

【专论】

发展监管科学,促进中药产业传承创新

刘昌孝^{1, 2*}, 张铁军^{1, 2}, 黄璐琦^{3, 4*}, 许海玉^{3, 4}

1. 天津药物研究院天津中药质量标志物研究重点实验室, 天津 300301

2. 天津市滨海食品药品监管科学研究中心, 天津 300301

3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

4. 国家药品监督管理局中药监管科学研究中心, 北京 100700

摘要: 2008年新药创制重大专项启动实施以来的10多年间, 紧密围绕构建国家药物创新技术体系目标, 为我国新药研发和公众用药安全提供了重要的保障, 获得重大进展。药品监管科学是近十几年发展形成的前沿学科, 受到世界科学界和管理界的重视。本文秉着中药监管科学发展与现实存在问题, 需要理论创新、药物创新、技术创新、方法创新和应用创新。中药监管科学研究计划是国家推进的9个监管科学行动计划之一。启动以中药临床为导向的中药安全性评价研究, 构建中药安全性和质量控制体系。作者认为通过监管科学研究, 制定科学规范的中药质量标准和评价指导原则和技术指南, 推进中药材、中药饮片和中成药, 特别是经典名方制剂品种示范研究, 有利于中药产业健康科学发展。在本文中还结合当前的中药监管科学问题, 加强药材和饮片的基础研究、中药注射剂质量疗效的再评价研究、经典名方的开发和简化申请的监管科学研究, 提出监管科学研究顶层设计建议, 制定技术原则与技术指南, 有利于药典品种和市场产品的质量和临床有效性再评价。

关键词: 监管科学; 中药; 药材; 饮片; 中成药; 经典名方; 中药注射剂; 过程控制

中图分类号: R926, R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 10-1901-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.001

Developing regulation science for advancing inheritance and innovation of traditional Chinese medicine production

LIU Changxiao^{1,2}, ZHANG Tiejun^{1,2}, HUANG Luqi^{3,4}, XU Haiyu^{3,4}

1. Tianjin Key Laboratory of Traditional Chinese medicine Quality Markers, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

2. Tianjin Binhai Research Center of Food and Drug Regulatory Science, Tianjin 300301, China

3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100700, China

4. Research Center of Drug Regulatory Science, National Medicinal Product Administration, Beijing 100700, China

Abstract: In the more than 10 years since the launch of the major new drug innovation project in 2008, the goal of building a national drug innovation technology system has been closely focused, providing important guarantee for the development of new drugs and public drug safety in China and achieving significant progress. Drug regulatory science is a frontier discipline which has been developed in recent ten years. This paper holds that the scientific development and practical problems of Traditional Chinese medicine (TCM) supervision need innovation in theory, medicine, technology, method and application. The TCM regulatory science research program is one of the nine regulatory science plans promoted by the National Medicinal Product Administration. This project starts the safety evaluation research of TCM products based on clinical practice, and constructs the safety and quality control system. The authors believe that it is beneficial to the healthy and scientific development of the TCM industry to establish scientific and standardized quality standards and evaluation guidelines and technical guidelines for TCM, and to promote the demonstration

收稿日期: 2019-07-31

*通信作者: 刘昌孝, 中国工程院院士, 国家药品监督管理局中药监管科学研究中心专家委员会主任。E-mail: liuchangxiao@163.com

黄璐琦, 中国工程院院士, 国家药品监督管理局中药监管科学研究中心主任。E-mail: huangluqi01@126.com

research on TCM, TCM decoction pieces and proprietary Chinese medicines, especially the classic prescription preparations. Authors also combined with the current scientific issues, strengthen the basic research, medicinal material, decoction and injection quality to evaluate the efficacy of research, to develop simplified application science research of classical formulation, and to put forward the top-level design proposal of regulatory science research, formulate technical principles and technical guidelines. These are helpful for the re-evaluation of the quality and clinical effectiveness of pharmacopoeia varieties and market products.

Key words: regulatory science; traditional Chinese medicine (TCM); medicinal materials; TCM decoction; Chinese patent medicine; classic recipe; TCM injections; process control

药品监管科学是近十几年发展形成的前沿学科,受到世界科学界和管理界的重视。而且研发评估医药创新产品安全性、有效性、质量及性能评价,特别在医药产品开发和评价和产品研发、生产、流通监管中的应用均显示了监管科学的发展,当然其发展也得益于我国医药研发所获得的进步有关。笔者的两篇文章为介绍国际食品药品监管科学的发展以及对该学科发展对科学监管水平的提高产生一定意义^[1-2]。

数千年的中医学是以唯物主义辩证法为基础的医学理论,需要继承-创新-求真精神发扬光大。中医学是科学,必须认真开展科学研究,就是要“去粗取精、去伪存真”。基于历代临床实践形成传统中药需要传承,更需要发展、继承创新。本文秉着中药监管科学发展与现实存在问题的需要,在理论创新、药物创新、理论创新、技术创新、方法创新、应用创新方面进行阐述,为传承中医药事业做贡献。

1 肯定产业创新研发的成绩,看到发展的挑战

1.1 医药产业创新研发取得的成绩

从最近国家科技重大专项整体进展和系列新闻发布会的信息中,获悉2008年以来新药创制重大专项启动实施以来的10多年间,紧密围绕构建国家药物创新技术体系目标,为我国新药研发和公众用药安全提供了重要的保障,获得许多中期进展,归纳起来有以下6个方面。(1)新药临床前研究和评价工作与国际接轨水平进一步提高,平台管理水平获得国际认可。核心关键技术达到国际先进水平。各个平台瞄准国际新方法技术发展的前沿,进一步完善药物非临床安全性评价技术体系等为代表的系列关键核心技术,为开展新型药物安全性评价提供了重要技术保障。(2)初步建成国家药物创新技术体系,初步建成了以科研院所和高校为主的源头创新,以企业为主的技术创新,上中下游紧密结合、政产学研用深度融合的网络化创新体系,自主创新能力显著提升。有力支撑我国新药研发,保证公众用药安全,为我国具有自主知识产权的创新药物的

研发提供了重要保障。(3)人才队伍与管理水平不断提升,规范和推动生物医药行业快速发展,为指导和推动行业发展提供了重要的人才保障,为保障用药安全和我国创新药物进入国际第一梯队而做出我们最大的贡献。(4)重大品种研发、创新体系建设、医药产业发展、中药现代化、国产药品国际化等方面,重大品种研发成果显著,新药研发和产业国际化步伐加快。积极推进中药现代化,专项大力推动中药大品种技术改造和临床再评价,提升了中药生产技术和质量控制水平,并加快了中药国际化步伐。(5)全国中药资源第四次普查为掌握我国资源状况,发现新资源提供了科学依据,对中药可持续发展和合理利用奠定了基础。(6)在新药创制专项带动下,促进医药产业稳步发展产对供给侧改革产生了影响。2018年我国医药工业累计实现主营业务收入25 840亿元,同比增长12.7%。京津冀、环渤海、长三角、珠三角等地区逐步形成相对集中、各具特色的生物医药产业集群,加快了区域经济发展和产业转型升级。

