

基于全生命周期理念的中药新药监管科学研究

黄哲^{1,2}, 李美辰¹, 施卉¹, 徐凤翔^{2*}

1. 沈阳药科大学工商管理学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 沈阳药科大学药品监管科学研究院, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 中药是我国具有原创性优势的健康资源, 近年来, 国家高度重视中医药的价值, 强调“传承精华, 守正创新”以推动中医药行业的健康发展。但目前中药仍面临创新能力不足、中药新药发展缓慢的问题, 严重制约中药产业的发展。中药新药研发具有政策导向性, 全生命周期管理理念的运用和监管科学的兴起, 将会促进中药监管体系与治理能力的发展, 为中药研发提供政策指导。对中药全生命周期各阶段的特殊性及其监管情况进行分析, 探索中药监管科学建设思路, 以期改善中药新药监管效果提供参考。

关键词: 中药; 新药研发; 全生命周期管理理念; 监管科学; 健康资源

中图分类号: R28 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)17-5132-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.17.003

Research on regulatory science of new Chinese medicine based on concept of whole life cycle

HUANG Zhe^{1,2}, LI Mei-chen¹, SHI Hui¹, XU Feng-xiang²

1. College of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Research Institute of Drug Regulatory Science, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) is preponderant health resource in China with originality. Recently, our country attaches great importance to the value of TCM, emphasizing “inheriting essence, keeping integrity and innovation” to promote the healthy development of TCM industry. But at present, TCM is still faced with the problem of insufficient innovation ability and slow development of new medicines, which seriously restricts the development of TCM industry. The research and development of new TCM is policy-oriented, the application of the whole life cycle management concept and the rise of regulatory science will promote the development of TCM regulatory system and governance capacity, and provide a policy guide for TCM research and development. This paper analyzes the particularity and supervision situation of the whole life cycle of TCM, and explores the construction ideas of the regulatory science of TCM to provide reference for improving the supervision effect of new medicines of TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; research and development of new drug; life cycle management concept; regulatory science; health resources

中药是我国具有原创性优势的健康资源, 为保障我国人民生命健康发挥了不可替代的重要作用。抗疟药——青蒿素的发现、新冠疫情中“三方三药”的显著疗效均彰显了中药在与疾病对抗中的巨大价值。中药新药的发展是中医经验传承和中药行业发

展的动力源泉, 近年来, 国家高度重视中药创新, 从战略顶层设计到法律体系再到切实可行的指导原则, 为中药新药研发提供了众多政策指导。然而从近年的中药新药审批情况看, 当前我国中药新药申报数量持续不足, 研发活跃度尚处于较低水平^[1-2],

收稿日期: 2021-08-06

基金项目: 2020 年辽宁省高等学校创新人才支持计划; 沈阳市 2020 年度科技人才项目 (RC200498); 辽宁省自然科学基金项目 (2020-MS-194); 沈阳药科大学青年教师事业发展支持计划 (ZQN2018010); 沈阳药科大学药品监管科学研究院专项基金资助 (2021jgkx005); 2020 年度辽宁省科学事业公益研究基金 (2020JH4/10100018); 辽宁省教育厅重点项目 (2019WZD02)

作者简介: 黄哲 (1978—), 女, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事决策理论与方法、药品监管科学的研究。

Tel: (024)23986542 E-mail: huangzhe2000@sina.com

***通信作者:** 徐凤翔 (1962—), 男, 沈阳药科大学党委书记, 教授, 博士, 主要从事高校教育管理、管理学的研究。E-mail: 635687334@qq.com

因此如何激发中药新药研发热情,从而更充分发挥其医疗价值,提高国际竞争力仍值得深入研究。

中药研发具有涉及学科众多的复杂性以及较强的政策敏感性,从中药材培育到临床使用,任何环节的疏漏都会导致研发的失败,完善中药监管体系不仅能够促进中药科学评价体系建设,为研发策略的制定提供依据,帮助实现成果转化;还能提高药品质量,减少中药不良反应事件给中医药消费市场带来的负面影响,增强市场信心,最终整体提高中药新药研发热情^[2]。因此,推进中药监管体系现代化建设是解决中药研发动力不足这一行业掣肘的关键。

