

在药品监管新要求下医疗机构中药新药开发的思考

罗李娜, 陈更新* (广东省中医院, 广州 510120)

摘要 目的: 为推动医疗机构中药新药开发提供建议。方法: 对近年来国家出台的一系列中药新药相关措施及指导原则进行总结, 分析中药新药研发现状, 探讨当前存在的问题。结果: 医疗机构在中药新药开发中具有一定的优势, 但在临床价值评估、收集人用经验证据等方面较欠缺。结论: 应从完善临床疗效的指标评价体系、建立医疗机构中药制剂人用经验应用模式、有效利用真实世界证据、设计中药新药研发质量控制整体方法入手, 才能加快医疗机构推进中药新药开发, 促进中医药的创新发展。

关键词: 中药新药; 研究开发; 医疗机构; 中医药; 创新发展

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)03-0251-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.03.002

Considerations on Development of New Chinese Medicine Drug in Medical Institutions

Luo Lina, Chen Gengxin* (Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

Abstract Objective: To provide recommendations for promoting the development of new Chinese medicine drug in medical institutions. **Methods:** A series of related measures and guiding principles of new Chinese medicine drug issued by the government in recent years were summarized. The present situation of development of new Chinese medicine drug was analyzed, the existing problems were discussed. **Results:** Medical institutions have certain advantages in the development of new Chinese medicine drug, but lack the clinical value evaluation, collection of empirical evidence for human use. **Conclusion:** In order to accelerate the development of new Chinese medicine and promote the innovative development of new Chinese medicine drug in medical institutions, we should improve the clinical curative effect of index evaluation system, establish human experience application mode of Traditional Chinese medicine preparation in medical institutions, effectively use real-world evidence and design overall methods of quality control on the development of new Chinese medicine drug.

Keywords: Chinese medicine of new drug; research and development; medical institutions; Chinese medicine; innovation and development

近年来, 国家对中医药发展高度重视, 继《中华人民共和国中医药法》《中华人民共和国药品管理法》《关于促进中医药传承创新发展的意见》之

后, 国家出台一系列的措施及指导原则 (见表 1), 鼓励支持中医药事业的发展^[1-3]。2020 年 4 月由国家药品监督管理局组织起草的《中药注册管理专门

作者简介: 罗李娜 Tel: (020) 81887233-31011; E-mail: 190441107@qq.com

通信作者: 陈更新 Tel: (020) 81887233; E-mail: gxchen@gzucm.edu.cn

规定(征求意见稿)》向社会公开征求意见,以体现中医药特色,传承精华,守正创新^[4-5],推动中医药产业高质量的发展。

表1 2020-2021年中药新药研发相关指导原则

序号	发布时间	单位	名称
1	2020年1月	国家药品监督管理局	《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》
2	2020年3月	国家市场监督管理总局	《药品注册管理办法》
3	2020年9月	国家药品监督管理局	《中药注册分类及申报资料要求》
4	2020年10月	国家药品监督管理局药品审评中心	《中药新药药材质量控制研究技术指导原则(试行)》
5	2020年10月	国家药品监督管理局药品审评中心	《中药新药饮片炮制研究技术指导原则(试行)》
6	2020年10月	国家药品监督管理局药品审评中心	《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》
7	2020年11月	国家药品监督管理局药品审评中心	《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》
8	2020年11月	国家药品监督管理局药品审评中心	《中药均一化研究技术指导原则(试行)》
9	2020年11月	国家药品监督管理局药品审评中心	《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》
10	2020年12月	国家药品监督管理局药品审评中心	《中药生物效应检测研究技术指导原则(试行)》
11	2020年12月	国家药品监督管理局	《关于促进中药传承创新发展的实施意见》
12	2021年1月	国家药品监督管理局药品审评中心	《中药新药质量研究技术指导原则(试行)》
13	2021年8月	国家药品监督管理局药品审评中心	《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(试行)》

上述一系列措施在临床价值、注册分类、质量控制及人用经验等方面得到充分体现。《药品注册管理办法》要求坚持以临床价值为导向,为新药开发指明了方向。在药品注册分类方面,从起初的药品注册分类11类(2002版《药品注册管理办法》)至9类(2007版《药品注册管理办法》),再简化为最新的4类(2020版《药品注册管理办法》);由既往的按照化学属性进行分类,到现在的根据临床属性进行分类,注册分类更显科学合理,且中药复方制剂列于中药创新药二级分类项下的1.1类,中药君臣佐使的配伍优势得以重视。而对于药品的质量控制,《药品注册管理办法》引入了药品质量全生命周期管理的理念,要求从源头的药材到最终的产品质量传递过程,分步全程进行整体控制^[6]。另外,还提出要构建中医药理论、人用经验和临床试验“三结合”的审评证据体系,重视人用经验证据。如此这些,是我国中药新药研发与审评工作里程碑式的进展,为中药新药的开发提供了规范性的指导文件,并有助于加快中药新药的开发工作,使安全、有效的产品能够早日上市、造福百姓。