1.2 需要应对的挑战

肯定产业创新研发的成绩和进步的同时,对比国际医药发展状况,还要看到中国向世界医药大国和强国发展还有很多挑战需要应对以下6方面。

(1)产业生态链显现创力:中国生物和化学制药行业还未形成生态链,缺乏大公司,缺乏first-in-class创新。中医药产业发展同质化导致竞争激烈;药材资源质量影响因素多,产业链追溯体系将设难。从基础理论研究着手,找到新思路,新方向和新机会。关键点是能不能做出临床上差异化的、疗效更好、安全性或者是依从性更高的产品。(2)开发思路要有创新力,在新药开发上拓展思路扬长避短,包括创新药、中西复方、新剂型、经典名方开发难。选择高门槛的仿制药,将产品拓展到外国市场。在此基础上,推进到创新小分子和生物药的开发上。(3)中国药企全球的创新力,在海外开展临床试验、设实验室、研发基地,聘用当地人员,从国外购买产品和并购企业等方面也为科学管理带来挑

战。不少国内制药公司选择国外注册-国内注册认可,中药产品世界注册有限,进一步拓展海外市场任务艰巨。(4)监管科学与科学监管的发展何如推进医药研发新方法、新技术、新政策的形成,科学确定加快评审程序,鼓励创新,鼓励全球多中心同步临床试验等。中药新药审批基本处于停滞状态,改革机遇是挑战严重。国外的创新药也同样能享受到政策利好,因此客观上加剧了竞争。国家药监局已经成为国际协调会议(ICH)成员与以往相比是一进步,但是由于当前国内医药企业水平问题,还不能参与ICH共同起草技术文件等活动,为实现数据互认,加速临床开发,对药品的开发和生产企业提出了更高、更严的要求。(5)研发需要降低浮躁,真诚创新精神,国家立项程序太长、国家立项程序影响生物医药和中药研发提高效率。在投入、资源、人才等推进创新发现中缺乏经验。国内目前好的临床试验中心资源不足,科学评价缺乏诚信,当前中国的临床试验质量有待提升。(6)医药商业市场和研发市场开放、三医联动改革任务艰巨,各方利益博弈,医院市场的唯低价招投标的挑战。

2 监管科学概念和理论和研究方法的发展的认识

与药品监管过程中有关的监管内容、程序、方法和结果处理等内容确定的基本的科学和监管的预期良好效果是监管科学需要研究的问题。监管科学的核心内容是判断监管所依据的科学信息的正确性和可靠性。早在2011年美国FDA局长在《科学》杂志发表文章提出“最适用的科学技术(best available science and technology)推进监管科学的概念^[3]。美国监管科学研究专家提出的两个概念:一是最适用的监管科学(best available regulatory science, BARS),二是由此演化的监管科学主张的评价方法(metrics for evaluation of regulatory scientific claims, MERSC)^[4]。两者是发展监管科学研究基本原则和方法的出发点。

2.1 BARS的5个原则

BARS有5个原则。(1)开放性原则:该原则意味着监管机构愿意接受新知识并利用新知识评估已有的监管主张。(2)质疑性原则:该原则要求那些做出科学主张的人有义务提供足够的证据来支持他们的主张。质疑性原则确保了开放性原则不被滥用。(3)科学性原则:监管使用确定的方法、过程和技术以实施专业活动必须是科学的。包括研究设计、研究取样和分析所使用到计算方法和统计学规律。(4)伦理原则:该原则包括道德、真实、透明

3个要素。也包括制定的政策规章的背景复杂的科学知识,有责任用易懂的文字向公众披露。(5)可重现性原则:可重现性是评价监管科学的正确性的重要证明,也是判断质量风险的重要依据。监管科学主张正确性的最终评价原则是能被具有资质、能力、必要设备及工具的人或机构重现。

2.1 MERSC的3个工具

MERSC有3个工具。(1)科学信息的分类标准:该工具基于科学信息的科学性及其严密性进行了类别划分。包括经过验证的科学定律或科学原理、应用科学、实质证实科学。科学定律被公众确认并广泛接受,任何具备能力及条件的人都可以重复验证科学定律,科学定律不需要额外的假设或附加条件。应用科学是科学原理在经济、工业等领域的应用,大部分工程学及应用学科均属于应用科学。实质证实科学,对这类科学信息的正确性没有争议,但缺乏全面直接的证据,例如广义及狭义相对论,目前没有可信的数据予以反驳,也没有其他的理论来替代它解释有关科学现象。发展中的科学信息是科技进步中发展的科学信息,按照可重现性是否经过验证及可重现的程度,分为可重现的信息、部分可重现的信息、基于科学定律的关联信息、未充分验证的假设。很多重大的科学发现开始于未经充分验证的假设,逐渐与科学定律建立关联并不断完善,最后实现可重现。其他信息是不属于已证实的或发展中的科学信息,属于判定与构想。有时候做出的决策或提供给公众的信息缺乏科学基础,但是涉及的具体问题事先咨询了许多专家的意见,这样的信息属于有根据的判定。构想源于个人的直觉,用以发起一项研究或讨论。而谬误的信息是与上述3类信息不同,谬误信息指伪科学、垃圾科学或具有倾向性的受政治等因素影响加工后的信息。(2)科学信息的可靠性评价:该评价工具涉及个人观点(personal opinions)、灰色文献(gray literature)、同行评议(peer reviewed)和共识(consensus processed)科学信息。个人观点应与其经历、教育、社会地位无关。灰色文献就是政府机构、倡导组织和其他没有参与同行评议通常是个体组织或个人撰写的观点。其信息的可信性及质量难以确定。同行评议中评议人必须与研究的作者等同且没有利益关系或冲突。共识的形成为解决科学纷争提供了机会,但形成共识的专业与研究者相互独立。(3)非科学因素的信息判断:涉及科学信息的分类及判定,可能与信念、观念、宗教、信仰、

