



中国科协学会学术部 编

新

观点新学说学术沙龙文集

68

中药规范化与国际化的关键问题

——对现有中药质量评价体系的思考



中国科学技术出版社
CHINA SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

新观点新学说学术沙龙文集 ⑥8

中药规范化与国际化的关键问题

——对现有中药质量评价体系的思考

中国科协学会学术部 编

中国科学技术出版社

• 北 京 •

图书在版编目 (CIP) 数据

中药规范化与国际化的关键问题：对现有中药质量
评价体系的思考 / 中国科协学会学术部编. -- 北京：
中国科学技术出版社，2014.3

(新观点新学说学术沙龙文集；68)

ISBN 978-7-5046-6563-8

I . ①中… II . ①中… III . ①中药材—质量检验
IV . ① R282.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 037740 号

选题策划 赵 晖
责任编辑 赵 晖 夏凤金
封面设计 照 心
责任校对 何士如
责任印制 张建农

出 版 中国科学技术出版社
发 行 科学普及出版社发行部
地 址 北京市海淀区中关村南大街 16 号
邮 编 100081
发行电话 010-62173865
传 真 010-62179148
投稿电话 010-62103182
网 址 www.cspbooks.com.cn

开 本 787mm×1092mm 1/16
字 数 150 千字
印 张 6.5
印 数 1-2000 册
印 次 2014 年 2 月第 1 版
版 次 2014 年 2 月第 1 次印刷
印 刷 北京长宁印刷有限公司

书 号 ISBN 978-7-5046-6563-8/R · 1713
定 价 18.00 元

如有缺页、倒页、脱页，请与本社发行部联系调换。

倡导自由探究

鼓励学术争鸣

活跃学术氛围

促进原始创新

序

中药是我国传统医学的宝贵遗产，是我国人民几千年对抗疾病经验总结的精华。近年来，随着中医药在世界范围内的广泛传播和全球“回归自然”绿色热潮的广泛兴起，人们对化学药毒副作用的认识加深以及现代健康理念的逐步形成，中药具有的医疗价值和潜在的开发价值得到了国际社会的广泛关注。然而，迄今为止中药并未进入西方医药的主流体系，其关键瓶颈包括技术壁垒、法规壁垒、标准壁垒、文化壁垒。除了中西方医药体系的认知差异，中药产品自身存在的不足也是阻碍中药产业进一步国际化的主要原因。实现中药质量标准化及完善现有中药质量评价体系，不仅是保证中药安全有效和质量可控的基本条件，也被公认为实现中药规范化与国际化所亟待解决的关键问题。

有鉴于此，为了更好地推动中药产业的国际化发展，提升中药产业的科技水平，由中国科协主办，中国药学会和《中国天然药物》编委会承办的第68期新观点新学说学术沙龙于2012年12月2~3日在天津市召开。本期沙龙以中药规范化、国际化的关键问题及对现有中药质量评价体系的思考为主题，邀请了“政、产、学、研”各界对本主题颇有建树和话语权的代表，共同探讨中药国际化的关键瓶颈与实现路径，中药资源与规范化、标准化问题，分析中药标准接轨国际标准体系的问题与障碍；从管理体系、技术体系、标准体系、法规体系，多维度、多视角、多层次地展开了深入的讨论和辩论，力图为实现中药规范化与国际化寻求一条可行之道，对于探索中药产业发展的未来方向，加强国本领域国内外交流与合作，促进相关问题新思路、新方法、新理论、新学说的产生，都具有重大意义。

本书为此次会议的记录，收录了本领域各专家、学者的发言及讨论内容，对推动中药规范化、标准化、国际化研究，解决应用领域存在的关键问题，具有重要的启迪作用及较为深远的影响。

最后，谨代表沙龙的全体参加者对中国科协学会学术部、中国药学会、《中国天然药物》编委会与编辑部、天津天士力药业股份有限公司等所给予的大力支持表示衷心感谢！

余伯阳 果德安

周福成 闫希军

2013年3月15日

目 录

专题一 中药国际化的关键瓶颈与实现路径

复方丹参滴丸美国 FDA 国际化研究创新	闫希军 (4)
中药国际化的相关思考	陈 兵 (10)
中药现代化、国际化的必由之路	宋瑞霖 (16)
中药现代化、国际化的瓶颈问题	方来英 (18)
我国新药注册法规的国际化瓶颈	闫希军 (21)
中药国际化重在阐述科学证据	果德安 (23)
中药国际化的壁垒及大健康产业	张伟波 (25)
中药现代化、国际化、标准化的国家战略	苏钢强 (28)
疗效、质控与文化是中药国际化的关键问题	屠鹏飞 (30)
“重大新药创制”是我国的战略选择	张伯礼 (32)

