江映珠, 孟兰贞, 等. 广东省医疗机构中药制剂注册申报存在问题及对策 [J]. 中国药事, 2019, 33(10): 1097-1101.
- [12] 原国家计划委员会. 关于印发药品政府定价办法的通知 [EB/OL]. (2000-11-21) [2020-02-08]. http://zwgk.gd.gov.cn/006939828/201308/t20130830_399800.html.
- [13] 林贤珊, 施少斌. 广东省医院中药制剂现状及发展对策 [J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(14): 128-130.
- [14] 中华中医药学会. 关于中华中医药学会«肾阳虚证诊断标准»等5项拟发布团体标准项目公示的通知 [EB/OL]. (2019-10-15) [2020-02-08]. <http://www.cacm.org.cn/zhzyyxx/tzgg/201910/e524df8fd1f9486ab4d3f3f5ca07da32.shtml>.