社会、政治、法规要求等相关,在科学研究过程中,如果掺杂这些因素而影响科学判断的客观性和正确性。

综上,BARS与MERSC是针对各中药品监管科学的通用方法。具体到中药的监管科学还面临不同挑战,包括现代科技发展对中药传承发展、中药新药创新、中医药理论的认知和研究方法的增长,以及中药在全球化的地位等问题。为了迎接这些复杂的挑战,我国中医药监管机构(包括国家药品监督管理局和国家中医药管理局)如何在通用理论基础上进行顶层设计、系统规划和科学分管等方面形成具有中国特色的中药监管科学发展战略,探索适合中药监管科学的工具和原则显得十分重要。

3 中药品监管科学行动计划

2019年4月30日,国家药品监督管理局决定开展药品、医疗器械、化妆品监管科学研究,围绕“创新、质量、效率、体系、能力”主题,推动监管理念制度机制创新,加快推进我国从制药大国向制药强国迈进,启动了中国药品监管科学行动计划,确定了首批9个重点研究项目^[5]。监管科学行动计划应立足我国药品监管工作实际,围绕药品审评审批制度改革创新,密切跟踪国际监管发展前沿,拟通过监管工具、标准、方法等系列创新,经过3~5年的努力,制定一批监管政策、审评技术规范指南、检查检验评价技术、技术标准等,达到有效解决影响和制约药品创新、质量、效率的突出性问题,加快实现药品治理体系和治理能力现代化。

监管科学行动计划明确了3项重点任务:建设3~5家药品监管科学研究基地,启动一批监管科学重点项目,推出一批药品审评与监管新制度、新工具、新标准、新方法。药品监管科学研究基地将依托国内知名高等院校、科研机构,围绕药品全生命周期,开展监管科学重点项目研究,开发系列新工具、新标准和新方法,夯实我国药品监管科学基础,助力药品监管科学可持续发展。同时,深入开展药品监管科学基础理论研究,推进监管科学学科建设。

为了推进首批9个监管科学行动计划之一的“中药监管科学研究计划”启动,以中药临床为导向的中药安全性评价研究,构建中药安全性和质量控制体系,有效管控中药的外源性污染和内源性有毒物质。笔者认为应通过开展中药材、中药饮片和中成药(特别是经典名方制剂)品种示范研究,制定科学规范的中药质量标准和评价指导原则和技术指南,为推进中药产业健康科学发展产生积极作

用。为此,国家药品监督管理局与国家中药管理局合作,由国家药品监督管理局批准在北京中医药大学成立“中药监管科学研究院”、在中国中医科学院成立“中药监管科学研究中心”。

4 发展监管科学,促进中药产业传承创新

药品监管科学是近十几年发展形成的前沿学科,受到世界科学界和管理界的重视。食品药品监管科学不仅研究制定医药创新产品的监管政策、监管法规构建方法、产品创新技术策略以及各类创新产品的标准等,用于评估医药创新产品。包括中药的“药材-饮片-成药”全过程监管的“复杂性”和“变异性”与单一成分的小分子化学药物相比较,其“安全性、有效性、质量一致性”的科学监管更有难度。作者认为发展监管科学和实现科学监管需求关系来看,在执行中药品监管科学行动计划中,重视中药研发的政策法规、技术指南、技术方法的建设,倡导先进科学技术转化、开发新产品服务、支持新兴产业发展,认识中药监管科学发展有以下问题是研究的重点。

4.1 发挥监管科学在中药监管科学发展中作用

4.1.1 药材市场监管难点 当前我国中药材资源监管面临的3个难题:一是中药材专业市场秩序规范难。全国现有中药材市场普遍面临市场秩序规范难。中药材市场主体、经营方式、经营群体、市场管理等方面缺乏统一、权威、规范中药材市场管理。二是中药材质量控制把关难。中药材经营未实行许可制管理,城乡集贸市场、社会群体、组织单位及个人自由购销等对中药材质量缺乏必要的控制,尚无质量标准的中药材品种缺乏质量管控依据。三是中药材流通追溯难。中药材的“药品”和“农产品”双重属性界定难,无养护管理措施,无包装标识、无许可管理、无交易-索票-检查-验收制度、无证据而难以追溯,使药品生产者难以得到购进中药材的生长、采收和流通等相关信息。

2015版《中国药典》收录的655种药材、饮片和提取物的科学性和系统性研究尚有较大不足,80%以上品种并未开展过系统研究,由于基础研究的历史原因,其质量和标准资料尚难以支持成药的质量和标准的制定。

4.1.2 物流过程监管难点 中药在药材源头种植(或养殖)生产和流通、中药中间产品(药材、饮片、提取物)、成药至消费者使用的全产业过程,与农、林、工、商多部门关联,加之目前中药流通渠道

和方式的日益多样化,流通监管的难度大,成本高。虽然国家在《药品安全“十二五”规划》^[6]中提出要严格药品流通监管,完善药品流通体系,规范流通秩序的要求。但切实保证好产业链各环节的中药质量和安全还是一项值得重点研究和探讨的监管问题。从监管立法、质量标准体系、监管队伍素质、中药从业人员水平等方面认识中药法律监管问题及对策。

4.1.3 全过程质量控制体系建设的难点 由于中药饮片质量涉及一系列环节,每个环节都必须认真规范操作,才能保证药物质量,因此监管的重点在中药药材来源监管、饮片加工炮制规范、成药制剂工艺过程风险控制的科学性和适用性。各个生产环节的生产质量管理规范(GMP)与中药制剂的质量关系极大,如何围绕质量核心,针对不同类别和特点的中药制剂采取不同的药材及饮片监管模式难度很大。保证中药材来源产地稳定、规范饮片炮制、严格按照GMP组织生产、建立全过程质量控制体系以确保中药制剂质量安全有效是基础。具体落实到品种研发上,中药注射剂和经典名方开发的再评价是两大难点。

4.1.4 中药注射剂再评价 中药注射剂再评价在“保证质量一致的制备全过程质量管理”和基于“循证医学(evidence-based medicine, EBM)的临床疗效和安全性评价”是重点。

4.1.5 在中药经典名方开发中必须转变理念、改革评价方法和审评程序 中药经典名方是历代流传下的我国医药瑰宝,是经历历代名医的临床实践的医疗方药,不同于现代药物从“分子-靶点-动物-病人”的研发过程而开发的新药。《中医药法》明确规定来源于古代经典名方的中药复方制剂,在申请药品批准文号时可以仅提供非临床安全性研究资料。国家中医药管理局又公布了首批《古代经典名方目录》^[7],国家药品监督管理局公布了《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定(征求意见稿)》等3个文件^[8-10],提出规定中药经典名方申报生产可仅提供药学、药效研究及非临床安全性研究资料,免报临床试验资料。这些文件不仅是贯彻落实《中医药法》的具体举措,更是促进中医药传承创新和提高临床服务能力的有力支撑。产业界期待中药行业把握经典名方研发契机,突破中药质量瓶颈,促进以临床价值为导向的高品质中药制剂研发,逐渐走上高质量发展科学道路,为中医药服务供给侧结构性改革提供新动能。