1 中药新药研发现状

医疗机构是中药新药开发、应用的摇篮,临床资源丰富,中药新药的项目多来源于名老中医经验方、医疗机构制剂等,拥有无可比拟的优势。自从国家大力推进中医药的发展,许多药企将目光投向医疗机构,近两年也出现了医疗机构、药企联合开发及转让中药新药科技成果的热潮,药企希望挖掘出安全、有效的临床经验方,特别是拥有足够人用经验可支持减免部分临床试验的品种,这在一定程度上能加快中药新药的开发。

从2012-2020年药品审评报告可以看出,通过上市许可的中药新药屈指可数(见图1)。中药新药研发的最终目标是应用转化成为上市药品,中药新药由于研发的周期长、经费投入大,从立项到成为上市药品,许多品种往往在中途失败。早期的医疗机构制剂工艺、质量标准粗糙,小试研究不适应药企放大生产,缺乏自主知识产权,医疗机构中药新药立项的品种与药企市场脱节。如此种种,都阻碍了中药新药开发的道路。

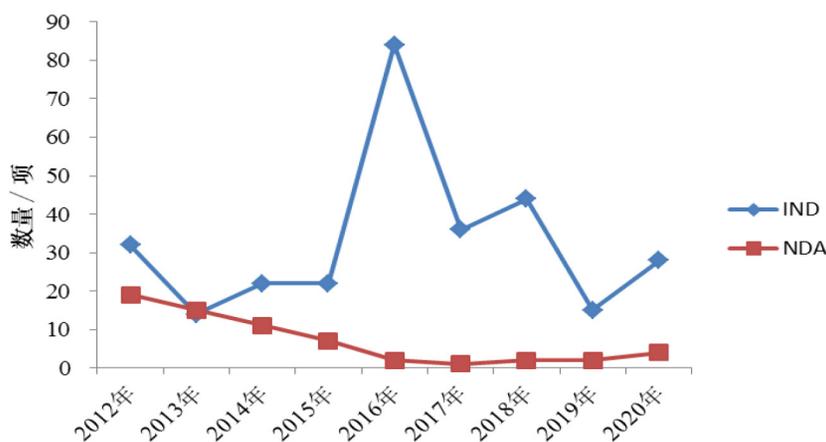


图1 2012-2020年中药新药通过批准的数量

2 中药新药研发存在的问题

国家对中药新药开发的配套措施、体系仍在持续完善中,截至目前,国家药品监督管理局药审中心为加快建立和完善符合中药特点的技术评价体系,起草制定了12个中药相关技术指导原则,其中已发布10个^[7]。内容围绕深化改革药品审评审批的制度^[8-9],以满足药品研发需求,鼓励创新的原则制订,循序渐进、环环相扣,为中药新药的研发提供了强有力的理论体系保障。在此基础上,医疗机构各中药新药研发团队、科研平台在中药新药的实践过程中应进一步深入摸索,直面当前中药新药开发中存在的相关问题。

2.1 临床价值难以评估

中药复方是中医药宝库中的精髓,选择临床价值高,且有显著优势的中药复方进行新药研发立项才具有广阔的市场前景。《药品注册管理办法》提出要坚持以临床价值为导向,重视临床价值的评估。但如何权衡临床试验的风险/获益情况,结合中医药理论、人用经验和临床试验,评估其临床价值,医疗机构尚缺乏相应的评估方法、体系,许多临床重点专科在开展中药复方临床试验时仍处于摸索阶段。

2.2 缺乏人用经验应用相关模式

按照《中药注册分类及申报资料要求》,人用经验作为药品注册申报资料的组成部分,在中医药理论、人用经验和临床试验“三结合”中药注册审评证据体系中,起到承前启后的作用,根据人用经验证据的充足程度,可以豁免药效学、II期临床试

验等,能有效缩短研发周期、降低开发成本。通过分析人用经验证据,有助于合理确定中药新药的临床定位、给药剂量和疗程等,降低中药新药研发的风险,且可为开展中药新药临床试验方案设计提供依据。但医疗机构如何应用人用经验证据,国内外尚无成熟的应用模式^[10-11]。

