



面向中医药高质量发展的中药监管科学概论

唐健元^{1,2,3*}, 艾彦伶¹, 孙搏⁴, 胡镜清⁵, 赵军宁^{6*}

1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075;
2. 澳门大学澳门转化医学创新研究院, 澳门 999078;
3. 四川省代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 成都 610075;
4. 上海药品审评核查中心, 上海 201210;
5. 中国中医药科技发展中心, 北京 100027;
6. 国家药品监督管理局药品监管科学全国重点实验室, 北京 100037

* 联系人, E-mail: dr.jytang@sohu.com; zarmy@189.cn

随着先进技术的迅速发展, 医药相关的科学知识在近几年呈爆发式增长。2023年1月, *Nature*发表评论文章, 公布了具有重大影响的七项新技术, 其中五项属于生物医药领域^[1]。然而, 现有药品监管体系对前沿科学的吸收与应用相对滞后, 使得药品监管科学的概念逐渐产生^[2]。在国际上, 近10余年间监管科学正逐步发展为一门交叉融合学科, 这对药品的科学决策也提出了更高要求^[3]。为将传统中药的优势特色与现代科学技术相结合, 我国于1996年开始实施“中药现代化”战略。20多年来, 中药研究热点主要集中在中药理论、物质基础、药效评价及作用机制、体内过程、安全性及临床疗效评价、质量标准体系等方面^[4,5]。这些基础和应用领域的研究成果推动了中药产业的整体向前^[6-8], 同时使一些问题和瓶颈逐渐显露, 引发了对中药监管路径的重新审视和药品监管部门自上而下的改革。本文结合全球药品监管科学的发展轨迹和中药监管科学的产生背景, 提出当前中药监管科学的重点任务, 并就如何体系建设给出建议。

1 药品监管科学的提出与发展

1.1 药品监管科学的产生

19世纪以来, 频发的药害事件促使各国政府先后通过多项药品监管法案, 对新药上市前的浓度、纯度、有效性、安全性等数据作出要求^[9,10]。这些举措的推行一方面保障了药物的科学性与合规性, 另一方面也让社会开始重新审视药品监管的定位和职能。20世纪70年代后, 在艾伦·莫吉西(Alan Moghissi)、内山美树、希拉·贾萨诺夫(Sheila Jasanoff)等学者的努力下, “监管科学”这一名词被正式提及, 其内涵和外延也有了广泛且深入的描述^[11,12]。在这一阶段, 尽管“药品监管科学”的意识有所发展, 但由于监管机构尚缺乏科学高效的评估方法, 新药产出与高昂的研发成本不相匹配, 制药产业停滞不前^[13]。为有效解决这一问题, 各国纷纷推出相应的



唐健元 医学博士, 研究员(二级), 博士生导师。成都中医药大学附属医院副院长, 青年岐黄学者, 澳门转化医学创新研究院学术委员会副主任委员。主要从事中医药肿瘤防治、药品监管科学、临床研究创新方法及评价研究。



赵军宁 医学博士, 研究员(二级), 博士生导师。国家药品监督管理局副局长, 国务院政府特殊津贴专家, 第十二届国家药典委员会副主任委员, 药品监管科学全国重点实验室管委会主任。主要从事药品监管事务及中药药理学、转化中医学研究。

解决措施, 如美国1992和2004年分别颁布了《处方药使用者付费法案》^[14]和《关键路径计划》^[15], 欧盟2008年启动《创新药物倡议》^[13], 日本2013和2014年分别发布了《日本复兴战略》和《医疗政策》等(https://www.kantei.go.jp/cn/96_abe/policy/2013/1200419_9052.html)。

为适应社会主义市场经济体制下的政府职能转变, 明晰机构的职责边界和工作机制, 我国原国家药品监督管理局于1998年组建, 实现了药品在技术监督与行政监督上的统一。

这是监管科学理念在我国药品监管领域的最早体现。自《中华人民共和国药品管理法》颁布以来,已先后历经4次修订,我国的药品监管体制也随之逐步完善^[16]。十八大以来,立足于国内外药品监管新形势,党中央、国务院明确提出要深化改革、促进医药产业发展,推进我国从制药大国向制药强国跨越。在此背景下,2019年国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)启动“中国药品监管科学行动计划”,制定了包含以中医临床为导向的中药安全评价研究在内的首批项目,也拉开了中药监管科学研究的大幕(http://www.gov.cn/xinwen/2019-05/02/content_5388253.htm)。

1.2 药品监管科学的概念

不同国家或地区基于自身国情或区情对药品监管科学的理解有所差异(表1)。总的来说,药品监管科学涉及药学、医学、药理学、毒理学、生物学、统计学、法学、管理学等多学科内容,旨在研究和开发新的工具、标准和方法,以评价药品质量、安全性和有效性等,并为监管决策提供科学支撑^[17]。实际上,药品监管科学具有依法行政和科学研究的双重属性,其本质上是在法律法规的框架下,赋予药品监管机构基于科学视角去审视药品的安全性、有效性和质量可控性。