我国多年来以“行政保护”的法规来管理传统中药的配方、炮制工艺和生产工艺,形成保护品种,以至于在药典“标准”中也以保密为理由加以保护,而生产企业在创新中应用先进科学技术形成的新制备方法就难以发明专利的形式保护企业的发展。能否在这类研发中鼓励企业以“发明专利”形式予以保护也是值得研究的政策法规问题。

(1)经典名方简化研发的基础的传承性:经典名方开发的经典依据和现代要求相结合:认识经典名方的中药基原、道地产区、炮制方法、用法用量、功能主治等问题是基础;需要进行科学取舍,既要做到“遵古”,又要符合当今“规范”,做到“师古而不泥古”,继承与发扬相结合;确定“遵从经典,符合《药典》”为原则。

(2)中药经典名方研发的共识性:经典名方取之有据、来自经典医籍、形成专家的4点共识,一是所含药味不宜过多,以少于8~10味药为好,工艺不能过于复杂,否则与质量有关的有效性、安全性难以追溯,药效物质基础的过程控制难以可行;二是药味安全性高,不含十八反、十九畏药材,不含有毒性药材或国家限制使用的药材(如动物矿物药材);三是结合现代医疗需求,针对证候的同时,能覆盖发病率高、确有疗效;四是所用药材必基于道地药材、基原清楚、饮片必须基于规范才能确保质量和疗效。

(3)研发3大要素是核心:经典名方的质量标志物的其成功开发的关键解决药材道地性与产业化质量的可持续性是其质量稳定(一致性)。一是药材道地性:利用质量标志物阐释药材道地性(药材基原、产地、采收时间、储运过程、炮制、资源平衡、生产规模);二是工艺规范性:制备工艺源于经典(汤剂为基础),利用与疗效安全关联的质量标志物把握从标准汤剂到产业制剂的疗效物质基础的传递,保证质量传递性;三是质量溯源性:以质量标志物的传递性和溯源性为主线,基于现代过程控制理论和规范(即优良工程规范, good engineering practice, GEP)建立产业过程控制以保证产业化和后市场经典名方中成药产业的可持续发展。

(4)在讨论中的有关技术要求具有可行性:监管科学的要素国家药品监督管理局发布的两个文件《古代经典名方中药复方制剂物质基准的申报资料要求(征求意见稿)》、公开征求《古代经典名方中药复方制剂及其物质基准申报资料要求(征求意见

稿)》意见和《古代经典名方中药复方制剂申报资料要求(征求意见稿)》^[7-9]一是鼓励采用道地、主产区的药材为原料:在对15批样品进行研究的基础上,鼓励使用优质药材为原料,制备经典名方物质基准所对应实物(以下简称对应实物),研究确定古代经典名方中药复方制剂物质基准(以下简称经典名方物质基准),并作为经典名方制剂的原料;二是在经典名方物质基准及经典名方制剂的质量:要求建立较全面反映质量的检测项目(包含鉴别、浸出物、含量测定、指纹图谱等),原则上应在含量测定或指纹图谱等项目体现处方各药味的信息,并研究确定定量检测项的上下限。三是明确经典名方物质基准及经典名方制剂:研究的基本要求及一般原则;四是经典名方物质基准及经典名方制剂研究:药材基原、处方剂量及炮制方法等的考证研究尚存在多种不同意见,已成为经典名方制剂研究的瓶颈问题。五是建立药材的质量追溯体系:来源于人工种植、养殖的药材,建议参照《中药材生产质量管理规范》(GAP)的要求进行生产和管理,在《古代经典名方中药复方制剂的申报资料要求》中通过具体研究资料体现全过程质量控制等理念。

根据我们多年从事中药大品种质量提升研究计划实施中提出的“中药质量标志物”的定义理论和概念和中药生产全过程质量追溯系统建设的思路^[11-12],并可将质量标志物5元素贯穿经典名方开发的全过程中,形成质量和风险控制的全过程质量追溯系统(图1)。

4.2 中药产品临床研究的循证医学问题

循证医学(EBM)不同于传统医学:传统医学是以经验医学为主的医学,即根据非实验性的临床经验、临床资料和对疾病基础知识的理解来诊治病人。循证医学并非要取代临床技能、临床经验、临床资料和医学专业知识,强调任何医疗决策应建立

在最佳科学决策研究证据基础上。因此应该强调规范管理和科学监管。

循证医学是中药临床研究作为验证中药临床疗效和安全性的方法,促进了中医药的发展和推广。随着临床研究方法发展和完善,基于古代经典的临床认识,中药临床研究的方法学是保证研究质量重要问题。运用循证医学知识服务中药临床研究,完善中药研究理论和临床实践方法,建立中药临床评价体系,促进中药学的发展,成为基于证据的研究新思路和新方法。但是,从已经发表中药临床研究的情况来看,主要存在以下问题:(1)随机对照试验设计质量不高,采用正确随机分配方法的研究较少,不重视盲法试验对结局疗效的评价、大多数研究对照设计不合理、很少使用安慰剂对照,重视短期疗效的评价,不重视长期疗效随访。(2)缺乏国际认可的诊断标准诊断是中医临床研究中纳入合格研究对象的重要环节,中医缺乏国际认可的诊断标准。(3)缺乏规范化和量化的疗效评价指标,反映中医治疗“治本”“治标”“固本清源-扶正祛邪”“精-气-神”等方面的临床疗效的评价的判断。中药方剂采用多种中药联用方式,方剂组成多以增加疗效、降低毒性为主,方剂中多味药的疗效的整合判断标准,从而影响中药推广的科学性和难度。(4)中药注射剂作为在中国大陆地区临床实践中广泛使用的重要新药,在某些疾病治疗领域效果显著。由于历史原因中药注射剂的临床研究不规范、疗效与安全性评价应当受到同等重视、上市后安全性研究以回顾性研究缺乏科学的前瞻性探索。

循证医学所涉及的基本原理、研究方法和结果评价,用于目前上市中药产品(药典收载的经典方产品、中药注射剂和新组方产品)的再评价。由此形成渐渐科学的评价体系,将会对基础研究体系、临床研究体系和中药产品完善地整合,共同开展这



图1 质量和风险控制的全过程质量追溯系统

Fig. 1 Whole process quality traceability system for quality and risk control

类上市产品的再评价,应该是中医药发展成为现代医学不可分割的一部分。

循证医学必须遵循的3要素为(1)依据要素:慎重、准确和明智地应用当前所能获得的最好的研究依据;(2)专业要素:结合医生的个人专业技能和多年临床经验;(3)伦理要素:考虑病人的价值和愿望。将三者完美地结合制定出病人的治疗措施。