专题二 中药现代化、规范化的关键问题

中药标准化及标准制定	黄璐琦 (38)
中药资源研究关键问题探讨	陈士林 (45)

专题三 中药质量标准体系的关键问题

试论国家药品标准提高工作	周福成 (56)
--------------------	----------

构建适用于中药特点的安全性及有效性质量评价模式·····	王喜军 (63)
以科学精神构建中药国际标准·····	叶正良 (67)
中药标准质量体系与标准物质库第三方平台·····	果德安 (69)
复方中药引领国际标准的思路探讨·····	郭治昕 (71)
中药化学成分研究关联中药质量标准的研究路径·····	孔令义 (73)
中药质控体系的重点控制与国际话语权·····	李 萍 (75)
中药创新研究评价的标准化、国际化、多元化·····	李鸿彬 (76)
顶层设计以企业为主体、“政产学研用”协同的中药创新体 系的路径与难点·····	苏钢强 (78)
专家简介·····	(84)
部分媒体报道·····	(91)
后记·····	(94)



会议时间

2012 年 12 月 2—3 日

会议地点

天士力集团国际交流中心

主持人

果德安

果德安：

各位嘉宾、各位代表，女士们、先生们，大家下午好！今天我们在美丽的天津、在天士力集团有限公司举行中国科协第 68 期新观点新学说学术沙龙。这个学术沙龙有四位领衔专家，我首先介绍一下：中国药科大学余伯阳教授，国家药典会副秘书长周福成先生，天士力集团董事长闫希军先生，我也是领衔专家之一。我代表本次沙龙承办方中国药科大学，向在百忙之中从全国各地前来参加本次沙龙的嘉宾和代表们表示最热烈的欢迎和衷心的感谢！

吴晓明：

当前，全球科技迅猛发展，我国的科技水平也在不断提升，对科技传播与交流媒介的要求也越来越趋于高端化。《中国天然药物》创刊之初以鼓励学术争鸣、推动学科发展为己任，重视专题策划力与内容领导力，编委会重点打造的“思路与方法”栏目围绕中药天然药物的热点、难点、焦点问题组织研讨，出版了 25 期专辑，举办了多次论坛，十几位院士为这个论坛撰写评述，以高影响、高下载成为本领域学术研究的思想库。中药质量评价体系研究是目前中国中药产业发展面



临的重要课题，以“思路与方法”品牌栏目为基础申报的中国科协第 68 期新观点新学说学术沙龙，以中药规范化、国际化的关键问题，及对现有中药质量评价体系的思考为主题，邀请“政产学研”各界的代表，共同探讨中药规范化、国际化的新态势与新特点，研究影响中药现代化、国际化的瓶颈与路径，分析中药标准接轨国际标准体系的问题与障碍。从管理体系、技术体系、标准体系、法规体系，多维度、多视角、多层次探讨中药质量与国际化问题，倡导交流互动，为学术观点以及灵感提供自由交流的平台。

希望与会代表利用这次难得的机会，畅所欲言、深入研讨，我相信本次学术沙龙的交流将对中药与天然药物规范化、国际化产生重大影响。

天士力是有社会责任感的企业，以创新引领国际化，我们向为本次沙龙顺利召开给予大力支持的天津天士力集团表示诚挚的谢意！

闫希军：

今天非常高兴能够协办中国科协第 68 期新观点新学说学术沙龙，沙龙活动学术水平高、观点新、方法活，在科学领域及行业领域都有很强的引领、带动和示范作用。学术单位相互借鉴，和教学单位相互借鉴结合，也和企业紧密地结合，这样能够促进产学研一体化，把新学术、新观点应用到产业学术当中，推动行业升级和技术创新。

专题一

中药国际化的关键瓶颈与实现路径

主持人：黄璐琦 方来英



复方丹参滴丸美国 FDA 国际化研究创新

◎ 闫希军

由于时间关系，我就简要地从三个方面介绍：一是项目的历程，二是项目的创新，三是项目的启示。

复方丹参滴丸大概用了十年的时间走完了第一个历程，就是寻求路径，第二个历程是构划路径，第三个历程则是优化路径，在优化路径当中做了大量创新的标准。过去大家都有一个疑虑，一直在问，不就是报一个药吗？说实在的，我们当时是初生牛犊不怕虎，后来通过不断学习、不断加深理解，感觉我们的路程还很长，任务还很重，我们缺失的东西还很多。后来我们认为功夫练得可以了，开始构划发展路径。第一次 IND 申请（Investigational New Drug，新药临床研究申请）失败了，用了两年的时间完成了第二次 IND 申请。我们又用了 18 个月的时间完成了美国 FDA（U.S. Food and Drug Administration，美国食品和药物管理局）的Ⅱ期临床。在这个过程当中，我们又用了一年多的时间优化路径、创新标准，完成了Ⅲ期临床方案的制订，目前在全球开展Ⅲ期临床研究。