目前,我国尚无权威机构就药品监管科学提出明确定义。综合我国国情和国际权威机构的认识,笔者认为,我国药品监管科学可定义为“需要通过科学研究不断优化和发展与医药创新以及公众健康相适应的创新体系,包括法律法规、管理机制、工作流程和工具方法标准等”。而中药监管科学则指“需要通过科学研究不断优化和发展与中医药传承创新以及公众健康相适应的创新体系,包括法律法规、管理机制、工作流程和工具方法标准等”。

1.3 药品监管科学的定位

为适应药品监管的时代需求,各国药品监管机构根据国情都在积极推进药品监管科学,将其与基础研究、转化研究和应用研究的技术进步相匹配。美国、欧盟和日本均陆续发布了药品监管科学战略计划,从全局角度规划了监管科学发

展的目标、重点和策略等。以美国为例,FDA于2011年公布了推进监管科学的8个战略规划,并在2013年增加了第九个战略重点(<https://www.fda.gov/science-research/advancing-regulatory-science/strategic-plan-regulatory-science>),分别为:毒理学现代化以提高产品安全性、促进临床评估和精准医疗的创新以改善产品开发和患者结局、支持产品生产改进和质量提升的新方法、确保FDA对于创新技术评价的准备、通过信息科学利用多样化数据以改善健康结局、实施以预防为主的安全新体系以保障公众健康、促进保护美国乃至全球健康与安全免受威胁的医疗对策发展、加强社会与行为科学以帮助消费者和专业人士对监管产品进行知情决策、加强全球化产品安全网络。

2021年,《国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》明确提出要实施中国药品监管科学行动计划,紧跟世界药品监管科学前沿,加强监管政策研究(http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-05/10/content_5605628.htm?trs=1)。2023年初,《国家药监局关于印发进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展若干措施的通知》进一步指出要建立完善具有中国特色的中药监管科学体系,解决中药监管基础性、关键性、前沿性和战略性技术问题(http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/09/content_5735789.htm)。当前阶段,我国药品监管科学主要依托高等院校、科研机构等建立的药品监管科学研究基地与重点实验室,开展新工具、新标准、新方法研究和应用并加快新产品研发上市,尤其是中药、生物制品(疫苗)、基因药物、细胞药物、人工智能医疗器械、医疗器械新材料、化妆品新原料等七大领域。在已有的药品审评审批制度改革成果基础上,还需要以科学监管为目标导向,以药品监管科学研究成果为指导,进一步完善与之相适应的管理机制、工作流程等内容^[18]。

2 药品监管科学的国际进展

2.1 美国FDA

由于缺乏及时响应的药物或疫苗,COVID-19大流行造成了世界性公共卫生危机^[19]。FDA与各国药监部门意识到为及时保护和促进公众健康,需要一些关键性的创新医药对策

表1 部分国家或地区对药品监管科学的定义

Table 1 Definitions of drug regulatory science by selected countries or regions

国家/地区	药品监管机构	药品监管科学定义
美国	食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)	开发用于评估FDA所有监管产品的安全性、有效性、质量及性能的新工具、新标准或新方法的科学
欧盟	欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)	应用于药品质量、安全性和有效性评估,并在整个药品生命周期服务于监管决策且涵盖多个专业的科学
日本	药品及医疗器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)	该科学旨在将科学新产品以最佳方式引入社会,例如发现的物质和新的科学工具和技术以及知识和信息

以追赶科学技术,尤其是新药研发的速度^[20]。因此,FDA于2021和2022年分别发布《推进监管科学:监管科学的重点领域》报告,提出了四大战略措施(公共卫生准备及响应、基于创新的提高药品可选择性与竞争力、释出数据的能力、增强患者与消费者的能力)和五大重点项目(新发传染病的医疗对策及准备、生物标志物研究、人工智能、数字医疗技术、以患者为中心并重视真实世界证据)(<https://www.fda.gov/science-research/advancing-regulatory-science/focus-areas-regulatory-science-report>)。另外,自2017年起,FDA药品审评及研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)每年会多次在官网发布更新信息,分享有关药品监管科学的最新措施以推进医疗产品开发(<https://www.fda.gov/drugs/regulatory-science-action/whats-new-regulatory-science>)。2022年底,美国签署了《FDA现代化法案2.0》,授权使用动物实验的某些替代方法(如细胞的测定、计算机模型等)来证明药物的安全性和有效性,同时也取消了生物类似药申请中关于动物实验的一部分要求^[21]。该法案根据新的科学认知和当前技术,对美国持续80多年的药物安全监管策略做出了重大调整,引发了业界广泛关注和重视。

