

[中药监管科学]

注册视角下医疗机构中药制剂向新药转化的难点与建议

黄晓静^{1,2}, 朱 馨¹, 高 静^{1*}

(1. 上海药品审评核查中心, 上海 201203; 2. 上海市食品药品检验研究院, 上海 201203)

摘要: **目的** 探究医疗机构中药制剂向新药转化过程中的关键难点, 为提高转化效率提供可行性建议。**方法** 基于上海市历年医疗机构制剂注册与备案资料, 系统梳理医疗机构中药制剂向新药转化过程中的药学研究及临床评价难点, 并从申请人及申报政策角度提出几点建议。**结果** 医疗机构中药制剂虽具有明确的临床疗效, 但因其许可使用范围局限, 相较新药注册申报的研究要求低, 且在新药转化申报过程中存在研究资料变更等问题, 可能影响既往临床用药的一致性。**结论** 为提高医疗机构中药制剂向新药的转化效率, 应从源头筛选具有高临床价值品种进行开发设计, 避免开发过程的反复回溯更正, 推进中药临床诊断和疗效评价体系的标准化建设, 结合临床实践经验, 为中药研发提供科学依据, 提升研发效率。

关键词: 医疗机构中药制剂; 新药; 注册; 临床; 人用经验

中图分类号: R288

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)05-1769-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.05.059

医疗机构制剂是指医疗机构根据本单位临床需要, 经批准而配制、自用的固定处方制剂, 须经所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准后方可配制^[1]。医疗机构制剂在疗效方面具有独特优势。一线临床经验丰富的中医师基于古方记载和临床观察, 开具了众多针对性强、疗效显著的经验方, 这些方剂多数源于古方化裁, 深具中医药理论基础^[2-3]。

2021 年, 由国家药品监督管理局及国家中医药管理局等多部门联合印发的《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》^[4]中明确提出“加强对医疗机构制剂的规范管理, 发挥医疗机构中药制剂传承创新发展孵化器作用, 鼓励医疗机构中药制剂向中药新药转化”, 该规划强调“以中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药特色审评证据体系, 强化循证医学应用, 探索发挥真实世界证据作用”。

然而调查数据显示, 医疗机构中药制剂向新药转化率普遍低于 1%, 申报成功难度大^[5-8]。高敏洁等^[9]对上海医疗机构进行调研发现, 虽然医疗机构开发中药制剂新药的意愿较强, 但转化过程中面临诸多障碍。本文基于上海医疗机构制剂注册现状, 分析转化过程中的关键问题, 以期为提高转化效率提供建议。

1 资料与方法

以上海市历年医疗机构制剂注册与备案资料为研究对象, 采用案例分析和描述性统计方法, 重点分析医疗制剂现状、转化成功案例特点, 讨论转化关键环节及难点, 并以此提出几点建议。

2 结果

2.1 医院制剂现状 上海地区拥有丰富的医疗资源, 多家三甲医院的特色科室不仅是市级“重中之重”临床重点学科, 更是卫生部临床重点专科, 年就诊病例数逾 150 万例。截至 2024 年 3 月, 上海市共有医疗机构制剂 965 个, 中药制剂占比 62%, 其中皮肤科用药 (17%)、心脑血管用药 (14%)、消化系统用药 (13%) 占比最大, 见图 1。提示制剂以治疗慢性病和常见病为主, 体现了中医药的特色优势。

结合上述制剂数据分布和中国药品市场现状来看, 皮肤科用药虽然占比最大, 但在白癜风、银屑病等难治性疾病领域仍存在较大的临床需求缺口。这类疾病疗程长、现有治疗方案效果有限, 患者对安全性好的中药制剂需求旺盛。同样, 肿瘤科用药和神经精神系统用药也是临床相对稀缺的方向。前者主要体现在抗肿瘤辅助治疗和放疗后调理方面, 后者则在失眠安神类用药方面具有较大发展空间。

相比之下, 心脑血管系统、消化系统、呼吸系统用药市场已较为饱和。这些领域产品同质化严重, 已有大量成熟产品和治疗方案, 市场竞争激烈。蔡明远等^[10]对全国医疗机构制剂现状进行调研分析, 认为应重视临床必需但无市场供应品种、专科特色制剂的研发转化, 充分发挥“拾遗补缺”的作用。