在这个过程当中，我们要和 CRO（Contract Research Organization，这里指医药研发合同外包服务机构）公司签合同。这不像一个商品，商品卖出签合同就行了，我们要通过不断的磨合、交流，使临床方案设计符合中药特色，而且要求他们对中药特点还有较深刻的理解。当时我们在做Ⅱ期临床研究时想与一个符合标准要求的 CRO 公司合作，但真正符合我们要求的公司很少，多数接触的 CRO 公司都不能承担这样的Ⅱ期研究任务。最后好不容易找了一个 CRO 公司完成了Ⅱ期临床研究，但该 CRO 并非一个完全国际化的公司，而且在我们要进行Ⅲ期临床研究的许多国家没有分部，因而在Ⅲ期临床研究时，我们进行了大规模的全球 CRO 招标活动，几乎全球排名前十的公司都参加了竞标。根据招标结果我们选择了 ICON 公司。ICON 在全球 CRO 公司中排第 4~5 位。选择 ICON 的理由包括：他们对中药认识不断加深，同时他们愿意无偿对数据



管理人员和临床观察人员进行知识培训。通过这个工作，我们带出了两个团队。同时，在讨论方案的时候可以很快地同 CRO 公司达成共识。

在 FDA 国际化的研究过程中，遇到的关键瓶颈很多，我们认为有两个最重要的关键瓶颈，一个是临床研究，再一个是 CMC 研究（CMC，化学、生产与控制）。这两个都需要跟美国 FDA 进行长期反复的沟通。再下来就是数据管理和药理毒理实验，其他都是拓展性的瓶颈。当然这些研究将为产品能够在全球上市做准备，并将为广泛推动市场的发展做铺垫。

下面，关于项目创新过程，从三个方面与各位专家进行交流，分别为Ⅱ期临床试验研究、Ⅲ期临床试验研究和 CMC 研究。

Ⅱ期临床是探索性研究，为什么说是探索性研究呢？因为Ⅱ期临床研究既不能够脱离现在西方化学药和生物药研究领域的方法，又不能完全陷入这个方法里，如果陷进去就走不出来了。前人完全没有做过，一定要探索。另外，剂量定多少为好？在中国做 SFDA 研究时，往往是折算出来的，是按照经验方或者药典方推算出来的，在中国的临床研究中没有把剂量作为一个临床研究的可行的指标。因此，剂量确定对中药国际化来说是非常重要的。还有就是适应证的选择和临床研究方案的设计，都需要从安全性和有效性的角度出发进行深入研究和探讨，这些都没有现成的成功案例可以借鉴，一旦没有考虑周全，设计有误，就会导致研究失败，前功尽弃。

Ⅱ期临床研究是在产品安全的基础上，通过临床验证产品的有效性。首先就需要向 FDA 说明这个药品怎么安全，提供准确的研究数据和证明材料。在没有任何数据遵循的情况下，Ⅱ期临床设计完全是基于对 FDA 的法规以及对自己产品的理解和信心。只有通过产品的理解和大量的基础研究以及前期临床研究的积淀，才能制订好Ⅱ期临床的研究方案，这是取得初胜的关键一步，是中药国际化的第一个瓶颈。

第二个瓶颈就是对多个国家药品法的深入理解，单纯建立在法规字面的粗浅理解和模糊概念上的似懂非懂根本不行，必须研读相关审批法规并与中国的法规进行仔细比对，找出差距。更重要的是要通过多种交流形式，如电子邮件、电话、视频会议以及面对面会议等，与药政部门进行反复沟通，才能真正理解



法规的要求或是达成法规以外的条款，从而做出正确的反应。

第三个瓶颈是确定产品特征的可靠化的适应证。从中医症候来看，复方丹参滴丸可用于该症候相关的多种西医疾病。与 FDA 沟通的时候提出了五个适应证。FDA 同意了其中三个：第一是心绞痛药物的二级预防；第二是与阿司匹林合用，对重大心血管事件发作或复发的二级预防；第三是与阿司匹林合用，用于阿司匹林抵抗患者重大心血管事件发作和（或）复发的二级预防。