新版《药品管理法》和《药品注册管理办法》引入了药品全生命周期管理理念,注重从药品注册到生产流通再到不良反应监测的全链条监管^[3],这种以品种为主线的整体统筹和系统设计与传统的分阶段监管理念相比,更利于各环节间的协同配合和动态管理,是未来药品监管模式的一种新趋势^[4]。而监管科学作为一门新兴学科,是各国药品监管部门在审评审批、检验检测等药品生命周期环节中引领、规范、保障和服务监管活动的理论原则和经验总结^[5]。监管科学建设不仅有利于新方法和新技术的发展,也有利于各监管机构间的协调,推动科学技术的进步以及跨学科的合作,是世界发达国家药监部门的共同价值追求。本文将在现有研究和成果的基础上,结合相关文献从药物发现、注册评价、生产、质量追溯、使用 5 个环节分析中药新药研发的特点、监管现状及难点,并从中药监管科学建设角度探索促进中药新药研发的思路和方法,为今后中药的发展提供参考。

1 基于全生命周期的中药新药特点及监管现状研究

1.1 药物发现环节

2020 年 9 月 28 日,国家药品监督管理局发布《中药注册分类及申报资料要求》,在文件发布通告中明确“中药新药包括中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂”^[6]。从注册分类中可以看出,中药新药的发现来源于 2 方面:一是从天然活性成分出发寻找创新药;二是通过对现有中药的二次开发、复方优化等开发新药。

种类繁多的中药是中药开发的巨大宝库。根据邓祖磊^[7]研究,在 2007 年我国已从 3000 多种药用植物中获得了 3563 个天然提取物并分离纯化出 5000 种单一化合物。与传统基于合成的药物发现方

法相比,从中药中发现药物的过程具有来源于临床实践的“经验导向性”,其成果也是现代治疗药物的重要组成部分,如从抗炎、抗感染药物黄连中提取的具有抗菌、抗炎活性的小檗碱以及从黄花蒿中提取出的抗疟药青蒿素等均表现出巨大的商业价值和宝贵的临床效用。虽然传统用药经验为新药的开发提供了重要的线索和依据,大大提高了从中药中发现活性成分的成功率,但在种类繁多、成分复杂的植物中寻找一种具有治疗效果的合成药物仍是一项艰巨的任务。随着生化技术、超临界流体萃取、膜分离、半仿生萃取等分离提取技术以及基因组学、蛋白质组学和代谢组学技术不断发展,为中药的研究开发、配方优化提供了便利^[7-8]。但与此同时这些新兴技术的发展也为监管带来了挑战。此外,中药创新型药物的开发不仅涉及技术还应考虑到资源依赖性,做好中药的种植培育工作以及关注生态伦理是保证中药开发可持续发展的关键。

对于中药复方制剂,其研发路径更能凸显其与化学药物的不同,具体表现在前者来源于丰富的临床实践,如古代经典名方、当代名医临床经验方(包括医疗机构中药制剂)和优秀民间验方^[9],而后者则源自实验室基于靶点和作用机制而发现的小分子化合物^[10],这一特点为中药新药研发提供了一条基于“临床经验-研发设计-临床前研究-临床研究”的“逆转化”思路,同时也为中药安全性评价及循证医学研究积累了大量的真实世界数据。

1.2 注册环节

中药注册评价涉及中药全生命周期,包括考虑中药材来源的可靠性和稳定性、生产工艺的质量可控性以及上市后安全性监测和再评价^[11],各阶段主要是基于风险-效益评估对申请人的申请进行决策,以确保药品安全有效、质量可控。