另外,真实世界研究作为人用经验资料收集的方法之一^[12],它具有独特的优势,我国临床医生诊治效率高,临床病例资源丰富,在短期内即可获得众多的临床研究样本。但真实世界研究在国内提出多年,仍处于探索阶段,医疗机构缺乏技术上的创新、数据质量上的把控以及制度上的完善。

2.3 缺乏质量控制整体设计模式

中药复方制剂多靶点、多组分起效,药学研究的难点和关键问题在于质量标准控制,一直以来是中药制剂专家研究探讨的重点内容^[13-14]。目前国家药品监督管理局药品审评中心发布了多个中药技术指导原则,也是首次针对中药新药饮片、质量标准和生物效应检测等研究制定的专门的指导原则^[15]。在此基础上,中药制剂研究者开始研究中药制剂形成过程中与质量有关的影响因素,对其加以控制,但研发往往局限于中药制剂所用中药饮片、质量标准的专属性研究,在研究开发的实践过程中,各指导原则之间如何融合,医疗机构缺乏整体的研究设计模式。

3 针对性建议

为了促进中药传承创新发展,更好地进行中药新药研发,《药品注册管理办法》提出要建立

和完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系,鼓励运用现代科学技术和传统研究方法研制中药^[16-17]。医疗机构各中药新药研发团队、中药创新企业和中医药各行业专家应联合起来,结合目前中药新药研发的实践情况,不断探索,加强中药新药的转化应用开发。针对当前存在的几个问题,提出以下建议:

3.1 完善中药复方临床疗效的指标评价体系

目前,医疗机构中药复方临床疗效评价的指标体系不全面、不完善,在临床应用时遵从中医理论,辨证施治;中药复方与化药、生物药相比,作用机制、靶点等不同,采用对化药或生物药来讲优势明显的指标体系去套用评价中药复方,很难彰显出中药复方的特色优势。因此仅仅按化学药临床疗效评价指标体系,难以评估中药复方的临床价值,无法找出中药复方相较于化药或生物药的优势。建立和完善适合中药的评价体系是临床评价中药疗效的关键技术问题,也是中药新药研发及转化的必要性之所在。故医疗机构完善针对中药复方的评价指标体系尤为重要,这是提高中药复方药物临床价值、避免盲目立项的基础问题。

3.2 建立医疗机构中药制剂人用经验应用的模式

人用经验证据是落实“三结合”中药注册审评证据体系的关键之处,而人用经验证据的质量取决于人用经验数据的质量,需要对人用经验的数据资料进行收集、整理并统计分析,总结形成人用经验证据。目前,临床经验方、名老中医方、医疗机构中药制剂这几种来源的中药新药均具有临床使用历史,其中医疗机构中药制剂在处方组成、制剂工艺、质量标准、用法用量、功能主治等方面是明确和固定的,可在本医疗机构或医联体、医疗集团联盟调剂使用,具有应用范围广、临床使用规范、数据资料易收集等优点。

因此对于人用经验证据,建议从医疗机构中药制剂人用经验证据入手,一方面需加强临床医生培训以及监管,包括电子病历系统的规范填写、熟练掌握医院各专科的中药制剂等;另一方面,对于有中药新药研发前景的中药制剂品种,医院可立项相关课题,对中药制剂进行临床疗效评价、合并用药、不良反应监测等系统科学的评价,在此基础上,医疗机构可成立大数据或方法学分析科研团队或者外聘数据分析公司,进行人用经验数据分析,从而获

取人用经验证据。建立医疗机构中药制剂人用经验应用的模式,为临床经验方、名老中医方人用经验应用的模式作参考。

3.3 健全真实世界研究的制度、方法、评价体系以及技术创新

真实世界研究是在临床实践的过程中进行的研究,临床与研究合二为一,是最接近临床真实医疗环境下的研究,但真实世界研究的记录要求与临床医疗记录不同,需要更严谨完整。目前,我国临床医生每日接诊患者多,工作量大,若要在开展临床工作的同时真实世界研究,又不过多增加临床医生的工作负担,则需减少临床医生采集患者数据的时间投入,提高医生的工作效率。这就要依托现代信息创新技术、人工智能等,辅助进行临床病例资料的录音、录像收集,同时对医疗机构的临床电子病历系统进行信息化升级,便于后续进行随访、调取和整理等。近两年,已有药企、互联网医疗健康服务机构尝试积极推进数字化的应用,以实现更高效的医疗工作模式,利用各自的优势,探索通过技术手段,从多个角度助力临床医生提升诊疗质量。可通过建立各病种在线病例管理平台,并出台一定的激励措施,如根据纳入病例数量多少、病史填写规范程度等开发平台使用权限,吸引不同医疗机构、科研机构之间数据共享,将医疗机构科研平台与健康医疗大数据平台进行整合对接,克服数据的不完整性和不可共享性。

