

• 专 论 •

质量属性导向的中药质量控制范式变革

钱忠直¹, 于江泳²

1. 国家药典委员会, 北京 100061

2. 国家药品监督管理局药品注册司, 北京 100037

摘 要: 中药质量控制经历了由经验鉴别、成分检测向多成分及整体控制不断深化的过程。随着现代药品质量科学、分析技术、生产方式和数据环境发展, 质量研究面临的核心问题正在由“能够检测什么”进一步转向“什么真正关系产品质量并需要得到保证”。以关键质量属性(critical quality attributes, CQA)为核心, 从临床定位和产品理解出发, 提出“药品质量概貌-候选质量属性-CQA 辨识-物料、过程及中间物料研究-关键物料属性(critical material attributes, CMA)/关键过程参数(critical process parameters, CPP)辨识-质量形成规律-质量状态评价-生命周期持续确认”的方法学框架; 强调 CQA 关键性应由具体产品质量风险和相应证据支持, CMA 和 CPP 应基于 CQA 牵引的全过程研究辨识, 全过程研究应服务于关键控制而非项目叠加; 进一步讨论整体评价的非补偿性边界、可靠测量、回顾性与前瞻性研究及真实生产数据在持续确认中的作用。认为中药质量控制由成分导向转向质量属性导向, 并非否定既有分析技术和质量标准体系, 而是将研究起点由“发现什么、能够测什么”进一步转向“什么真正重要、为什么重要、如何形成及如何持续保证”。这一范式变革仍需通过不同类型中药产品和真实商业化生产数据持续验证和完善。

关键词: 中药; 质量属性; 关键质量属性; 全过程控制; 质量状态评价; 监管科学

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)17-6661-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.17.001

Quality attribute-oriented paradigm transformation in quality control of traditional Chinese medicines

QIAN Zhongzhi¹, YU Jiangyong²

1. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China

2. Drug Registration Department, National Medical Products Administration, Beijing 100037, China

Abstract: Quality control of traditional Chinese medicines (TCM) has progressively evolved from empirical identification and component testing toward multicomponent and holistic control. With advances in modern pharmaceutical quality science, analytical technologies, manufacturing methods, and data environment, the central question is shifting from “what can be measured” to “what truly matters to product quality and therefore needs to be assured.” Centered on critical quality attributes (CQA), this article proposes a methodological framework that starts from clinical positioning and product understanding and proceeds through “a product quality profile-candidate quality attributes-CQA identification-investigation of materials, processes, and intermediate materials-identification of critical material attributes (CMAs)/critical process parameters (CPPs)-quality formation laws-quality state evaluation-continuous lifecycle confirmation”. CQA criticality should be supported by product-specific quality risks and corresponding evidence. CMAs and CPPs should be identified through whole-process investigation guided by CQAs, and whole-process investigation should serve targeted control rather than expansion of control items. The article further discusses the non-compensatory boundary of holistic evaluation, reliable measurement, complementary retrospective and prospective studies, and the role of real-world manufacturing data in continual confirmation. A shift from a component-oriented to a quality attribute-oriented approach does not negate established analytical technologies or quality standards. Rather, it relocates the starting point of quality research from “what can be found and measured” to

收稿日期: 2026-06-24

作者简介: 钱忠直, 教授, 博士生导师, 从事药典编制、中药标准制定与质量控制研究。E-mail: 2677621834@qq.com

“what truly matters, why it matters, how it is formed, and how it can be continuously assured.” This paradigm transformation requires further validation and refinement across different types of traditional Chinese medicine products and real-world commercial manufacturing data.