长期以来,中药化学成分复杂,生物效应多样,不同成分间协同作用。作用途径及特点使其难以用现代医学“单成分、单靶点”的研究模式来阐明,这也导致其质量标准体系与化学药物的确定思路有很大不同,需要建立符合中药特色的质量标准体系,以便为新药的安全性有效性评价及质量控制提供依据。目前分析领域许多新方法、新技术不断被引入到质量标准研究领域,色谱技术、液质联用、指纹图谱技术等现代分析技术能够提供大量化合物结构信息,并且适合分析复杂化合物体系^[12];生物测定法能够更好地保证中药来源的质量、品种和制剂的

鉴定、中间体提取物的稳定性以及制剂的一致性^[13]；质量标志物（quality marker, Q-Marker）^[14]、智能监管等概念在中药质量评价中也发挥着重要作用。

此外中医是一门经验性、实践性医学，注重辨证施治、遵循整体观治疗原则，不同于化学药易取得疗效及副作用方面可量化的数据。在评价中药的安全性和有效性时应充分结合中医药理论，从疾病症状、患者感受、复发情况、经济可及等角度综合评估产品的优劣。同时中医药几千年临床实践中积累了丰富的临床数据，在进行药物评价时应加以充分利用，做好基于真实世界的循证研究。另外，中药物质基础易发生变化，如复方制剂煎煮温度、时间，中药材饮片的自然波动等都会对物质基础产生一定的影响，但中药作用往往较为温和，此类变化对药物安全性产生的影响大小有待衡量。所以在中药上市后变更管理上，按照目前照搬国外基于小分子化学药成熟监管经验的管理模式（即主要以药用物质基础变化程度为标准，将上市后变更分为 I 类微小变更、II 类中度变更以及会引起药用物质基础明显改变的 III 类重大变更^[15]）是否能够涵盖所有中药变更范围仍待进一步研究^[2]。

监管活动方面，近年来药品监管部门也在不断探索完善中药注册评价体系的方式方法。一方面，强调要以中医理论为基础，在 2017 年国务院就已明确提出，要完善符合中药特点的注册制度和评价体系，随着新版《药品管理法》和《药品注册管理办法》的出台，以中药临床价值为导向的注册审评体系更加清晰，比如区别于化学药的 4 种加快上市注册申请程序，来源于古代经典名方的中药复方制剂单独享有“临床豁免”待遇。此外对于不同类型的中药新药实施分类监管，制定符合各自特点的技术资料要求。

另一方面，强调评价体系中循证医学的研究。基于循证医学的证据体系是国际医学实践中的主流，中药不能得到世界认可的主要原因也是其基于经验理论的证据体系不能融入到标准化的临床随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）中。美国食品药品监督管理局（food and drug administration, FDA）关于真实世界的研究为国内监管部门带来了启发，2020 年 1 月，国家药品监督管理局发布《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》^[16]，提出对已有人用经验药物的临床研发可尝试将真实世界证据（real world evidence,

RWS）与 RCT 相结合，探索临床试验设计的新方法。2021 年 6 月，国家药品监督管理局公布的第 2 批监管科学行动计划研究项目中也涉及真实世界数据支持中药评价方法研究，旨在形成 RWE 支持监管决策的评价新工具、新标准、新方法。目前真实世界研究（real world study, RWS）仍面临一些挑战包括数据孤岛问题、质量问题，存在较多偏倚和混杂等^[17]，但相信随着大数据和人工智能时代的到来，加之监管科学的发展，能够证明中药安全有效的临床证据体系将会日益完善。

1.3 生产环节

中药生产过程直接影响产品的质量和效果。中药新药生产研究覆盖药品全生命周期，包括临床试验前阶段的中试生产、临床研究阶段的规模放大生产以及用于产业化的上市后规模化生产^[18]。与化学药相比，在生产环节上，中药覆盖范围更广，涉及前期种植基地、种子种苗、种植采收管理，需不断完善中药材生产质量管理规范（good agricultural practices, GAP），以帮助提升农业生产的标准化水平，降低农药和化肥过度使用的风险。在生产质量控制上，目前，对原材料、中间产品和最终产品的主要质量控制方法——抽检，多为分离的人工控制，中药制剂原料来源多样、工艺复杂、生产流程长，因此，抽检结果可能不能充分全面地反映产品的质量，不利于对生产工艺变化的检测，对生产过程中可能出现的问题也不敏感。特别是在自动化程度低、信息集成能力差的传统中药制药工艺当中，上述问题更为显著。