今年5月在北京香山饭店举行了以“循证科学的形成发展与学科交融”为主题的香山科学会议第S49次学术讨论会。刘昌孝院士在这次会议上做了题为“发展药品监管科学,促进循证科学监管”的专题报告^[13],从3方面阐述了对此议题的观点:一是发展监管科学是我国新形势下药品供给战略的需要,建立发展监管科学是促进循证科学监管的基础,也是制定和修改政策法规、技术指南、技术方法、先进科学技术转化及开发新产品服务新兴产业发展的基础;二是应该强调规范管理和科学监管,产业发展管理层面必须完成由新医药产品研发全过程评价路径的“监管科学”到“科学监管”的转换;三是循证医学的核心思想是基于病人的处理,基于治疗指南和医疗政策制定的医疗决策,应在现有的最好的临床研究依据基础上做出决策,同时也重视结合个人的临床经验。

循证医学必须遵循的3要素为(1)依据要素:慎重、准确和明智地应用当前所能获得的最好的研究依据;(2)专业要素:结合医生的个人专业技能和多年临床经验;(3)伦理要素:考虑病人的价值和愿望。将三者完美地结合制定出病人的治疗措施”。循证医学与传统医学不同,即根据非实验性的临床经验、临床资料和对疾病基础知识的理解来诊治病人。循证医学并非要取代临床技能、临床经验、临床资料和医学专业知识,强调在最佳科学决策研究

证据基础上,建立医疗决策。因此,应该强调规范管理和科学监管。

发展从遵循医学的监管科学到科学监管的研究。从“制定治疗方案或指南科学论据,处理临床事件、困惑、问题,循证医学研究设计和执行程序,遵循效益比的治疗经济学原则,研究的规范医疗行为和伦理原则以及监管政策和开发新疗法的法规立法科学到科学执行”的问题。

降低风险是任何研究都要考虑的问题。从研究质量可靠性的四分级评价依据来说,一级是最高级别的,按照特定疾病的特定疗法收集到所有质量可靠的随机对照试验后,做出的系统评价或Meta-分析;二级是对单一样本量做够的随机对照的结果;三级是试验组但未用随机方法分组的研究;四级是无对照的系列病例观察,其可靠性显著低于前述两级的质量。图2给出遵循医学的监管科学与科学监管的正转换与逆转换的关系。前者是监管的基础研究问题,后者是应用的监管问题。如图中所示的6大类研究法规、指导原则、技术指南、方案论证、事件处理和执行程序的规范等可以认为遵循医学的监管科学研究。在相对完善后所形成的文件公开发布或征求意见后发布。

为了降低研究风险,需要尽力考虑如下问题:(1)监管科学促进临床医疗决策科学化与临床医学发展,(2)监管科学促进临床医生业务素质的提高,紧跟科学发展水平,(3)监管科学发展临床基础,促进临床与临床流行病学科学研究,(4)监管科学促进临床教学培训水平的提高,培训人才,(5)监管科学提供可靠的科学信息有利于政策决策科学化以及(6)监管科学有利于患者本身的信息检索,监督医疗保障自身权益。图3给出监管科学对促进循证医学的发展中的作用,体现在项目决策、基础

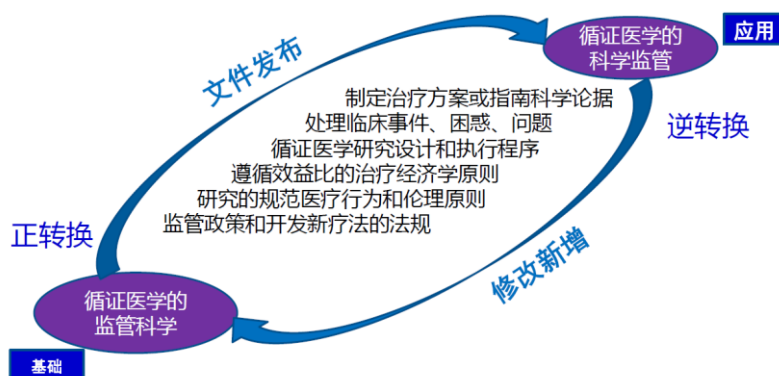


图2 遵循医学的监管科学与科学监管的关系

Fig. 2 Relationship between regulatory science and scientific regulation of evidence-based medicine

理论、人员素质、人才培养、信息交流和权益保证等6方面,有利于提高研发效率降低风险。

运用循证医学方法提升中药临床研究质量必须提到监管的议事日程上来。按照循证医学研究理论和规则,建立中药临床研究设计的规范原则和技术指导原则,所用的临床研究方法也不能完全套用化学药品临床试验的设计临床试验,但在循证医学大原则指导下,探索和建立有关方法学,保证试验方案和评价结果的科学性、观察指标的客观化、证候的量化、辨病与辨证的统一、疗效及安全性评价,。运用循证医学的方法建立中药临床技术指导原则、规范研究过程、确保研究质量还是有可能的。开展中药上市后临床再评价中药上市后再评价是临床决策的重要证据来源和合理应用中药,也是对进入基本药物目录和医保中药的重要支撑。

5 发展中药评价与监管科学的建议

5.1 分析中药产品评价与监管存在的问题

从分析中药产品评价与监管存在的问题入手,可以认为4大问题突出。一是中药质量的基础研究欠账太多;二是药材饮片不合格率明显高于化学药物;三是药典收载的中成药所用各味药剂量明显低于传统方剂的剂量,其临床有效性的科学依据难以阐明;四是就经典名方的简化申请,如何制定药学质量标注和生物学(有效性和安全性)具有较大挑战性。

5.1.1 中药质量的基础研究欠账太多 成都中医药大学熊亮和彭成分析了2015版《中国药典》所收载的655种药材饮片(含提取物),看到其中210种既无有效成分生物定性鉴别,也无有效成分的定量测定指标。这655种收载品种中超过80%未进行过系统研究^[14]。而这些药材饮片大量在该药典收载的上千种中成药制剂中广泛应用,还在这些制剂产品中提出测定有效成分的定性和定量指标作为其