Key words: traditional Chinese medicine; quality attribute; critical quality attribute; whole-process control; quality state evaluation; regulatory science

中药质量控制经历了由传统经验鉴别向现代分析检测、由单一指标性成分向多成分及整体控制不断深化的过程。指纹图谱、特征图谱、多成分定量等技术的发展,显著丰富了中药质量信息,并推动质量控制由局部检测向整体控制迈进^[1-3]。但随着分析能力不断提高,中药质量研究面临的问题也由“能够检测什么”进一步转向“什么真正关系产品质量并需要得到保证”。这一转变具有现代药品质量科学的理论基础。以质量源于设计为代表的现代药品质量理念,已将关键质量属性(critical quality attributes, CQA)及相关物料属性、过程参数和产品、过程理解纳入药品研发与质量管理框架^[4]。但这些理论和方法主要形成于现代药物特别是化学药较为成熟的质量体系。中药具有天然来源物料、多环节加工和复杂物质体系等特点,如何将具有普遍意义的 CQA 理念转化为符合中药自身质量形成规律的方法学,并不能由既有框架简单推演得到。

我国中药监管制度近年来已开始吸收 CQA、全过程控制和生命周期管理等现代药品质量理念,《中药标准管理专门规定》进一步提出相关要求^[5]。但监管理念的引入并不意味着中药自身的 CQA 研究方法已经成熟。如何辨识中药 CQA,如何追溯其形成和变异,如何建立物料、生产过程、中间物料与终产品质量之间的证据联系,并据此形成适合中药特点的评价和控制方式,仍是需要研究先行解决的问题。

因此,中药质量控制需要解决的已不再只是如何避免以少数指标评价复杂体系造成的局限,而是如何从日益丰富的质量信息中辨识真正关键的质量属性,并认识其形成和变异规律。由单指标走向多成分和整体控制主要解决了“如何看得更多、看得更全面”;进一步由成分导向转向质量属性导向则需要研究“什么真正重要、为什么重要、如何形成及如何保证”。二者不是替代关系,而是中药质量认识不断深化的递进过程。

基于上述认识,本文从临床定位和产品理解出发,以药品质量概貌和 CQA 辨识为起点,进一步探讨物料属性、生产过程和中间物料状态与 CQA 形

成和变异之间的关系,及如何在全过程证据基础上开展质量状态评价和生命周期持续确认。本文旨在提出一种中药质量属性研究的方法学框架,其适用范围、证据要求和具体实施方式仍需通过不同类型中药产品和真实生产数据进一步验证和完善。

1 从产品理解到 CQA 辨识-质量属性导向的逻辑起点

1.1 从临床定位和产品理解确定质量目标

质量属性导向首先需要改变质量研究的逻辑起点。传统质量研究多从已有质量标准、已知化学成分或现有分析能力出发;如果转向 CQA 导向,则首先需要追问对于一个具体产品,为保证其安全性、有效性和质量一致性,哪些质量属性值得重点关注?因此,CQA 辨识有必要建立在充分的产品理解基础上。对于上市中成药,可综合处方组成、剂型、给药途径、功能主治或适应证、适用人群、用法用量、疗程、已知安全性风险及注册研究、临床应用和长期生产积累的信息,形成对产品预期质量目标的整体认识;研发阶段产品则可随着药学、药理毒理和临床证据积累持续深化这种认识^[4]。

强调临床定位并不意味着每一项质量属性都必须与临床结局建立直接定量关系。对于复杂中药体系,在现阶段既不现实,也未必必要。但质量属性关键性的判断最终应能够回到产品安全性、有效性和质量一致性这一根本目标,而不能仅由成分是否具有药理活性、文献报道多少或检测方法是否成熟决定。

如果仍主要从已有成分和检测项目中选择所谓“关键指标”,即使使用 CQA 这一术语,也可能只是对原有质量控制项目重新分类,而尚未真正改变质量研究的逻辑。

1.2 以药品质量概貌承接产品理解与候选质量属性

从产品理解直接进入单个 CQA 筛选,仍可能重新落入“寻找指标”的路径。为避免这一倾向,可在二者之间形成一个反映产品整体质量要求的中间层次——药品质量概貌。药品质量概貌不应只是现行质量标准项目的汇总,可依据产品临床定位和产品特点,对保证安全性、有效性和质量一致性