区别于传统制药工艺，连续生产作为一种新兴制造技术，近年来凭借其灵活、高效和便捷的特点受到社会各界的广泛关注。连续制造（continuous manufacturing）是原材料被不断输入，而成品以相同的流速持续稳定流出的过程^[19]。生产过程中充分运用过程分析技术（process analysis technology, PAT），整个生产系统始终处于受控状态。

中药生产过程实施连续制造，需要包括连续型的生产设备及新工艺、PAT 工具和先进的控制方法等新技术作为支撑，但是由于目前缺乏科研机构 and 企业的积极参与，同时也受制于国内相对保守的监管政策，中药制药行业的创新发展仍处于起步阶段。但在国际上对于连续制造及其关键的 PAT 已经采取了一些监管措施，美国 FDA 已经在 2004 年发布了《关于工艺分析技术的行业指南》，并在 2019 年发布

了《实施连续制造的指南草案》；国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）于 2021 年 7 月正式公布了 Q13《原料药和药品的连续生产》公开征询意见，逐渐完善的监管措施会对技术的发展起到明显的促进作用。此外，质量源于设计（quality by design, QbD）理念、热分析技术、近红外光谱技术等作为强大的 PAT 工具，已被应用于中药工艺过程的实时监测。

1.4 中药追溯过程

中药追溯是通过基于电子监管系统的信息追溯体系对产品实行从中药材种植/养殖到中成药销售与使用的全生命周期质量控制过程。中药质量追溯体系虽与其他行业有很多的互通之处，但也有其特殊性，主要体现在以下几点：（1）中药品种多，情况复杂，如中药材就可以再细分为动物、植物和矿物 3 种类别，中药材来源的多样性为以次充好、以假乱真提供了便利，中药材追溯综合了农产品等多个行业的质量追溯特征；（2）各类中药材追溯需要的数据指标及标识方式不一致，大大增加了追溯难度；（3）中药饮片是中药材初步加工后的产品，除具有上述中药材追溯特点外，中药饮片还存在包装简单的问题，对产品性状质量的保护能力差，易出现产品质量不合格现象。故为避免中药非法流通乱象，提高全程质量控制及溯源能力，完善中药材和中药饮片质量追溯体系是十分关键的。

从 2003 年的“龙胆泻肝丸事件”到 2013 年的“病死甲鱼骨入药事件”^[20]，再到药品抽检不合格结果中有 74.04% 来自中药材和中药饮片^[21]，均表明加强对中药材和中药饮片追溯体系的建设刻不容缓。2017 年 2 月，《关于推进重要产品信息化追溯体系建设的指导意见》将中药材流通过程纳入了追溯体系；2018 年 7 月，国家药品监督管理局发布《中药材生产质量管理规范》（征求意见稿），提出企业应当建立中药材生产质量追溯体系，保证中药材从种子到贮藏运输过程中的关键环节实现可追溯；2019 年 4 月起，在一年时间内国家药品监督管理局先后发布 10 个药品追溯标准，为药品信息化追溯体系建设提供技术支撑；新《药品管理法》更是从药品监管最高法律层面明确规定中药饮片生产企业应建立信息化追溯系统。系列法律法规文件为构建一个基于信息化的中药追溯系统提供了一个标准框架。

但目前中药追溯体系主要还存在以下 2 个问题：一是追溯体系具有地域性，未建立全国统一的追溯体系，不利于中药的跨地域流通监管^[22]；二是追溯体系覆盖范围尚不完整，仅对种植、生产等环节进行了探索，未涉及使用单位和药品零售企业的终端追溯工作^[23]。