2.2 转化成功案例分析 中药制剂是临床经验方和中药新药中间的重要桥梁, 具有显著的人用临床经验优势, 是中药创新研发的一个重要来源, 如已上市的康莱特注射液

收稿日期: 2025-02-06

作者简介: 黄晓静 (1990—), 女, 硕士, 主管药师, 从事中药质量控制及监管研究。E-mail: hxj0201@126.com

* 通信作者: 高 静 (1980—), 女, 硕士, 主管药师, 从事药品监管研究。E-mail: gaojing18205@sina.com.cn

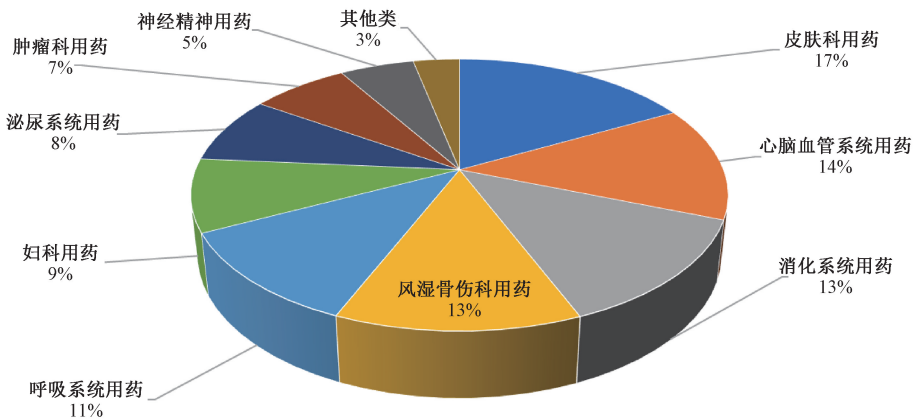


图 1 上海市中药医院制剂功能主治分布图

(薏苡仁油)、复方丹参滴丸等均来源于医院制剂^[11]。

复方丹参滴丸已成为我国首个以治疗药身份进入美国食品药品监督管理局Ⅲ期临床试验的中药制剂，其完整展现了医疗机构制剂向新药转化的关键要素。在转化过程中企业聚焦冠心病心绞痛这一具有明确临床需求的适应症，通过系统的循证医学研究，建立了完整的质量控制体系，包括原料药材、中间体和成品的质量标准及指纹图谱。同时，通过工艺优化和验证确保产品质量稳定性，完成规范的稳定性研究。此外，基于国内首个现代中药国际化产学研联盟，集成产学研各方面的研发、技术、人才、资金等要素资源，合力突破制约瓶颈。该案例成功的关键在于明确的临床适应症、完整的研究资料、规范的质量标准，以及创新产学研合作模式的有效实施，为其他医疗机构制剂向新药转化提供了重要借鉴。

3 讨论

3.1 转化关键环节分析

3.1.1 方解研究 处方研究体系是中药制剂转化为新药的基础环节，不仅包括药材基原的规范性研究，还涉及方剂配伍的科学依据。在药材基原方面需明确每味药材的来源信息，建立严格的鉴定规范；在方剂配伍层面则需阐明君臣佐使关系，论证组方合理性，并通过现代药效学研究支持配伍理论。同时，通过种植基地管理或规范的野生资源采集，确保药材供应的可持续性，建立从药材到成品的全程信息追溯体系，为产品质量提供基础保证。

3.1.2 工艺研究 生产工艺研究作为转化的技术核心，需要基于方剂特点设计提取工艺。从小试研究确定最佳提取条件和工艺参数，到中试放大验证工艺适用性，再到工艺参数的最终确认，构成了完整的工艺研究体系。这一过程需要系统评估各药味的溶出规律，确保有效成分的提取转化，建立工艺参数与产品质量的关联性，为产业化生产奠定基础。

3.1.3 质量研究 质量控制体系需要基于方剂组成特点，建立反映整体质量的控制策略。原料质量研究应围绕君药建立主要质量控制指标，并覆盖其他药味的关键指标；中间体控制须重点监控提取过程中各类有效成分的转化，确