质量控制的标准。

5.1.2 药材饮片和成药质量问题 国家药监局2015年以来,持续开展多次药品质量飞检和抽检工作,2015—2017年,每年公布3 000批次检查结果,90%以上不合格的批次均为中药。2017年8月31日,国家药监局印发《中药饮片质量集中整治工作方案》,决定在全国范围内开展为期1年的中药饮片质量集中整治,中药饮片中药材的重要组成部分,通过对2018年质量不合格的品种涉及中药材、中成药、化学药、药包材、辅料及其他6种类型。据质量不合格公告数据库统计,2018年以来,不合格药品共2 349批次(不包括423批次假冒品)不合格药品主要集中在中药材、中成药及化学药。其中,药材不合格1 714批次(占比73%);中成药不合格455批次(占比19%);化学药不合格167批次(占比7%)。抽检不合格药品类型以中药材所占比率最高,而且相对于2017年全年的占比64%呈上升趋势^[15]。从2019年8月9日公布的2018年药品抽检年报指出,基本药物(不含中药饮片)合格率为99.3%,中药饮片专项合格率为87.8%,不合格率12.2%(在12.2%的不合格品种中,中药材不合格率为72.98%和中成药不合格率为18.76%)。药材饮片和成药检查项目的不合格率见表1^[16]。

5.1.3 中药注射剂的质量 - 安全性 - 有效性问题 在革命战争年代,八路军卫生材料厂于1939年研制和生产出我国中药的创新制剂中药柴胡注射剂。正如毛泽东和朱德在延安所说“制药疗伤,不怕封锁,是战胜敌人的条件之一”和“加紧团结,努力生产,多造药品输送前线,医好战士打大胜仗”,在极其困难的同条件下,中药确实发挥了难以估量的作用。在改革开放的前20年(1980—2000年)获得大发展,为中药产业产值增长做出了巨大贡献。20世纪90年代后,中医药科研工作者在改进中药注射剂

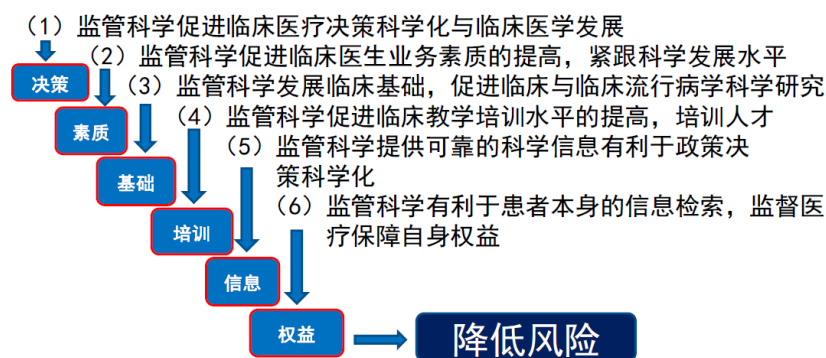


图3 监管科学对促进遵循医学的发展中的作用

Fig. 3 Role of regulatory science in promoting the development of evidence-based medicine

表1 2018年抽检年报:药材饮片和成药检查项目的不合格率
Table 1 Annual report of sampling inspection in 2018:
unqualified rate of inspection items of decoction pieces and
proprietary medicines

中药类别	不合格率/%				
	鉴别	含量	检查	非法物	性状
中成药	6.3	23.0	34.1	2.4	34.1
中药材	15.3	16.1	25.6*	22.3▲	19.6

*-水分、灰分、不溶物,▲-硫和黄曲霉污染

* -water, ash, insoluble matte, ▲-sulfur and *Aspergillus flavus* pollution

制备工艺,提高中药注射剂质量及其标准,确保中药注射剂安全、稳定、可控等方面取得较大成果,中药注射剂因此逐步被人们认识并接受,行业发展较快。据2017年发布的数据看到国家药品监督管理局批准上市中药注射剂979个,销量最大的鱼腥草注射液等15种中药注射剂批文达到667个之多,占到总批文数的68%以上。中药注射剂年总产值达到800亿元以上。销量最大的前20种产品占综合销量的70%左右^[17-19]。

虽然发展较快,但中药注射剂仍存在种种问题主要有:一是原料药质量不稳定、成分复杂;二是处方不合理、制剂工艺不规范、质量标准不完善;三是临床疗效缺乏按循证医学要求进行产品临床疗效和适应症的科学评价数据支撑;四是临床使用不当等导致频频发生不良反应事件。根据我国食品药品监督管理局发布的《国家药品不良反应监测年度报告》,近年来中药注射剂不良反应占到中药不良反应的50%以上,2017年达到54%。可见中药注射剂的安全性问题较为严重^[17-19]。

面对中药注射剂,其制备工艺有待完善、质量标准不够合理、临床疗效缺乏严格观察、不良反应较多、临床大量用于治疗的现状,国家应尽快完善、充实药品上市后再评价的体系。对中药注射剂上市后再评价,要上升到中药注射剂能否继续发展的高度来认识。

5.1.4 中成药所用剂量明显低于传统方剂的剂量,其临床有效性的科学依据难以阐明 中药剂量是决定其临床有效和安全的重要因素。在医生处方或在中成药中每味药的日服用量和药味之间存在相对比例关系。有时也包含整个处方所有药味用量。中药临床用药形式主要有以饮片为原料的医生临证处方用药(主要为汤散,而中成药多从汤剂转化而来,两者均是以中药饮片为原料,两者剂量

存在密切关系。关于中成药剂量与临床汤剂相比,除了患者状况、饮片质量等因素影响剂量外,中成药的剂量实际上还与其制法工艺、剂型、服用方法等密切相关。中成药的剂量是服用制剂中所含药物饮片的量,一般认为应以每日服用的饮片量来进行评价,才有可能符合中药临床应用实际。分析研究中成药的剂量对肯定中成药的有效性具有重要意义。国家药品审评中心杨平等分析了《中国药典》2015年版所收载的中成药品种认为基本覆盖了临床各科用药中成药品种,其所用剂量问题复杂。这版药典共收载1 493个中成药,约涉及14 482药味频次。根据处方组成、制成总量、用法用量及规格等数据计算处方中每味药的日服饮片量及处方日服饮片总量分析,发现有5类情况:(1)剂量不明,在1 493个中成药中,有574个品种由于处方或制成总量不明确无法计算剂量。(2)存在最小和最大剂量范围的、不同规格剂量不一致的。(3)丸剂制备过程中若使用适量活性炭、朱砂或滑石粉等包衣,其量列入制成总量中。(4)处方中以提取物形式入药的,无法计算饮片量的中成药。(5)收载的919个中成药的处方日服饮片总量及涉及的8 252药味频次的日服饮片量,这些中成药的日次剂量明显存在不及相应汤剂的问题。究其原因临床方剂成药化研究过程中多偏重剂型及工艺,而并不能证明降低服用剂量与临床人用剂量的关联性和有效性。传统的中药复方制剂从来都体现着“质量源于设计”的理念和辨证施治到“君-臣-佐-使”的布局、遣方用药原则。其中剂量设计是中药复方新药研究应该以临床疗效为核心,根据原来临床实际使用情况,基于临床有效的处方、剂量和工艺进行研究^[20]。如果这些中成药的剂量降低或制备工艺改变或剂型改变(如汤剂改成片剂)不影响临床疗效,是否需要采用循证医学方法开展临床有效性研究均是值得考虑的问题。