对此，Q-Marker、区块链技术云存储、物联网、二维码等技术的发展可为完善追溯体系贡献力量，监管部门应予以关注，加强相关规范的制定，引起行业对这些新技术的重视。助力中药追溯体系实现来源可查询，去向可追溯，责任可追究的目标。

1.5 中药药物警戒

药物警戒即对药品不良反应或其他任何可能与药物有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制，是贯穿药品全生命周期的概念，是药品不良反应（adverse reaction, ADR）监测的拓展和升级^[24]。而“中药药物警戒”是在现有化学药物警戒体系基础上融入我国中医药特点的新概念。中药警戒的特点主要体现在以下几方面：一是中药来源于中药材，与化学药相比增加了种植、培育、采收、炮制等环节，并且种类多样、质量控制不稳定，存在一定的安全隐患，警戒工作或应更加前移，对上述环节加以考虑；其次，由于中药来源、加工工艺的多样性，以及药效、毒副作用的不同，在数据计算和挖掘上应体现其特殊性；最后，中药上市后 ADR 报告结果有限，如使用中药复方制剂出现 ADR 后无法具体归因到某味中药等^[22]。因此，如何在化学药警戒体系的基础上融入中医药特色，开展合适的 ADR 报告收集、数据处理算法研究、风险信号挖掘等工作是中药警戒体系建设的关键。

目前，欧盟体系、世界卫生组织（World Health Organization, WHO）的乌普萨拉监测中心（Uppsala Monitoring Centre, UMC）体系、ICH 体系均已发展成为国际公认的较为完善的药物警戒体系，在全球化交流合作的背景下，我国也开始了药物警戒体系的建设。自 1999 年起开展药品 ADR 监测工作到 2019 年新版《药品管理法》从立法角度明确规定将药物警戒制度列为我国药品管理的基本制度，药物警戒体系的建设工作越来越正规化。

然而，中药的药物警戒体系仍在不断发展完善当中，目前的 ADR 监测和报告系统不足以完全支持中药产品全生命周期的监管。政府已经采取了一些重要的相关举措。2015 年，国家药品 ADR 监测

中心启动了中国医院药物警戒系统,这个全国性的计划旨在主动识别安全信号,并协助分析药物与 ADR 之间的关联性。同时,为了全链条实现数据标记及风险识别的目标,中医药监管研究所联合相关企业筹建了“中医药大数据研究中心”,结合区块链、大数据、人工智能等新兴技术致力于国家 ADR 数据的挖掘。

2 中药监管科学建设

从上述分析可以看出,中药新药是中医理论指导下的药学体系,与传统化学药物相比具有诸多复杂性和可变性,而且无论是药物发现、注册审评,还是生产、流通甚至到上市后安全性监测,在中药新药的整个生命周期中,新技术、新方法被不断引入,使国家药品监督管理局对新产品的评估及监管变得更加复杂、更具挑战。对此,监管科学必须加快发展,为药监部门配备必要的工具和方法,以可靠地评估这些来自新科学发展的产品的安全性和有效性^[25]。而且中药是我国药品体系的特有组成部分,缺少国际成熟监管经验的参考,更需要自己多加探索与实践,以促进中药新药监管体系的完善。参照国内外药品监管科学研究思路,或可将中药新药监管科学建设聚焦于以下几方面。

2.1 推进中药监管科学发展合作,实现整体联动

中药传承创新过程中遇到的困难和挑战不仅仅是监管部门的问题。要开发新的技术、标准、工具,实现理论创新、药物创新、技术创新,最后真正取得应用科学的进步,离不开与各利益相关者的合作。药监部门要发挥其核心引领作用,积极完善部门间协同联动生态圈、构建全社会监管共治生态圈、融入国际开放共享生态圈。2013 年起,国家不断加强与非政府机构间的合作,于 2013 年成立了国家药品监督管理局研究会,为各利益相关方在药品监督管理事业上的沟通交流提供平台,促进我国药品监管科学的发展。此后,为进一步加强监管活动的技术支持,监管部门依托清华大学、北京大学等高等院校,建立中药监管科学研究基地,并于 2019 年与北京中医药大学签署《中药监管科学研究合作协议》,成立中药监管科学研究院,形成了“政-产-学-研-用”的协同创新机制。同时,国家药品监督管理局努力加强国际合作,积极转化和借鉴国际最先进的科研成果和监管经验,目前,我国已加入 ICH、WHO 草药产品注册监管联盟(International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines, IRCH)等国际

