

医疗机构基于“三结合”中药新药研发及管理体的构建

路遥¹, 申琳², 鲁雨菽¹, 刘殿娜¹, 王乐¹, 陈旭^{3*} (1. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078; 2. 北京市药品监督管理局, 北京 100053; 3. 清华大学, 北京 100084)

摘要 目的: 在中药审评审批制度改革的政策背景下, 围绕医疗机构, 探索中医药理论、人用经验和临床试验相结合(简称“三结合”)的审评证据体系落地举措, 为医疗机构中药制剂及中药新药研发提供参考。方法: 根据“三结合”审评证据体系下中药新药研发的相关要求, 从机构层面加强人用经验研究相关配套建设, 从管理层面搭建中药研发、成果转化服务平台, 从临床层面规范开展人用经验研究, 构建医疗机构中药新药研发及管理体系。结果: 医疗机构中药新药研发及管理体的构建, 有助于将临床诊疗数据转变为支持中药新药注册的人用经验证据, 通过提高中药研发水平促进中药新药转化。结论: 在医疗机构构建基于“三结合”的中药新药研发及管理体系, 是“三结合”审评证据体系落地、政策引导研发实践的路径之一。

关键词: “三结合”审评证据体系; 人用经验; 医疗机构; 中药新药研发; 中药新药转化; 医疗机构中药制剂

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)02-0147-005

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.02.004

The System Construction of Research and Development and Management of TCM New Drug in Medical Institutions Based on the “Three Combination” Review Evidence

Lu Yao¹, Shen Lin², Lu Yuqiao¹, Liu Dianna¹, Wang Le¹, Chen Xu^{3*} (1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 2. Beijing Municipal Medical Products Administration, Beijing 100053, China; 3. Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract Objective: Under the policy background of the reform of the traditional Chinese medicine (TCM) review and approval system, the implementation measures of the review evidence system combining TCM theory, human use experience and clinical trials (referred to as the "three combinations") are explored centering on medical institutions, to provide references for the research and development (R&D) of TCM preparations and new drugs in medical institutions. **Methods:** According to the relevant requirements of the R&D of TCM new drugs under the "three combinations" review evidence system, the construction of supporting facilities related to human use experience research at the level of medical institutions was strengthened, the service platform of R&D

基金项目: 2021 年度国家药品监督管理局委托研究课题(基于临床经验方-医疗机构制剂-中药新药研发模式的策略研究)

作者简介: 路遥 Tel: (010) 87689782; E-mail: dfluyao@126.com

通信作者: 陈旭 Tel: (010) 88330978; E-mail: doudouchen@163.com

of TCM and achievement transformation was built at the management level, and human use experience research at the clinical level was standardized, to build a R&D and management system for TCM new drugs in medical institutions. **Results:** The construction of R&D of TCM new drugs and management system in medical institutions is helpful to transform clinical diagnosis and treatment data into empirical evidence supporting the registration of TCM new drug, and promote the transformation of TCM new drug by improving the level of R&D of TCM new drug. **Conclusion:** The establishment of R&D of TCM new drugs and management system based on "three combinations" in medical institutions is one of the ways to land the evidence system of "three combinations" review and guide the research and development practice.

Keywords: "three combination" review evidence system; human use experience; medical institutions; research and development (R&D) of traditional Chinese medicine (TCM) new drug; transformation of TCM new drug; TCM preparations in medical institutions

为促进中医药传承创新发展,2019年10月,中共中央国务院发布的《关于促进中医药传承创新发展的意见》^[1]中首次提出“加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合(以下简称“三结合”)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”的战略部署。国家药品监督管理局(以下简称国家药监局)也在2020年《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》^[2]中要求进一步重视人用经验对中药安全性、有效性的支持作用,按照中药特点、研发规律和实际,构建“三结合”审评证据体系,并对2008年《中药注册管理补充规定》进一步修订完善^[3],于2023年2月研究出台《中药注册管理专门规定》,明确了中药注册分类与上市审批、人用经验证据的合理应用等内容^[4],为“三结合”审评证据体系下的中药新药研发提供了遵循。