5.1.5 经典名方的简化申请,如何制定药学质量标注和生物学(有效性和安全性)方法和标准具有较大挑战性 为经典名方的简化申请问题,国家药监局综合司于今年3~5月连续发布3个文件,包括公开征求古代经典名方中药复方制剂及其物质基准申报资料要求、古代经典名方中药复方制剂物质基准的申报资料要求和古代经典名方中药复方制剂申报资料要求(征求意见稿)^[7-9]。体会这些文件的精神,需要考虑:(1)从药材来源认识,鼓励采用道地、主产区的药材为原料。(2)在经典名方物质基准

及经典名方制剂的质量:要求建立较全面反映质量的检测项目(如含量测定或指纹图谱、确定定量检测项的上下限)。(3)明确经典名方物质基准及经典名方制剂(汤剂与新制剂)比较研究的基本要求和原则;(4)经典名方物质基准及经典名方制剂研究所用药材基原、剂量、炮制方法等研究的瓶颈和难点问题。(5)建立从药材到制剂的质量追溯体系,需要体现全过程质量控制理念。

5.2 提出监管科学研究思路,促进中药产品评价和监管科学发展

为落实中药监管科学研究计划,启动以中药临床为导向的中药安全性评价研究及构建中药安全性和质量控制体系是其监管科学研究的基本指导思想。因此认为通过开展中药材、中药饮片和中成药(特别是经典名方制剂)品种示范研究,制定科学规范的中药质量标准和评价指导原则和技术指南,才能有效地推进中药产业健康科学发展,并产生积极作用。

在顶层总体设计中,“中医药是一个伟大的宝库,应当努力发掘,加以提高”,必须考虑中药发展的历史根据,即是基于临床经验和历史积累的方剂中进行研发,属于转化研究是从“临床-试验-临床”的“逆向转化”的研发,是“有根之木”、“有源之水”的研发。因此,其中药产品评价与监管不能完全套用“从基础-发现-试验-临床”的西方药物研发的“正向转化”模式来制定政策、法规、技术指南-评价规则。

由于中药方药历史来源广泛、组成复杂多变、质量受多因素影响,在这类药物研发和产业全过程监管难度大于化学仿制药的研发,我们认为与监管科学相关的问题主要有10个方面:(1)监管政策和产品开发的法规;(2)研发方药遴选基础和原则;(3)药材来源、饮片加工与炮制及基本质量确证

原则;(4)经典名方研发剂量与剂型设计;(5)临床前药学和生物学研究技术指南论证原则;(6)经典名方中药制剂物质基准确定原则(单味药与全方标准汤剂、指纹图谱、质量标志物);(7)经典名方中药制剂床豁免原则;(8)临床比较试验的循证医学原则;(9)制备工艺与质量标准关联性研究原则;(10)全过程质量控制和风险评估原则(图4)。

发展中药研发监管科学是基础,必须先行。从上述10方面研究一系列原则,形成文件后发布供中药研发部门和监管部门应用和执行。在实践过程中进行修改或新增达到渐渐完善。

从当前中药研发、评价、监管存在的问题实际出发,建议在领导、组织、协调和战略方面制定计划,组织立项监管科学研究,以支持监管科学研究向应用研究转换,为科学监管提供依据。强调监管科学人才培养的重要性,最终实现监管科学到科学监管的转化。

5.3 当前重点监管科学研究任务

5.3.1 加强药材和饮片的基础研究 建议中国药典委员会、中国食品药品检定研究院梳理药典收载的药材和饮片品种情况,提出用量大、在药典收载方药中使用频率高的品种,建议国家创新药物研究专项和国家自然科学基金立项,对这些品种的植物来源、基原、质量、标准、有效性、安全性、用药剂量等一系列问题开展基础研究,弄清中药基本信息的“家底”,有利于药材产品初加工、商业流通、临床处方医生和产业开发企业使用,有利于中药资源持续发展。

5.3.2 中药注射剂质量疗效的再评价研究 根据我国中药注射剂存在的四大问题(原料药和成品质量、处方和工艺不规范、临床疗效缺乏按照循证医学原则的产品临床疗效和适应症的评价数据支撑、临床安全性和不良反应事件频发),国家应尽快中

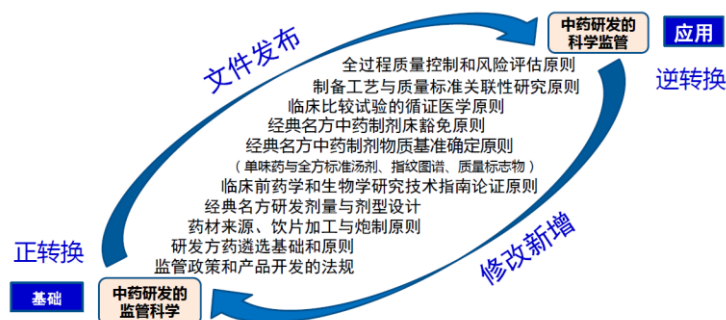


图4 中药研发的监管科学与科学监管的关系

Fig. 4 Relationship between regulatory science-scientific regulation of research development of TCM

药注射剂上市后再评价,要上升到中药注射剂能否继续发展的高度来认识。在监管科学研究的顶层总体设计中,必须考虑两个研究原则,一是药材质量、外源物污染和制备过程的质量保证,二是临床有效性和安全性评价的科学性和真实性的缺陷,发挥国家药品审评中心、中国药典委员会、国家药品监督管理局中药监管科学研究院和监管科学研究中心所属机构的监管作用,联合主要中药注射剂生产企业专家参与,首先对现有品种的药品质量和临床质量的评议,剔除一些开发前景欠佳的品种,提出优先再评价的品种目录。明确可能的开发风险和主要问题,据此梳理出监管科学问题,根据品种特点提出药学评价以及循证医学临床一致性评价的要点和原则,形成响应的技术指南。