所需要关注的质量属性进行系统梳理。根据具体产品特点,这些属性可以涉及化学、物理、生物学、微生物学及与剂型和给药途径相关的其他方面。

这一层次对于中药具有特殊意义。天然来源物料的生物变异、炮制和生产过程引起的物质基础变化,及制剂过程形成的物理和生物学特征等,均提示中药质量研究不宜预设“化学成分即质量属性”的单一路径。药品质量概貌的作用是在尚未作出关键性判断之前,尽可能完整地界定需要被审视的质量属性范围。

由此,质量研究的逻辑可由发现成分→建立方法→设置项目→制定限度进一步转向为临床定位与产品理解→药品质量概貌→候选质量属性→CQA 辨识→评价与控制。其实质是把分析检测从定义质量的起点,重新放回认识、评价和控制质量的工具位置。

1.3 CQA 的关键性需要由产品风险和证据支持

药品质量概貌界定了候选质量属性范围,但并非所有候选属性均应被认定为 CQA。关键性的判断需要考察属性偏离适宜状态后对产品安全性、有效性或预期产品质量的潜在影响,并结合证据强度、不确定性和风险程度进行评价^[4,6]。

不同属性的证据来源和强度可以不同,包括临床和上市后信息、药理毒理、作用机制、处方和工艺特点、稳定性研究及历史生产数据等。某一成分具有药理活性、体现来源特征、能够区分不同样品或已有成熟分析方法,均可以成为其进入候选属性研究的理由,但候选属性的发现与 CQA 的确认属于不同证据层级。

既有研究赋予某一成分或指标的理论名称、功能定位或概念属性,不能替代其在具体产品中作为 CQA 所需要的关键性证据。能够发现潜在质量相关成分或信息的方法,其价值首先体现在候选质量属性的发现和证据生成;候选属性的发现方法本身不构成独立于具体产品质量目标之上的质量控制逻辑。因此,对于候选质量属性,可进一步追问 3 个基本问题:为什么与该产品质量有关?其变异可能带来什么质量风险?现有证据是否足以支持其关键性判断?在这一意义上,CQA 不是新的成分标签,也不宜成为给现有标准项目附加的“关键”称谓,而应理解为针对具体产品、基于质量风险和相应证据形成的关键性判断。

这种判断本身也需要进一步研究某一 CQA 的

变异来自哪里,在生产过程中如何形成和传递,哪些物料属性和过程因素真正影响它。由此,研究才能从 CQA 辨识继续进入质量形成规律的探索。

2 从 CQA 辨识到质量形成规律-由终点检测走向全过程质量研究

2.1 从“什么重要”进一步研究“质量如何形成”

CQA 回答了哪些质量属性可能需要重点关注,却尚未回答这些属性如何形成及为什么发生变异。如果确定某一 CQA 后随即建立终产品检测方法和限度,质量研究仍可能停留在终点判断:可以知道结果如何,却难以解释其原因,也难以确定风险在哪个环节控制最有效。

因此,质量属性研究有必要由终产品进一步向上游延伸,考察起始物料、生产过程及中间物料状态与 CQA 之间的关系,逐步认识 CQA 在生产全过程中的来源、传递、转化和变异规律^[4,7-8]。

对于中药这一研究尤其重要。中药材的基原、产地、生态环境、采收和产地加工、贮藏等可能造成起始物料差异;饮片前处理和炮制及后续提取、分离、纯化、浓缩、干燥和制剂成型等过程,又可能持续改变物质组成、相对比例和物理状态。最终产品质量往往是天然物料变异与多环节生产过程共同作用的结果,仅研究终产品难以揭示这种形成过程。

2.2 以 CQA 为牵引研究 CMA 和 CPP

全过程研究不宜简单从大量物料属性和工艺参数中筛选统计显著项,而可尝试以 CQA 为牵引,向上游追溯可能影响其形成和变异的因素。关键物料属性(critical material attributes, CMA)的关键性应主要体现在其变化可能影响一个或多个 CQA,而不是该物料属性本身变异幅度较大;关键过程参数(critical process parameters, CPP)的判断同样需要研究其变化及在何种程度上影响 CQA,而不能仅依据经验重要性、参数名称或是否列入工艺规程确定。