另外,由于医疗机构中药制剂注册获批前,具有5年以上使用历史免临床或临床试验仅需做60例病例等特定条件,各省市可推广建立医疗机构中药制剂规范化再评价中心,对名老中医方、医疗机构中药制剂等临床疗效明确、产权清晰且具有中药新药开发潜力的品种进行再评价,结合医疗机构门诊、住院使用情况,对病例系统的数据筛选、导出,建立信息化的数据库,从而对真实世界研究起到一定的辅助作用。

3.4 打造质量控制整体设计方法

中药制剂质量研究应遵循中医药理论指导,重视中药制剂的整体研究设计、制剂生产过程控制。指导原则指出要探索研究中药生物效应检测方法,来完善中药质量的控制体系,且要反映药物的有效性、安全性。这就需要基于中药新药研究设计,采用多学科交叉融合进行研究工作,加强对源头药材、

饮片炮制加工以及中间体质量标准的研究,并与临床安全、有效性相关联,以反映中药制剂生产过程中药用物质从源头到制剂的传递过程,打造中药制剂质量整体控制体系,提高中药新药质量。

中药新药研发一直以来尚未有现成的研发模式可供参考,经过长期的摸索,符合中药本身特点的相关举措及指导原则陆续出台,且处于持续不断完善中。在当前新形势下,医疗机构中药新药研发的各个学科、平台应把握中医药的发展机遇,严控研发风险、降低研发成本、缩短研发周期,有效进行中药新药的研发,促进中医药开拓创新发展。

参考文献:

- [1] 宋晓庆,熊季霞,姚育楠.基于政策工具的我国中医药政策研究[J].医学与社会,2019,2(11):4-8.
- [2] 唐旭东.以坚实有力的中西医结合举措推动中医药传承创新互动发展[J].中国中西医结合杂志,2021,41(3):300-301.
- [3] 陈力.习近平中医药相关论述的辩证法研究[D].广州:广州中医药大学,2020.
- [4] 刘昌孝.传承精华 守正创新[J].中草药,2020,51(1):2-3.
- [5] 李剑,张晓红.从“中西医并用”到“传承精华、守正创新”——中国共产党发展中医药道路的百年探索[J].南京中医药大学学报(社会科学版),2021,22(2):87-95.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心.中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)[S].2020.
- [7] 陆悦.药审中心致力构建权威公开审评标准体系[N].中国医药报,2021-01-25(001).
- [8] 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的实施意见[N].江西日报,2019-02-11(008).
- [9] 深化审评审批制度改革 鼓励药品医疗器械创新[J].中国食品药品监管,2017(10):20-21.
- [10] 孙昱,孙国祥,李焕德.人用经验在中药新药申报中的应用研究与中药新药申报的拓展思考[J].中南药学,2020,18(12):1941-1944.
- [11] 杨忠奇,汤慧敏,唐雅琴,等.试论真实世界研究与人用经验在中药新药研发中的应用[J].中国中药杂志,2021,46(22):5987-5991.
- [12] Brown JP, Douglas IJ, Hanif S, et al. Measuring the Effectiveness of Real-World Evidence to Ensure Appropriate Impact[J]. Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2021, 24(9): 1241-1244.
- [13] 马双成,王翀,朱炯,等.中成药的整体质量状况及有关问题分析[J].中国药学杂志,2019,54(17):1369-1373.
- [14] 陈士林,刘昌孝,张铁军,等.基于中药质量标志物和传统用法的中药饮片标准汤剂传承发展研究思路与建议[J].中草药,2019,50(19):4519-4528.
- [15] 阳长明,陈霞,赵巍,等.基于源头控制的中药制剂质量研究[J].中草药,2021,52(2):321-326.
- [16] 徐非.深刻理解新《药品管理法》的精髓要义[J].中国食品药品监管,2019(10):4-19.
- [17] 曹梦蝶,吴锐.四川省中成药制造业发展现状及对策探讨[J].亚太传统医药,2018,14(12):3-6.

(收稿日期 2021年9月13日 编辑 肖妍)