保方剂整体质量；成品检验则需构建能够体现方剂配伍特点的质量评价体系。这些控制措施共同确保产品质量的稳定性和可靠性。

3.1.4 临床研究 临床应用研究应结合方剂的理论基础和临床定位。需要规范功能主治的表述，体现方证对应关系，建立完善的安全性监测体系，通过临床应用数据验证方剂的整体优势和治疗特色。

这些关键环节相互依存，构成了以方剂特点为核心的转化体系。每个环节都需要在充分理解和尊重方剂理论的基础上按照新药注册要求开展研究，提供充分的支持性资料。只有系统完成这些研究工作，才能实现中药制剂向新药的成功转化，并保持方剂的特色优势。

3.2 转化过程中的主要难点 对上海市申报注册/备案的中药制剂资料进行研究分析，比对中药新药申报的申报要求，发现中药制剂向新药转化申报时问题主要体现在药学研究、质量标准及临床研究。

3.2.1 药学研究

3.2.1.1 处方问题 早期获批的中药制剂由于审批要求宽松，对药材基原界定不严，未对其种植养殖来源、产地、采收等信息作明确规定。如在使用乌梢蛇、防风等药材时，未区分人工养殖或野生资源，也未建立完整的质量追溯体系。这导致历年投料记录不完整，难以确认与人用经验所用药材的一致性。而中药新药注册要求必须明确药材来源信息，建立从种植到生产的全过程质量控制体系，这与现有中药制剂的研究基础存在较大差距。

3.2.1.2 生产工艺问题 医疗机构的新药转化通常采取文号转让的方式，这将引发工艺转移的情形，是重要的技术难点。医疗机构普遍缺乏中药新药研发经验^[12]，现有制剂的工艺研究基础薄弱，多为简单套用已有同剂型产品的工艺参数，缺乏系统的小试、中试研究数据支持。在向企业转化过程中，由于生产场地变更，可能涉及生产线许可、设备更换、批量放大、辅料调整等方面的变化，导致工艺参数需要重新优化，需要通过出膏率、指纹图谱、多组分含量等指标评估变更前后的一致性，以确保产品质量特征保持稳定。若无法证实物质基础的一致性，则可能无法利

用原有人用经验数据支持新药注册，需要补充相应的药效和临床试验研究。

3.2.2 质量标准 现有制剂的质量研究与新药注册要求存在显著差距。

质量控制指标选择缺乏系统性，无法体现处方配伍特点。方解不全面不深入，君药作为质量控制指标的情况不常见，难以体现中药整体质量控制的要求。多数制剂仅对个别药味建立含量测定方法，且往往因数据积累不足而未纳入质量标准。

处方药味的质量研究覆盖不全面。纳入质量控制研究的药味通常仅占处方总数的 1/3~1/2，且研究深度不够。部分质量控制方法仅简单参考 2020 年版《中国药典》，遇到干扰即放弃质量控制指标的制订。

中间体质量控制体系简单粗放。上海市批准的近 965 个制剂文号（包含备案）中，排名前三的剂型为颗粒剂、合剂、软膏剂/乳膏剂，以颗粒剂、合剂为例，中间体质量控制往往局限于基础理化指标（如水分、pH 等），缺乏对关键质量属性的系统研究，未建立完整的质量控制体系。

安全性控制指标缺失。近年来潜在的中药质量安全问题日益突出，国内外常有中药饮片重金属、真菌毒素等超标的报道^[13-15]。2020 年，国家药品监督管理局药审中心发布《中药新药质量标准研究技术指导原则（试行）》，其中明确提出关注生药粉入药、有发酵过程等污染风险较高的药材/饮片及其制剂贮藏期间真菌毒素等污染的变化并进行控制^[16]。然而，现有制剂质量标准中普遍缺乏这些指标的控制要求，未对处方药味特点进行充分考量以制订相应指标。

3.2.3 临床研究

3.2.3.1 功能主治定位不明确 早期获批的制剂往往存在适应症范围过宽、临床定位模糊的问题。部分制剂仅有西医病名描述，缺乏中医病名和证型界定，或同一适应症出现多种证型诊断，难以满足新药注册对临床定位明确性的要求。如某治疗慢性咽喉炎的中药制剂临床用于不同中医证型，包括阴虚内热证、气阴不足证、气阴两虚证。