由此,CQA、CMA 和 CPP 之间可以形成如下研究关系:物料属性及其变异→生产过程作用→中间物料状态变化→CQA 形成与变异。这种关系需要通过产品和过程知识、风险分析、实验研究及真实生产数据逐步验证^[4,6-8]。统计分析可以发现关联和形成研究线索,但统计相关本身不能完成关键性的确认,更不能替代药理学机制、过程知识和质量风险判断。

2.3 中间物料可作为观察质量形成过程的重要证据节点

如果研究仅比较起始物料与终产品,即使发现二者存在关联,也难以说明这种关系如何在生产过程中形成。提取液、浓缩液、浸膏、干膏、颗粒等中间物料记录了物料经过不同工序后的阶段性状态,可以为观察起始物料属性在生产过程中的传递、削弱、富集或转化,及工艺变化如何逐步作用于终产品 CQA 提供重要证据。

以提取-浓缩过程为例,若某一终产品 CQA 出现批间变异,可尝试由该属性向上游追溯:比较相关起始物料属性的批间差异,结合提取方式及工艺参数,观察提取液、浓缩液等中间物料状态变化,再分析这种变化能否继续传递至终产品。若某项物料变异在后续过程中被有效缓冲,即使其自身批间差异较大,也未必构成 CMA;反之,某项物料属性或过程参数的变化若经生产过程传递或放大并最终影响 CQA,其关键性则值得进一步研究。

由此,判断一个物料属性或过程因素是否关键,不能只观察其自身是否变化,而需要研究这种变化能否传递至 CQA、如何传递及影响程度。对于天然来源中药而言,这也意味着全过程研究的目标并非消除所有物料变异,而是辨识哪些变异真正影响产品质量,以及生产过程对这些变异具有缓冲、放大还是转化作用。

2.4 全过程研究的目标应是认识质量规律,而非增加控制项目

由终产品向全过程延伸,并不意味着将所有物料属性定义为 CMA、所有工艺参数定义为 CPP,也不意味着为所有中间物料增加检测项目。否则,只是把“终产品项目叠加”扩展为“全过程项目叠加”,仍没有真正解决质量属性导向所提出的问题。

全过程研究获得的信息可以分别服务于产品和过程理解、风险识别、趋势监测和关键性判断。只有那些对 CQA 具有重要影响并获得相应证据支持的因素,才有必要进一步讨论其是否进入关键物料、关键过程或常规控制体系。因此可以提出一个基础研究原则:研究范围可以宽,最终控制应依据风险和证据收敛。

CQA 导向全过程研究所追求的不应是一张不断扩大的 CQA、CMA 和 CPP 清单,而应是通过批次关联,将物料属性、生产过程、中间物料状态和终产品质量置于同一证据链中,逐步认识质量形成

和变异规律,并据此探索由“通过终产品检验发现质量问题”向“依据质量形成规律预防和控制质量风险”的转变。

3 以 CQA 为核心的质量状态评价——从符合性判断走向质量决策

3.1 从“是否符合标准”进一步认识“是否处于预期质量状态”

药品质量标准通过规定检验项目、分析方法和限度,为产品放行和监管检验提供明确的符合性判定依据,这一基本功能不可替代。但质量属性研究还可以进一步关注 CQA 是否处于预期状态,其批间变异是否稳定,以及观察到的变化能否由物料和生产过程得到合理解释。

因此,本文所指的质量状态评价并不是另设一套取代法定标准的判定体系,而是在符合性判断基础上,尝试利用 CQA 及其全过程信息进一步认识产品和过程是否处于稳定、可预测和受控的状态^[9]。如某项 CQA 虽未超出规定限度,但连续批次出现单向漂移;多个 CQA 分别符合要求,其组合特征却明显偏离历史稳定状态;或终产品仍然合格,而相关 CMA、CPP 或中间物料状态已持续变化。这些信息未必构成“不符合规定”,但可能成为进一步调查和风险评价的信号。