最终我们同 FDA 进行了大量的沟通工作，确定在美国进行 II 期临床研究，以评价治疗慢性稳定性心绞痛患者的安全性和有效性。同时，在 2010 年 7 月 23 日与美国 FDA 相关部门召开了 II 期临床结题的两个会议，肯定了 II 期临床研究的结果。这个结果应该说是振奋人心的，复方丹参滴丸每日两次规则服用，对改善最大运动耐受时间具有临床上的统计显著意义。并且复方丹参滴丸药效有清晰的量效关系，说明物质基础发挥了作用。其他指标，例如试验期间心绞痛发病的次数和频率，每周的硝酸盐消耗量的降低都一致呈现具有临床及统计显著意义的疗效，并且遵循几乎相同的量效规则。其他关注的重点和主要观察的重点几乎是一致性的，这个一致性的效果非常令人满意。在不良反应方面，每一类别的不良反应几乎是没的，上述结论为我们的 III 期临床安全性提供了非常充足的、有利的证据。

III 期临床是一个关键性的研究。FDA 对 III 期临床和 II 期临床的关注点是不同的，II 期临床是探索是否有效、剂量和安全性，但这并不能作为能否上市的依据。因此，大家的关注重点是最后的临床效果，决定能否进一步推进到 III 期临床。其他的关键点必须保障临床研究能符合法规、符合伦理、符合观察学。FDA 对 III 期临床的关注点不同，更侧重于设计的合理性、科学性和方案的系统性和逻辑性，这对设计提出了更高的要求。

III 期临床的瓶颈主要是证明该药在扩大的患者群体中是不是仍然安全和有效，复方药物的配伍是否合理以及质量是否一致等。解决复方中药临床研究关键瓶颈的路径重在临床方案设计。我们认为临床方案设计主要需要关注以下六个方面：剂量和剂量跨度，不同的给药方案，依从性、治疗周，基础用药以及合并用药等因素，峰谷效应的因素，患者群属。2010 年 7 月 22~23 日，在与美



国 FDA 共同召开的 II 期结题会议上，获得美国 FDA 的特殊方案评价的特许，就是 SPA 的特许，这个特许非常不容易，后来通过精心设计、反复沟通，最终同 FDA 达成 III 期临床方案共识。

按照 FDA 的要求，我们原本需要进行两个关键性 III 期试验，需要纳入的病例数非常大。其中一个临床研究分为三组，分别为复方丹参滴丸高剂量组、低剂量组和安慰剂组。另一个临床研究是拆方研究，分为五组，分别为复方丹参滴丸组、安慰剂组、丹参 + 三七组、三七 + 冰片组和丹参 + 冰片组。最后通过与 FDA 的反复沟通，就现在的 III 期临床方案达成了共识，即仅进行一个关键的 III 期临床研究，分成复方丹参滴丸高剂量组、低剂量组、安慰剂组和三七 + 冰片组。除了一个关键的临床研究，我们还会通过两个在健康人群中进行的小拆方研究证明三七和冰片的作用。使病例数从最早的 3000 多例沟通到 1920 例，最后确定为 960 例，这样不但节省了大量的经费，更重要的是节省了时间；另外，还降低了试验风险，减少了伦理委员会的审批难度，避免了两个试验入组间竞争，大大缩短了周期。上面这些都说明了沟通的重要性，而沟通需要有充分的数据。

目前，我们最终确定的全球统一的 III 期临床研究方案是符合入组及排除标准的慢性稳定性心绞痛患者，签署知情同意书，进行两次运动耐量试验，这个试验最大耐受时间在 3~7 分钟之间。患者入组，随机分为四组。重点是同安慰剂组比较，第 4 周末药物谷浓度最大运动耐受时间（TED）相对于基线变化。

最后简单汇报一下 CMC 的研究。CMC 研究对中药国际化非常重要，因为临床研究样品均来自于 CMC 系统，这个系统一乱，最后临床结果都是未知数。CMC 建设是申请新药必要、关键的环节。前提是正确的工艺、配套验证的方法，并要求精确执行，验证贯穿始终，确保产品质量、质控和技术研究符合法规要求。CMC 研究的第一个瓶颈是通过物质基础研究证明组分个体间和整体间的有效一致性，这是很重要的，对中药未来的研究都是非常关键的；第二个是中药质量的一致性评价；第三是药品全生命周期的质量管理。