“三结合”审评证据体系的构建,通过中医药理论的传承创新为中药新药研发提供源头活水,通过规范收集整理人用经验提高研发效率,通过临床试验精准设计实现中药新药转化^[5],必须落到实处才能切实发挥其促进中药新药研发及转化的作用。

医疗机构具有丰富的中医临床实践、多学科专业队伍、大量临床经验方及医疗机构中药制剂,能够总结出大量的中药人用经验,形成具有原创优势的中药科技资源,在基于“三结合”的中药新药研发工作中发挥更大作用。根据中药审评审批改革背景下中药新药研发的相关要求^[4,6-7],在医疗机构构建基于“三结合”的中药新药研发及管理体系,是政策引导研发实践、促进中药新药研发及转

化的重要路径之一^[5]。北京中医药大学东方医院进行了中药研发及转化的相关实践。本文从机构、管理、临床3个层面阐释基于“三结合”中药新药研发及管理体的构建,以期为医疗机构在新形势下开展医疗机构中药制剂及中药新药的研发工作提供参考。

1 机构层面——加强人用经验研究相关配套建设

《中药注册管理专门规定》强调中药新药研发应当传承与创新并重。为切实做好“三结合”审评证据体系背景下中药新药临床研究工作,医疗机构不仅要从制度层面保障人用经验数据合规,建设人才梯队保障人用经验研究实施,还要改善临床诊疗条件、引入现代化技术高效收集人用经验,才能符合国家药监局“推动开展临床试验规范性研究能力与体系建设,促进中药临床研究质量整体提升”^[2]的要求。

1.1 畅通研发路径,保证人用经验研究合规

为在临床实践中规范开展人用经验研究、合法获取研究数据并保障数据安全,医疗机构有必要根据人用经验研究的特殊性制定专门的管理制度。具体包括人用经验研究管理制度,例如申请立项、科学性审查、数据采集及数据安全保护措施等,明确人用经验研究的伦理审批事项,并关注人用经验研究质量,畅通人用经验研发路径,同时满足人用经验资料真实、可溯源的要求。

1.2 完善信息系统,提高人用经验数据质量

为在临床实践中优质高效地采集中医临床诊疗数据,医疗机构有必要以疾病编码、中医药核心指标集(Core Outcome Set of Traditional Chinese

Medicine, COS-TCM)等标准规范体系为支撑,高度集成现有的医疗系统,例如Hospital Information System, HIS; Laboratory Information Management System, LIS; Picture Archive and Communication System, PACS等和专业科室仪器设备,逐步构建智能化、结构化、专科化的医疗信息系统^[8-9]。通过对接智能监测、中医四诊仪等设备,搭建远程智能临床试验(Decentralized & Digitalized Clinical Trials, DCT)平台,打破时间和空间壁垒,有助于实现以患者为中心的中药临床研究,高质量地将诊疗数据转化为中药人用经验数据。

1.3 加强基础建设,畅通人用经验数据来源

为更好地将名老中医的临床用药经验研发为中药新药,医疗机构有必要设立名老中医传承工作室,挖掘学术思想、梳理实践经验、筛选优势病种,总结名老中医在长期临床实践中积累的诊疗规律和用药经验。通过开设专科、专病门诊及研究型病房,以收集人用经验为目标开展个体诊疗及临床研究,建立单病种临床诊疗资源数据库,畅通中医药理论支持证据及人用经验数据来源,亦可辅助人工智能技术快速总结人用经验。

1.4 发挥学科优势,组建中药合作研发团队

为充分利用临床诊疗资源、提高中药研发效率,医疗机构有必要组建一支多学科融合、专业化的中药合作研发团队。发挥临床中药师甄别基原、固定品种,制剂研发人员确定工艺、选择剂型,药物临床试验(Good Clinical Practice, GCP)中心人员协助临床研究设计等方面的优势,在中药研发早期阶段辅助临床中医师在临床实践中规范收集人用经验、实时监测不良反应,不断验证优化中药处方。