3.2.3.2 人用经验数据质量不足 样本数据不充足。如部分医疗机构制剂确有 5 年使用历史，以减免制剂申报时的临床试验，但总处方开具量极少（每年仅几例），实际临床价值并不高，新药转化意义无法有效评估。

数据质量较低。临床资料多为简单处方记录，未经系统设计，存在合并用药干扰的情况；同时由于早期病历规范不统一，数据采集和存储不完整，难以保证可追溯性，无法有效支持临床价值评估^[17]。

3.2.3.3 不良反应监测体系不完善 对于处方成分复杂或超常规用量的制剂，现有不良反应数据采集明显不足，与实际使用规模不相称。这与新药注册对安全性评价的严格要求存在较大差距，需要建立更为完善的不良反应监测体系。

3.2.4 药理毒理研究 不同背景的中药制剂由于前期研究

基础不同，需要补充的研究内容也有所差异。传统工艺备案的制剂和早期批准的医疗机构制剂普遍缺乏系统的药效和毒理评价资料。仅有少数通过注册途径申报的制剂具备部分研究基础，但仍需根据新药注册要求进行针对性补充完善。

4 现行注册法规现状

4.1 中药制剂注册法规现状 目前，医疗机构中药制剂目前实行注册和备案双轨制管理，相关的法规文件分别为《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》《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）》。

注册管理的医疗机构中药制剂，仅限定了不可申报的范围，包括市场上已有供应的品种，含有未经国家食品药品监督管理局批准的活性成份的品种，中药注射剂，中药、化学药组成的复方制剂等^[1]。

除了上述注册管理办法中规定不可申报的范围外，与市场上已有供应品种相同处方的不同剂型品种以及中药配方颗粒均不得备案。另外，备案制剂要求由传统工艺配制方式获得，包括由中药饮片经粉碎或仅经水或油提取制成的固体、半固体和液体传统剂型，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^[18]。

注册管理要求完整的药学、药效、毒理和临床研究资料，临床试验样本量不少于 60 例；备案管理主要面向传统工艺制剂，对具有 5 年以上使用历史的品种可免除部分研究要求，如可免药效、毒理、临床试验。但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、十九畏配伍禁忌情形的，需提供毒理试验资料。

4.2 中药制剂向新药转化的注册优势 2023 年发布的《中药注册管理专门规定》为中药制剂转化新药提供了多项优惠政策，包括对具备稳定人用经验的制剂可豁免非临床有效性研究，对工艺路线稳定且无安全风险的品种可减免部分临床试验，人用经验能在临床定位、适用人群筛选、疗程探索、剂量探索等方面提供证据的品种可豁免Ⅱ期临床试验^[19]以及固定处方、生产工艺，存在高质量真实世界数据且证据科学充分的，可作为支持产品上市的依据之一。

5 促进医院制剂转化为新药的建议

5.1 战略性筛选临床价值品种 以市场需求和临床价值为导向，重点发展临床稀缺治疗领域的品种。优先选择具有明确临床定位、确切疗效且具备转化潜力的制剂，通过系统评估其临床应用情况和市场前景，确保转化的必要性和可行性。

5.2 前瞻性开展新药研发设计 针对医院制剂与新药申报要求存在差异的问题，在制剂立项阶段即按新药研发思路进行顶层设计，提前规划处方组成、工艺路线等关键参数，确保与未来新药研发要求保持一致。采用前置研究策略，将药学研究、临床评价等关键环节前移，可极大减少数据

确证反复回溯补充的工作，提高转化效率。

5.3 构建医药协同创新机制 针对研发资源分散、工艺转移风险等问题，建立医疗机构与制药企业的深度合作机制。发挥医院在临床研究方面的优势，结合企业在药学研发和生产工艺方面的经验，实现优势互补。对已完成制剂备案的品种，可优先与当前委托生产的企业合作，降低工艺转移风险。同时，建议政府出台配套激励政策，支持医药协同创新，促进资源整合与共享。

5.4 规范临床数据采集与评价 部分中药制剂的人用经验数据因质量低无法追溯而不可用。针对人用经验数据质量参差不齐的问题，建立统一的临床诊断标准和疗效评价体系。完善电子病历记录模板，规范数据采集流程，确保临床数据的完整性和可追溯性^[20]。通过科学的统计分析方法，系统评价临床效果，为后续新药申报提供高质量的支持性证据。