质量源于设计的理念贯穿于产品开发的始终。II 期临床的药品是在符合中国和澳大利亚的 GMP 体系的要求下生产的。而 III 期临床样品的生产条件需要



同未来上市产品的 GMP 条件等同，因此在 II 期临床研究后进行了大量的工作，包括车间厂房的建设、III 期临床样品的制备和技术研究等。由于 GMP 体系造价很高，因此要了解 FDA 对 GMP 的要求。我给大家举一个例子：现在的中药设备，若没有经过国际认可的产品标准验收、认证，再先进也是非标产品。这一条大多数企业设备是没办法通过的，这个造价高就高在这儿。因此，设备一方面要拿着图纸到德国去造，因为要用他们对设备的认证体系才能达到国际标准，另一方面还需要同设备生产方进行长期反复的沟通才能达成法规符合性的结果。

我们认为，中药的新药申请是中西文化的碰撞，一旦把中药完全套在化学药的思路里面，我们就走进了死胡同。比如说辅料，我们把冰片作为辅料，对丹参和三七中的有效物质来说是促进剂，这样我们就解决了很大的问题，所以说这是一个创新。再如对组分性质的研究，包括理化性质、转化规律、制剂学特征、体内代谢等，我们做了大量的工作。

同时，质量标准的提升是质量体系不断改进的过程。新药申请也是标准的提升过程，我认为国际化也是一个博弈的过程，你不能完全听它的，但不听它的也不行，关键是怎样去博弈。所以说这也是一个具有挑战性的研究。

最后，给大家一些可以参考的启示：复方中药新药申请对 FDA 来说是新的挑战，美国 FDA 对中药新药申请持积极态度，既坚持原则又变通策略。需要申报方的创新、与 FDA 的互动，最终达成共识。国内很多的专家现在都研究跟国际接轨，我觉得行业间还是应该互动一下。因为单体研究的时候认为控制是最高的，药品不一定控制最高的就是好，最高的大家都达不到。遵循中药的特色，我觉得这是将来企业、实体和科研院所互动的一个关键性问题。

再有就是复方中药的临床研究、法规研究是崭新的领域，是多学科的交叉体系，需要练好内功，没有内功怎么说也不行，空口无凭肯定不行，要创立一种新模式，搭建一个新平台。

注册研究过程是技术创新和标准升级的过程，也是从资源输出转变为技术价值输出的过程。中药新药的研发，应以临床效果为根本，这是这次转变的一个大观念。前几天黄璐琦院长在南京开会，大家都提出，要重在试验上，把试



验的结果汇总到临床上，建立研发新药的一种模式。另外，从新药申请到文化认同是漫长的过程，艰巨的工程需要我们大家共同努力。

黄璐琦：

刚才闫希军从复方丹参滴丸的国际化走过的寻找路径、构划路径、优化路径的历程，提出了临床研究、CMC 研究和法规研究是关键领域，也提出了整个关键的问题，应该说以生动的例子给大家做了引导性的发言。



中药国际化的相关思考

◎ 陈兵

首先说明一下，对于中医中药我是个外行。但是，为了贯彻新观点新学说学术沙龙的宗旨，我想从一个外行的视角来看问题，也许是合适的，也是必要的。本人过去在国家医药管理局和药品监督管理局都工作过，那个时候国家有关部门就在酝酿制定中医药现代化发展规划，我也参与了一些工作，做了一点事情，了解了一些情况。我过去在外事部门工作，也曾去国外高等院校、科研机构学习交流。在工作过程当中，感觉到中医中药其实一直都是很受国外同行关注的。我也千方百计地希望和外国人做一些交流，逼迫自己必须对所见所闻有所整理归纳，外行的观点不仅对于我们这个沙龙，实际上对于中药的现代化、国际化发展来讲也是非常重要的。我把自己的一点感想跟大家分享一下。

十几亿中国人，如果说到中药，我们对于中医理论其实都是外行。外行有一个特点，他会用脚来投票：如果东西好他就会认；如果这个东西解决不了他的问题，可能就会离开它。更重要的是，说到中药的国际化发展这个命题，中药如果希望在国际市场上得到认可，还需要得到外国人的认同。这里又涉及另一个问题，就是闫老师说到文化差异的问题——老外比起中国人来讲，肯定更外行。

这样说起来就感觉比较悲哀，但是如果看到这样的几个产品，我觉得我们就应该有一些信心了。

首先谈谈 iPhone，它上市几年来在全球已经有了几亿的用户。它的界面非常简单，结构呈现出来也很简单，整个机器上面只有几个按键，但是背后整合了大量的黑科技。现在内部基本上已经整合了几十个国家的语言，你根本用不着担心看不懂，每个国家的用户都可以找到自己的语言，可以很快上手操作。HTC 实际上它自己没有太多的创新，它就是一个跟随，在国际市场上也可以争得一席之地。三星 Galaxy Note 更是异军突起，和 iPhone 争夺市场。这给我们