2 管理层面——搭建中药研发、成果转化服务平台

为了更专业地服务临床中医师在临床实践中规范开展人用经验研究,根据《北京市人民政府关于进一步促进科技成果转化和产业化的指导意见》^[10]中“培育专业的成果转化服务机构、鼓励建立健全专业的服务标准体系”的要求,医疗机构设置转化医学中心(以下简称“转化中心”)具体负责中药研发技术服务及成果转化管理工作。转化中心人员不仅要熟悉政策法规及专业技术要求、掌握与本专业领域相关的适用技术信息,还要与其他部门通力

协作,指导临床中医师产出具有原创优势的科技成果,更要具备与所从事技术转移服务相关的专业技能,成为临床中医师和中药研发企业之间沟通的桥梁。

2.1 培养中医师中药研发思维

转化中心通过定期组织关于中药研发、成果转化以及知识产权保护等方面的培训,通过协助分析临床需求、结合中医优势病种、拟定中药研发的临床定位,指导临床中医师如何在临床实践中规范收集个体病例的诊疗数据,培养其基于“三结合”的中药新药研发思维。

2.2 制定个体化中药研发策略

对于已积累一定人用经验资料的临床经验方,转化中心可以协助临床中医师整理总结人用经验、预估临床价值,根据所总结的规律性认识,初步确定药味剂量及使用方法,并制定有针对性的研发策略,例如是否先开发为医疗机构制剂品种,联合临床试验机构相关人员指导临床研究顶层设计,同时着手知识产权布局。

2.3 进行成药性及产业化评估

在临床经验方不断验证优化、确定药味剂量后,转化中心可以联合临床中药师及制剂研发人员确定工艺、剂型,进行成药性和产业化评估^[11-12],固定形成中药复方制剂,并根据人用经验对临床问题的支持程度制定下一步临床研究计划,协助先行开发为医疗机构中药制剂的品种备案/注册。

2.4 协助中药新药成果转化

转化中心在中药新药转化过程中,除承担洽谈、定价、签订许可/转让协议等技术经纪工作外,还可以参与中药研发企业与药品审评部门关于人用经验研究的沟通交流、协助中药研发企业多方争取研发经费支持,协助临床中医师深度挖掘人用经验用于支持中药品种上市后的二次开发。

3 临床层面——规范开展人用经验研究

《中药注册管理专门规定》强调中药新药研发应当坚持以临床价值为导向、中医药理论为指导,鼓励在中医临床实践过程中开展高质量的人用经验研究,明确中药临床定位和临床价值,基于科学方法不断分析总结,获得支持注册的充分证据^[4]。临床中医师应具备中药研发思维,注重并规范开展临床实践,在总结个体用药经验的基础上,逐步明确功能主治、适用人群、给药方案和临床获益等临床

问题,形成固定处方,并通过临床科研的方法不断验证优化,研制成适合群体用药的中药新药^[13-14]。

3.1 拟定中药研发定位,收集临床诊疗数据

临床中医师不仅要熟悉疾病进展及治疗现状,更要善于在临床实践中发现尚未满足的临床需求,拟定与临床需求相匹配的中药研发定位。在中医药理论指导下在临床实践中合理组方,拟定功能、主治病证、适用人群、剂量、疗程、疗效特点和服药宜忌^[4],以中药研发为目标,全流程、多时点地收集诊疗数据。

3.2 总结临床诊疗规律,形成中药原创思维

临床中医师通过总结在临床实践中观察的关于疾病进展、证候转化、症状变化及药后反应等规律,形成独特的中药原创思维,不仅有助于推动中医药理论的创新,也能够为中药新药研制提供中医药理论的支持证据,逐渐确定治则治法及药味剂量,形成临床经验方^[5,14-15]。