组织,并在为加入国际药品认证合作组织(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)而努力。

2.2 制定相关技术要求,促进科学技术在药物开发中的整合

近年来,创新速度不断加速,新兴技术不断涌现,为攻克中药新药发现、评估、生产过程中相关技术难题带来了希望的同时,也为监管活动带来了挑战。监管机构应与各方一同,鼓励并促进前沿科学知识和技术方法融入到药物开发中。虽然从 2017 年《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》到新版《药品管理法》再到 2021 年的《中药注册管理专门规定》(征求意见稿)无不针对中药监管提出一些创新性举措,但是,从中药行业整体创新情况看仍与政策目标有较大差距,所以为加快政策落地,中药研发整体技术要求的完善是至关重要的。对此,监管部门要加强与开发人员、制造商等相关机构的前期交流,深入了解基层实际情况;发动社会各方广泛参与,开发技术研究平台,以有效地解决相关技术问题;并充分结合中药自身研发规律,从而不断完善中药技术评价体系,推动科学技术与中药开发的融合^[2]。

2.3 加强中药监管科学人才培养,完善监管队伍建设

“人才是发展的第一动力”,政策制定、技术研究、沟通合作等方面的发展都离不开人的主观能动性,建立一支监管科学人才队伍已经成为发达国家监管机构的共同目标。2013 年,美国临床和转化科学监管科学工作组便从研究伦理、监管政策与流程、药物发现与开发等 11 个监管科学核心主题领域对药品监管科学人才能力素质提供了清晰的描述^[26],该举措为人才培养指明了方向,明确了要求。在中药监管科学领域,也应结合中药发展特点,编制中药监管科学人才能力清单,为人才培养提供清晰的总方向。在总方向的统领下,应设置专职机构或部门对人才培养工作加以系统管理。对于监管部门在职人员的继续教育,应积极协同企业、科研院所、高校等筹备各类研讨会、高峰论坛等学术交流、专家授课活动,提高监管人员对新技术的认识与掌握。对于中药监管科学储备人才的培养,首先要依托高等院校这一重要的人才培养系统,进行课程设计与学科建设,积极开展各类科研项目,加强学科理论与基础研究建设;其次,应积极推动产学研融合,

培养拥有监管科学应用能力的高层次人才。

3 讨论

通过监管科学研究完善中药新药全生命周期监管体系建设,既能够完善审评审批体系,提高注册成功率,还能为产品质量提供保障,增强各界对中药市场信心,2 种效果的共同作用下,基于申请情况和市场回报双重利好的结果导向,各利益相关方将会更积极地投入到中药新药研发活动,最终形成行业利润-长远发展-人类健康间的良性循环。

监管科学的价值体现在保证药监部门跟上技术创新,患者需求,时代发展的前进步伐。国家药品监督管理局也已经认识到监管科学和全生命周期管理理念在中药监管基础活动中的巨大潜力,在两批监管科学行动计划重点项目中均包含专门考虑中药特色的研究,内容涉及中药安全性和有效性评价、全过程质量控制以及真实世界数据支持中药评价的方法研究。系列项目致力于使监管决策过程变得更科学、更具前瞻性、适应性和适应性。此外,国家药品监督管理局还通过药品上市许可持有人制度(marketing authorization holder, MAH)的确立以及 ICH Q12《药品生命周期管理技术和监管考虑指南》等文件的引入不断强化全周期过程管理理念。