由此,质量评价可以从回答“这一批是否符合标准”,进一步拓展到研究“产品和过程是否持续处于预期质量状态”。其意义在于增加风险识别能力,而不是改变法定合格判定边界。

3.2 整体评价应保持关键属性的非补偿性边界

中药具有多成分、多属性特点,指纹图谱、多指标评价和多变量分析等有助于认识产品整体质量特征。但在质量决策中,需要区分整体质量认识与关键属性判定。如果某一 CQA 已有充分证据表明其异常涉及明确的重要质量风险,其不可接受状态原则上不应通过其他属性的“较好表现”予以补偿。与重要安全风险有关的属性发生不可接受变化,不能因为其他成分含量较高、整体相似度较好或综合评分仍处于某一区间而简单抵消。

因此,可考虑形成具有层级性的质量状态认识:首先评价具有明确风险约束的 CQA 是否处于可接受范围;在此基础上,再利用多属性和多变量信息研究整体质量状态、批间一致性和变化趋势。整体评价可以增加对质量的认知,但不能消解 CQA 本身的风险约束。

3.3 多变量分析用于识别质量状态,而非重新定义合格

当 CQA 及相关 CMA、CPP 和中间物料数据能够实现批次关联后,单变量逐项观察可能难以充分揭示变量之间的结构关系。多变量统计、模式识别及其他数据分析方法,可以用于探索历史稳定状态的特征、识别异常批次和趋势性漂移,并辅助分析造成状态变化的主要因素。其主要价值在于帮助回答当前批次是否偏离历史稳定状态,哪些属性发生主要变化,这种变化是否可能追溯至特定物料或生产环节,及观察到的是正常波动、趋势还是异常信号,而不是将多个指标简单合成为新的“总分”,更不宜由模型结果直接替代 CQA 本身和法定质量标准。模型若用于质量决策,其适用目的、数据代表性、变量的质量意义及验证边界都需要明确。统计上的良好区分不能自动转化为具有监管意义的质量判定。

3.4 可靠测量是质量状态研究的必要基础

确定了“什么需要关注”,还必须能够可靠地测量。对于拟进入质量决策的 CQA,其分析方法应具有与预期用途相适应的性能;分析方法自身的变异不能与产品真实质量变异混淆,尤其在属性值接近控制边界、进行趋势比较或开展跨批次、跨实验室评价时更为重要^[10-12]。在这一框架下,可以区分 3 个相互衔接而不能彼此替代的问题:质量科学回答“什么需要关注和控制”;分析科学与计量学回答“如何获得可靠的测量结果”;质量管理和监管科学回答“如何依据证据作出质量决策”。如果第 1 个问题没有解决,测量再准确也可能只是精确测量了质量意义有限的指标;如果第 2 个问题没有解决,对重要属性的认识可能受到测量误差干扰;如果第 3 个问题没有解决,可靠的数据仍难以转化为有效的质量控制。

因此,质量属性导向并不是降低分析检测的重要性,而是重新认识检测在质量科学体系中的目的和位置。当 CQA 及其形成规律得到较充分认识并具备可靠评价能力后,还需要通过具体产品研究进一步探索风险最适宜的控制位置及控制方式。

4 从一次性研究走向全生命周期持续确认

4.1 CQA 及其形成规律需要持续接受证据检验

CQA 辨识及其形成规律的认识建立在特定阶段的产品知识和证据基础之上,不宜被理解为一次研究即可永久确定的结论。随着生产批次增加、物

料来源和生产条件变化、分析能力提高及上市后安全性和有效性信息积累,原有判断可能得到验证,也可能需要修正^[9,13]。CMA 和 CPP 的关键性同样取决于其与 CQA 之间关系的持续证据。某些早期认为具有潜在关键性的因素,可能随着数据积累显示其风险有限;此前未被充分认识的因素,也可能因新的生产、质量或临床信息而显示出重要性。

因此,CQA、CMA 和 CPP 不是静态标签,而是基于不断积累证据形成并持续接受验证的质量判断。这一点对于中药尤其值得关注。天然来源物料客观存在变异,长期商业化生产覆盖的来源、季节、批次和生产条件通常远超研发阶段有限样本。上市并不意味着产品和过程理解已经完成,而可能意味着其进入了利用更广泛真实生产数据持续检验和深化质量认识的新阶段。