5.3.3 经典名方的开发和简化申请的监管科学研究

在进行这类产品的监管科学研究的顶层设计必须坚持经典名方取之有据、清楚道地药材基原、药味不宜过多、药味安全性高、以汤剂为依据的新制剂、结合现代医疗需求的确有疗效的选方原则。凡是改变原经典名方的处方组成、不是以汤剂为基础形成的开发(如由水提物、醇提物和全部微粉化处理或部分饮片微粉处理制成的片剂和胶囊)的品种不应列为经典名方开发,不得享有临床豁免的简化申请范围。2018年科技部重大新药创制项目已经经过评审启动了14个经点名方的开发,在国家中医药管理局公布第一批100个经典名方目录后有剔除了5个不服符合选方原则的品种。在顶层设计的基础上,把握以标准汤剂(煎剂)为基础质量和过程的风险控制为主线的评价技术原则研究和技术指南的制定(图5)。

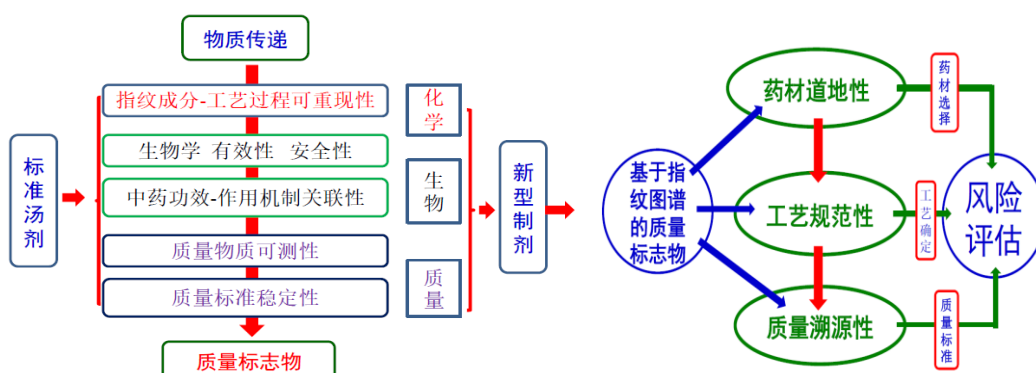


图5 基于标准汤剂(煎剂)的质量和过程的风险控制

Fig.5 Production process risk control based on TCM standard decoction quality and process

研发部门具体实施中国国家药品监督管理局公布的《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定》的征求意见稿等3个文件规定中药经典名方申报生产可仅提供药学、药效研究及非临床安全性研究资料。其中经典名方中药复方制剂物质基准研究是关键。传承经典使用优质道地药材,一定使用优质药材为原料,制备经典名方物质基准所对应实物,研究确定古代经典名方中药复方制剂物质基准,要求建立全面反映质量的检测项目(包含鉴别、浸出物、含量测定、指纹图谱等)的原则上应在含量测定或指纹图谱等项目中体现处方各药味的信息,研究确定定量检测项的上下限。形成明确的经典名方物质基准及经典名方制剂研究的基本要求和全过程质量控制的风险管理系统,才有可能有利于经典明方研发。

5.3.4 开展收载于药典和市场产品的质量和临床有效性再评价 在监管科学研究的顶层总体设计中,必须考虑两个研究原则,一是中药发展的历史根据,即是基于临床经验和历史积累的方剂中进行研发,属于转化研究是从“临床-试验-临床”的“逆向转化”研发。二是区别药典收载品种处方与历代传承的方药组成、剂量和制备方法的差异。三是按照循证医学原则开展疗效再评价的研究设计原则。发挥国家药品审评中心、中国药典委员会、国家药品监督管理局中药监管科学研究院和监管科学研究中心所属机构的作用,在国家药品审评中心专家梳理的基础上,研究基于中药方药开发的现代中药制剂(片剂、胶囊等固体制剂)的剂量、剂型和用药方法的合理性、科学性和临床有效性,为开展基于循证医学的临床有效性评价奠定基础。

参考文献

- [1] 刘昌孝, 程翼宇, 范晓辉. 转化研究: 从监管科学到科学监管的药物监管科学的发展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(5): 385-391.
- [2] 刘昌孝. 国际药品监管科学发展概况 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1029-1043.
- [3] Hamburg M A. Advancing regulatory science [J]. Science, 2011, 331(6020): 987.
- [4] Moghissi A A, Jaeger L M, Shafei D, et al. Regulatory science requirements of labeling of genetically modified food [J]. Crit Rev Biotechnol, 2018, 38(3): 386-393.
- [5] 国家药品监督管理局. 中国药品监管科学行动计划 [S]. 2019-04-30.
- [6] 国务院. 国家药品安全"十二五"规划 [S]. 2012-01-20.
- [7] 国家中医药管理局. 古代经典名方目录 [S]. 2018-04-16.
- [8] 国家药监局综合司. 公开征求古代经典名方中药复方制剂及其物质基准申报资料要求(征求意见稿) [S]. 2019-03-22.
- [9] 国家药品监督管理局综合司. 古代经典名方中药复方制剂物质基准的申报资料要求(征求意见稿) [S]. 2019-03-28.
- [10] 国家药品监督管理局. 古代经典名方中药复方制剂申报资料要求(征求意见稿) [S]. 2019-05-01.
- [11] Liu C X, Guo D A, Liu L. Quality transitivity and traceability system of herbal medicine products based on quality markers [J]. Phytomedicine, 2018, 44: 247-257.
- [12] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [13] 刘昌孝. 发展药品监管科学, 促进循证科学监管 [R]. 香山科学会议第S49次学术讨论会. 北京: 2019-05-30.
- [14] 熊亮, 彭成. 从中药Q-marker的基本条件研究益母草和赶黄草质量标志物 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2212-2220.
- [15] 药智网. 数说2018年质量不合格中药材情况 [EB/OL]. (2018-09-17) [2019-07-01]. <https://news.yaozh.com/archive/23796.html>.
- [16] 国家药品监督管理局. 2018年国家药品抽检年报 [S]. 2019-08-09.
- [17] 中国产业信息网. 2017年中国中药注射剂行业发展前景及市场规模预测 [EB/OL]. (2016-10-14) [2019-07-01]. <http://www.chyxx.com/industry/201610/456788.html>.
- [18] 前瞻产业研究院. 2018年中药注射剂行业市场竞争格局与发展趋势分析 行业格局将重构 [EB/OL]. (2019-01-29) [2019-07-01]. <https://www.qianzhan.com/analyst/detail/220/190129-ccd4f951.html>.
- [19] 前瞻产业研究院. 2019-2024年中国中药注射剂行业发展前景与投资预测分析报告 [EB/OL]. (2019-01-29) [2019-07-01]. <https://www.qianzhan.com/analyst/detail/220/190129-ccd4f951.html>.
- [20] 杨平, 阳长明, 林丹, 等. 关于《中国药典》2015年版中成药剂量的分析和思考 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3741-3746.