中药是我国的特色,也是我国宝贵的财富。与时俱进,持续探索中药新药监管模式,不断完善中药监管科学建设是促进中药走向国门,走向国际化的重要保障,也是推动我国成为制药强国,建设国际领先级药品监管机构的重要突破口。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王汝琳. 2011—2017 年中国中药新药注册申请分析 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(7): 910-914.
- [2] 唐健元. 关于中药新药研制技术要求的思考和建议 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 4009-4016.
- [3] 王平, 杨胜, 张建武. 新时代药品注册管理体系的设计与构建——2020 年版《药品注册管理办法》的新理念、新内容、新要求及实施进展 [J]. 中国食品药品监管, 2021(06): 8-17.
- [4] 肇晖. 科学监管推动药品全生命周期管理 [J]. 上海医药, 2020, 41(13): 1-2.
- [5] 雷海民. 监管科学助力中药监管能力升级 [N]. 中国医药报, 2020-07-06(1).
- [6] 国家药品监督管理局. 关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告 [EB/OL]. (2020-09-28) [2021-08-16].

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.

- [7] 邓祖磊. 中药新技术在中药创新研究中的应用 [J]. 中国药业, 2007, 16(24): 58-60.
- [8] Pan SY, Zhou SF, Gao SH, Yu ZL, et al. New perspectives on how to discover drugs from herbal medicines: CAM's outstanding contribution to modern therapeutics [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 627375.
- [9] 张铁军, 刘昌孝. 新形势下中药新药研发的思路与策略 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 1-8.
- [10] 韩玲, 孙祖越, 杨威, 等. 全流程中药安全性评价和监管 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(11): 801-810.
- [11] 方悦, 丰志培, 陶群山. 加快中药创新研发需关注四点 [N]. 健康报, 2020-03-11(5).
- [12] 潘丽, 王峥涛, 杨莉. 中药质量标准研究的关键科学问题与相关前沿分析技术应用展望 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(1): 14-20.
- [13] 游云, 廖福龙, 黄璐琦. 基于生物活性测定开展中药质量控制的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(3): 452-456.
- [14] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [15] 国家药品监督管理局. 总局关于发布已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则的通告(2017 年第 141 号) [EB/OL]. (2017-09-11) [2021-08-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20170911171501800.html>.
- [16] 方碧陶. 国家药品监督管理局印发《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》 [J]. 中医药管理杂志, 2020, 28(2): 107.
- [17] 张俊华, 郑文科, 张伯礼, 等. 真实世界研究 [J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3101-3105.
- [18] 赵巍, 马秀璟, 屠鹏飞. 中药新药药学研究的思考 [J]. 中草药, 2019, 50(23): 5872-5875.
- [19] 倪鸿飞, 何衍钦, 沈欢超, 等. 连续制造研究进展及中药过程知识系统研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8): 2045-2050.
- [20] 褚甜甜. 中药流通环节安全监管问题及对策研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [21] 刘美云, 李竹, 董庆, 等. 2017—2019 年我国大陆各省市自治区药品抽检不合格结果分析 [J]. 药学与临床研究, 2021, 29(1): 69-72.
- [22] 刘慧, 柴发永, 宋光胜, 等. 浅谈新修订《药品管理法》

- 和《疫苗管理法》相关的药品信息化追溯体系建设 [J]. 中国食品药品监管, 2021(5): 98-107.
- [23] 翟巧利, 朱秋珍, 侯晓丽, 等. 中药饮片质量追溯体系构建的研究进展 [J]. 安徽医药, 2021, 25(8): 1485-1488.
- [24] 袁林, 高燕, 路长飞. 我国建立药物警戒制度的初步思考 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(11): 749-752.
- [25] Liang Z J, Lai Y F, Li M, *et al.* Applying regulatory science in traditional Chinese medicines for improving public safety and facilitating innovation in China: A scoping review and regulatory implications [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 23.
- [26] UPMC. Regulatory Science Competencies in 11 Core Thematic Areas[EB/OL]. (2016-04-26) [2021-08-16]. <https://www.Urnc.roches-ter.edu/MediaLibraries/URMC/Media/office-research-alliances/documents/cts12298-sup-0002-AppendixS2.pdf>.

[责任编辑 潘明佳]