4.2 回顾性与前瞻性研究可形成互补证据

随着生产自动化、数字化及电子批生产记录、制造执行系统和实验室信息管理系统等逐步应用,物料、生产过程、中间物料与终产品质量之间建立批次关联开始具备更好的数据条件。商业化生产持续形成的物料、工艺、中间物料、终产品及偏差、变更和稳定性数据,除服务于生产管理和产品放行外,也可以成为检验既有产品和过程认识的重要研究资源。

对于已上市产品,可以利用历史数据开展回顾性研究,尝试建立物料、生产过程、中间物料与终产品 CQA 之间的批次关联,从既有生产实践中发现质量变异规律。但历史数据主要服务于其形成时的生产管理和合规目的,可能存在数据结构不一致、中间物料信息不足或批次关联不完整等局限。因此,回顾性研究需要尊重历史数据的原始状态和证据边界,不宜围绕预设的 CQA、CMA 或 CPP 结论选择性重构数据。

前瞻性研究则可以针对既有证据中的不确定性和待验证假设,预先规划数据采集、过程取样和批次关联,主动形成更加完整的验证证据。二者的研究价值有所不同,回顾性研究从既有生产实践中发现和验证规律;前瞻性研究针对尚未解决的问题主动形成证据。

4.3 真实生产和变更数据可推动质量知识形成闭环

生命周期研究的价值不在于持续积累更多数据,而在于使新证据不断反馈和检验既有质量认识。物料、生产工艺、设备、规模或包装系统等发

生变化时,除了完成相应法规要求的变更评价,还可以进一步研究变更是否改变 CQA 的形成条件,及既有 CMA、CPP 和中间物料与 CQA 之间的关系是否仍然成立^[9,13]。

从研究角度看,变更不仅意味着新的质量风险,也可能为检验既有产品和过程认识的稳健性提供重要条件。长期商业化生产中的正常波动、偏差、趋势及变更前后数据,都可以成为持续认识质量形成规律的真实证据。

由此,可以形成一个有待持续验证和完善的质量知识闭环:产品理解→药品质量概貌→CQA 辨识→物料、过程及中间物料研究→CMA/CPP 辨识→质量形成规律→质量状态评价与控制方式→真实生产与上市后数据→更新产品理解。这一闭环的意义,不在于推动质量标准和控制项目不断增加,而在于通过证据积累不断降低对产品质量形成规律的不确定性,并据此优化控制策略。

5 讨论

5.1 范式转变应回归药品质量控制的第一性原理

无论采用何种理论、技术或评价方法,药品质量控制的根本目的始终是识别并控制可能影响产品安全性、有效性和质量一致性的质量风险,持续保证产品处于预期质量状态。这应成为评价各种质量研究理论和技术路径的基本出发点。

从这一基本逻辑审视当前中药质量研究,需要警惕 2 种看似不同、实则具有共同逻辑的倾向:(1)以分析能力扩展和检测项目增加为主要特征的技术叠加,(2)以新术语、新概念和新理论不断提出为主要特征的理论叠加。随着高分辨质谱、多维色谱、光谱、组学等技术发展,可检测信息持续扩张,分析方法、标准物质、方法验证和日常检验等资源投入也随之增加。如果仍以发现更多成分、建立更多方法和增加更多项目作为质量控制水平提升的主要路径,这一技术路线本身缺乏明确的收敛机制。检测能力的提高是质量控制进步的重要条件,但不是质量控制进步本身。技术叠加容易将“测得更多”等同于“质量控制得更好”,理论叠加则容易将“提出新的解释框架”等同于“对质量规律认识得更深”。二者如果缺少产品质量目标和实证证据的约束,都可能造成研究形式不断扩展,而对关键质量风险和质量形成规律的认识并未同步深化。技术的叠加不等于质量控制能力的提升,理论的叠加也不等于质量科学认识的深化。