3.3 不断验证临床疗效,固定中药复方制剂

“三结合”中的人用经验要经历临床经验方的形成和进一步梳理临床问题并进行一定程度验证两个阶段^[13]。通过专病专方的广泛使用、探索采用临床科研的方法对临床经验方的疗效作进一步验证评估,才能对方药所能解决的临床问题逐渐清晰,完成成药性及产业化评估后固定形成中药复方制剂。在此阶段也可以先行开发为医疗机构中药制剂。

3.4 分析总结人用经验,获得支持注册证据

将临床经验方固定之前的人用经验用于展现处方演变的清晰脉络,有助于从临床实践出发,准确地理解方解,逐步明确临床定位。将回顾性总结及前瞻性研究有机结合,对数据进行合理、充分地分析并给予正确的结果解释,可作为支持中药注册申请的人用经验证据^[4]。

4 结语

中药审评审批制度的改革是医疗机构提高自身核心竞争力的重要机遇,同时也对医疗机构的科技创新能力提出了更高要求。以政策引导研发实践、在医疗机构构建基于“三结合”的中药研发及管理体系,不仅有助于打造中医特色鲜明的专病专科、名老中医经验传承工作室,推动中医药理论体系的持续进步,更有助于促进“三结合”的中药研发及转化、全面提升科技创新及服务能力,进而推动中医药产业的高质量发展。

参考文献:

- [1] 新华社. 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) [2023-08-29]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5449644.htm.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见[EB/OL]. (2020-12-25) [2023-08-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwl/gzwljyp/20201225163906151.html>.
- [3] 国家药品监督管理局. 《中药注册管理专门规定》政策解读 [EB/OL]. (2023-02-10) [2023-08-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/zhcjd/zhcjdy/20230210173935194.html>.
- [4] 国家药品监督管理局. 中药注册管理专门规定[EB/OL]. (2023-02-10) [2023-08-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20230210173401120.html>.
- [5] 路遥, 王海南. 浅析“三结合”审评证据体系对中药新药转化的作用[J]. 生物医学转化, 2022, 3(3): 12-14, 30.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则(试行)[EB/OL]. (2022-04-29) [2023-08-29]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1682a8d37494732f7f441dd11f5af6>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则(试行)[EB/OL]. (2022-04-29) [2023-8-29]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1682a8d37494732f7f441dd11f5af6>.
- [8] 路遥, 申琳, 鲁雨菡, 等. 医疗机构制剂向中药创新药转化过程中临床关键问题思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(6): 231-236.
- [9] 曾宪涛, 朱风雷, 任学群, 等. 基于临床科研一体化技术的临床研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(10): 1156-1161.
- [10] 北京市人民政府. 北京市人民政府关于进一步促进科技成果转化和产业化的指导意见[EB/OL]. (2011-04-26) [2023-08-29]. http://kw.beijing.gov.cn/art/2011/3/15/art_2962_16140.html.
- [11] 林志健, 王海南. “三结合”注册审评审批证据体系下临床中药师在新药研发中的机遇与挑战[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(9): 832-835.
- [12] 刘敏, 田佳懿, 年宏蕾, 等. 某医疗机构中药制剂质量

- 标准存在的问题及修正对策[J]. 中国药事, 2021, 35(9): 1060-1065.
- [13] 王海南, 于江泳, 蔡毅, 等. 刍议对“三结合”中人用经验的认识与思考[C]//2022国家中药科学监管大会论文集[C]. 北京, 2022: 46-49.
- [14] 朱雪琦, 程金莲, 李博, 等. 中药医疗机构在人用经验规范收集整理方面的探索实践与展望[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(16): 1571-1573.
- [15] 杨梅, 赵翡翠. 基于数据挖掘的含附子中成药组方规律分析[J]. 中国药事, 2022, 36(2): 217-224.

(收稿日期 2023年5月15日 编辑 李亚徽)