6 结语

医疗机构中药制剂源自临床实践，经过长期临床应用积累了丰富的用药经验，在特定治疗领域展现出独特优势和不可替代的临床价值。然而，这些制剂向新药转化的过程中仍面临着申报资料不完整、数据质量不统一、工艺转移存在风险等诸多挑战。医疗机构对其经验方的临床定位、治疗特色和应用价值有着深入了解，能够准确把握其开发转化为新药的可行性和市场潜力。对于具有显著临床价值的中药制剂，建议政府加大政策扶持力度，鼓励医疗机构与制药企业建立多元化的合作模式。申办方应当在研发源头进行系统规划，按照新药研发标准开展前瞻性设计，对外处方组成、工艺路线等关键要素进行科学评估，建立规范的临床数据采集体系，积累高质量的人用经验数据。这种以终为始的研发策略，可以有效降低后期研究成本，避免资源浪费，从而提升中药制剂向新药转化的效率，最终实现患者、医院和企业的多方共赢。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局. 医疗机构制剂注册管理办法（试行）[EB/OL].（2005-06-22）[2024-11-08]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2006/content_292146.htm.

[2] 朱家谷. 中药新药研发的立题依据及评价思路[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(12): 1325-1327.

[3] 唐勇琛. 中医医院中药制剂的发展思考[J]. 海峡药学, 2019, 31(11): 267-270.

[4] 国家药品监督管理局, 国家发展和改革委员会, 科学技术部, 等. 十四五” 国家药品安全及促进高质量发展规划

[EB/OL].（2022-01-02）[2024-11-08]. <https://www.gov.cn/xinwen/2022-01/02/5667258/files/ef293766b6a14fa79947d08c7a1c83b6.pdf>.

[5] 陈旭, 周立新, 李娜, 等. 北京市医疗机构制剂研发与应用现状及分析[J]. 首都食品与医药, 2017, 24(2): 5.

[6] 马忠明, 欧阳辉, 倪健, 等. 医疗机构中药制剂现状及其对中药新药研发路径的启发[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(5): 1415-1420.

[7] 杨茂林, 刘钊晖, 吴燕梅, 等. 广东省医疗机构制剂现状调查与新药转化潜力分析[J]. 海峡药学, 2023, 35(6): 101-104.

[8] 赵洪英, 楼小慧. 新形势下中药制剂在院内制剂的发展方向[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(8): 86-88.

[9] 高敏洁, 常云成, 高静. 医疗机构制剂研制现状及创新发展路径分析[J]. 中国药事, 2021, 35(9): 1052-1059.

[10] 蔡明远, 张翠莲, 周亮, 等. 全国医疗机构制剂现状调研及问题分析[J]. 中国药房, 2022, 33(5): 513-518.

[11] 陈艳, 刘慧, 张哲, 等. 院内中药制剂对综合性医院临床和科研工作的促进作用[J]. 医学信息, 2020, 33(19): 44-47.

[12] 何晓微, 尹星, 张齐, 等. 中药院内制剂研发困境与对策[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(96): 251; 254.

[13] 漆凤梅, 饶小勇, 何雁, 等. 中药饮片真菌污染现状与分析[J]. 江西中医药大学学报, 2023, 35(5): 123-128.

[14] 李亚男, 魏金霞. 中药中二氧化硫和重金属的现状与阻控方法研究进展[J]. 广东化工, 2022, 49(23): 121-123.

[15] Wang L L, Kong W J, Yang M H, *et al*. Safety issues and new rapid detection methods in traditional Chinese medicinal materials[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(1): 38-46.

[16] 国家药品监督管理局药审中心. 中药新药质量标准研究技术指导原则（试行）[EB/OL].（2020-10-10）[2024-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20201016144518188.html>.

[17] 何嘉仑, 唐洪梅, 张建军, 等. 医疗机构中药制剂成果转化的现状及难点[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(5): 466-469.

[18] 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[EB/OL].（2018-02-12）[2024-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180212143401381.html>.

[19] 国家药品监督管理局. 中药注册管理专门规定[EB/OL].（2023-02-10）[2024-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20230210173401120.html>.

[20] 朱雪琦, 程金莲, 李博, 等. 中医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.