因此,面对不断出现的质量研究新理论、新观点、新概念乃至高度概括的原则性表述,首先需要检验的不是其提出者、概念新颖性或学术影响力,而是其是否符合药品质量控制的第一性原理。任何理论和观点,无论由谁提出、获得何种程度的学术认同或传播,都不能因其权威性、创新性或影响力而免于科学检验。高度凝练的概念或原则性表述可以帮助传播某种学术思想,但不能替代对复杂质量问题的系统研究;表述上的完整、简洁甚至逻辑自洽,也不能替代其与具体产品质量风险之间的实证联系。

理论本身可以随着科学认识深化而不断发展、修正和完善,但既有理论后来在概念表述上与现代药品质量理念趋同,不能据此反向证明其原有科学假设已经成立,更不能替代其证据链和实际质量控制价值的独立验证。评价的基本尺度仍应回到具体产品:它试图解决什么质量问题,所提出的质量要素与安全性、有效性和质量一致性具有何种关系,其判断建立在什么证据之上,及按照这一理论实施后能否实质性提高产品质量保证能力。

还需要区分质量标准研究与药品质量科学的不同层次。质量标准通过规定检验项目、分析方法和限度,为产品质量评价和符合性判定提供技术依据,是药品质量控制的重要工具,但不能代表产品质量形成和持续保证的全部内涵。如果将质量控制主要理解为发现成分、建立分析方法并增加标准项目,就容易将分析化学和质量标准研究的能力边界等同于质量科学本身。对于药品而言,更完整的质量问题还包括质量目标的确定、物料和过程变异的识别、的形成与控制,及商业化生产和生命周期中的持续确认。质量标准主要解决“如何评价产品是否符合既定要求”,而质量科学还必须回答“这些要求为什么重要、质量如何形成及如何持续保证”。

由成分导向转向质量属性导向,本质上正是对第一性原理的回归。CQA、CMA 和 CPP 等概念的价值在于服务于这一质量逻辑,而非概念本身。如果只是将既有检测项目重新标注为 CQA,将已有物料指标重新命名为 CMA,将工艺规程中的参数直接视为 CPP,而没有建立其与具体产品质量风险之间的证据联系,本质上仍然属于原有研究范式。同样,这一原则也适用于质量属性导向本身。CQA 不能因为被法规或某一理论框架采用便天然具有科学合理性,每一项“关键性”判断仍须落实到具体

产品,并接受与其质量风险相适应的证据检验。否则,CQA 本身也可能由质量科学工具异化为新的概念标签。

因此,评价中药质量控制进步的尺度,不应是提出了多少新概念、增加了多少检测项目或采用了多少先进技术,而应是对关键质量风险是否认识得更清楚,对质量形成规律是否理解得更深入,对产品质量的保证是否更加有效。

5.2 学术创新与监管应用需要不同的证据门槛

坚持质量控制的第一性原理,并不意味着限制学术探索。新成分发现、分析技术、生物评价方法、多组学、多变量模型及人工智能等,都可能拓展对复杂中药体系的认识,为候选质量属性发现和质

量形成规律研究提供新的理论、方法和工具。技术先进性、学术创新性与质量控制价值、监管适用性不能简单等同。方向具有合理性,并不意味着已经具备监管适用性。学术研究可以从假设、相关性和方法创新起步,并允许在后续研究中不断验证、修正甚至被否定;而一旦某种理论、指标或方法进入药品标准、注册审评或常规监管体系,就可能直接影响企业生产控制、产品放行和监管决策,其证据门槛必须相应提高。

从学术发现走向监管应用,需要进一步评价研究对象是否具有明确的产品质量意义;其与安全性、有效性或质量一致性的关系具有何种证据;分析或评价方法能否可靠、稳定和重复实施;所得信息能否改善既有质量决策;新增控制所获得的风险降低是否与相应成本相匹配。

由此可以形成一个基本边界:学术探索可以充分开放,监管采用则必须以产品质量风险和充分证据为边界。监管科学的作用并非限制创新,而是在开放吸收新知识、新理论和新技术的同时,完成从科学发现到质量证据、再到监管工具的筛选和转化。未经这一过程,学术影响力、技术先进性及研究规模本身,都不能替代监管适用性所要求的证据。

5.3 从理念确立到方法落地仍需补齐基础证据

即使研究方向和证据原则已经明确,将质量属性导向真正转化为符合中药特点的方法体系,仍面临若干基础问题。首先是质量属性与临床价值之间的证据仍然不足。许多中成药具有长期临床应用基础,但能够支持具体质量属性与安全性、有效性关系的系统证据有限。对此既不能降低 CQA 关键性判断的证据要求,也不宜简单要求所有属性均与临

床终点建立直接定量关联,而需要根据属性性质和风险程度,综合临床、药理毒理、机制、生产及上市后信息,探索与不同决策目的相适应的证据体系。其次是全过程关联数据基础不足。既往生产和质量数据主要服务于 GMP 记录、检验和放行,物料、生产过程、中间物料与终产品之间未必形成完整的批次关联;中间物料状态及其变化尤其缺乏长期、系统研究,限制了对 CQA 形成和变异规律的追溯。再次是部分质量属性尚缺乏成熟的评价和量值表达方法。复杂中药的重要质量特征未必均可由化学属性充分表征,而部分物理、生物学或效应相关属性如何实现稳定、可靠、可比较的测量,并进一步转化为适合质量决策的评价方法,仍需研究。

因此,CQA 理念进入中药监管制度并不意味着中药质量属性研究已经完成。相反,如何把现代药品质量科学的基本理念转化为符合中药自身特点、遵循质量控制底层逻辑、证据链清晰并能够在真实生产条件下验证的方法体系,仍是当前中药质量科学和监管科学需要共同解决的基础问题。

本文提出的框架正是对此问题的一种方法学探索,其适用范围、证据要求及具体实施方式,仍需通过不同类型中药产品及真实商业化生产数据进一步验证、修正和完善。

6 结语

中药质量控制由成分导向进一步转向质量属性导向,实质上是由“看到了什么、能够测什么”进一步追问“什么真正关系产品质量、如何形成、在哪里控制及如何持续保证”。这一转变并非否定既有质量控制技术,而是重新认识其在质量科学中的位置:以临床定位和产品理解明确质量目标,以 CQA 辨识牵引全过程研究,通过 CMA、CPP 及中间物料状态探索质量形成和变异规律,以可靠测量支撑质量评价,并利用生命周期数据持续检验和优化相关认识与控制策略。这一研究框架仍需在不同类型中药产品和真实生产场景中持续验证和完善。中药质量控制未来真正需要提高的,不是能够检测多少,而是对关键质量风险的认识和持续保证产品质量的能力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)[S]. 国药管注[2000]348号,2000.
- [2] 钱忠直. 建立符合中医药特点的中药质量标准:解读

- 2010 年版《中国药典》[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(16): 2048-2051.
- [3] 程翼宇, 钱忠直, 张伯礼. 创建以过程管控为核心的中药质量控制技术体系 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 1-5.
- [4] Ambery P, Kilcoyne A, O'Connor D. The international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH) [A] // *Pharmaceutical Medicine* [M]. Oxford: Oxford University Press, 2025: 102-105.
- [5] 中药标准管理专门规定 [S]. 国家药监局公告 2024 年第 93 号, 2024.
- [6] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q9(R1): Quality Risk Management [S]. 2023.
- [7] FDA. PAT—A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance: Guidance for industry [S]. 2004.
- [8] FDA. Process validation: General Principles and Practices: Guidance for industry [S]. 2011.
- [9] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System [S]. 2008.
- [10] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q14: Analytical Procedure Development [S]. 2023.
- [11] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q2(R2): Validation of Analytical Procedures [S]. 2023.
- [12] Joint Committee for Guides in Metrology. International vocabulary of metrology—basic and general concepts and associated terms (VIM) [S]. 3rd ed. BIPM, 2012.
- [13] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management [S]. 2019.

[责任编辑 赵慧亮]