2.2 欧盟EMA

2018年末,为更好地提升以患者为中心的医疗保健,EMA发布了《2025监管科学战略思考》,认为监管机构需大力促进科学和技术创新的应用转化,同时指出EMA应当参与研究活动,特别是促进医药产品质量、有效性和安全性评估的监管科学^[22]。EMA于2019年启动了针对该意见稿的公众咨询和研讨会,并基于前期的反馈分析,确定了实施关键核心建议的具体行动。2020年3月,《监管科学2025战略》正式发布,对未来5~10年内推进EMA参与监管科学做出计划(<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/regulatory-science-strategy>)。为建立更具适应性的监管体系,鼓励药物创新,五个战略目标被提出:(1)促进科学技术在药物研发中的融合;(2)推动协同证据生成,提高评估的科学质量;(3)与医疗保健系统合作,促进以患者为中心的药物可及性;(4)应对新出现的健康威胁和治疗可及性方面的挑战;(5)在监管科学中促进和利用研究与创新。2021年12月,EMA制定了“监管科学研究需求”清单,确定了约100个主题以解决监管科学的知识差距。这些领域的研究能够支持药物开发和评估,最终帮助欧盟患者获得满足其需求的创新药物(<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/regulatory-science-research/regulatory-science-research-needs>)。

2.3 日本PMDA

2015年,日本厚生劳动省发布了《国际药事监管协调策略-监管科学倡议》,分析了当前日本药品及相关行业的主要竞争优势和问题,并提出了4个方面的战略行动计划:(1)

加强基础设施建设,促进创新药品、医疗设备和再生医学产品的审批领先于世界其他地区,提高日本的可靠性和吸引力;(2)积极向国际社会传播信息,向全球分享日本的专业知识;(3)针对每个产品领域明确具体优先事项的战略举措;(4)以持续一致的方式促进国际监管协调与合作,在国际社会中发挥领导作用。同年,为了响应国内和全球的期望,PMDA制定并公布了“PMDA国际战略计划2015”(<https://www.pmda.go.jp/english/int-activities/outline/0017.html>)。“PMDA国际战略计划2015”设定了监管科学和决策3个愿景:(1)通过监管创新为世界做出贡献。PMDA将以监管科学为基础,通过宣传其世界领先的产品审评、安全措施和救助服务的成果,在全球范围内促进公共卫生健康事业发展。(2)为其他国家或地区带来最大化的共同健康利益。为了让全球患者更快获得更有效、更安全的医疗产品,PMDA将与世界各国进行更密切的沟通,以促进监管协调与合作。(3)与其他国家或地区共享知识。PMDA将充分利用积累的知识和经验,通过对伙伴国家或地区提供建设监管能力至关重要的信息和培训计划,为这些国家或地区的公共卫生做出贡献。

2.4 中国NMPA

自2015年《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》发布以来,各级政府部门围绕药品审评审批制度改革、促进医药产业高质量发展提出了一系列政策指引。2021年,《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要》亦再次强调要推进药品监管能力现代化(http://www.gov.cn/xinwen/2021-03/13/content_5592681.htm)。同时,在推动重点实验室体系建设方面,2019年NMPA首批评定了45家重点实验室。2020年,72家第二批重点实验室被认定,形成了以京津冀、长三角、粤港澳大湾区等产业集中度高的区域为主体,与药械妆三大健康产品地区发展布局相适应的重点实验室体系。此外,我国药品监管国际化水平亦得到显著提升,成功当选国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)管委会成员,作为国际医疗器械监管机构论坛主席国成功举办两次管理委员会会议(<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjzh/20211230192314164.html>)。

3 中药监管科学的提出与发展

3.1 中药监管科学的产生背景

2015年,习近平总书记就食品药品安全监管提出“四个最严”工作要求,为新时代药品监管工作指明方向。作为我国独特的卫生资源、潜力巨大的经济资源、具有原创优势的科技资源、优秀的文化资源和重要的生态资源,中医药事业

在新时期的发展需“传承精华、守正创新”，要做“青蒿素式的研发”来推动中医药的现代化和国际化。2019年，《关于促进中医药传承创新发展的意见》指出“改革完善中药注册管理，建立健全符合中医药特点的中药安全、疗效评价方法和技术标准，及时完善中药注册分类，制定中药审评审批管理规定，实施基于临床价值的优先审评审批制度”(http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm)。同年，NMPA在北京中医药大学和中国中医科学院分别成立“监管科学研究院”和“监管科学研究中心”，这是NMPA首次以官方名义正式将中医药监管纳入药品监管科学范畴。

3.2 中药监管科学的战略定位

在党的二十大报告中，习近平总书记强调“必须坚持科技是第一生产力、人才是第一资源、创新是第一动力，深入实施科教兴国战略、人才强国战略、创新驱动发展战略，开辟发展新领域新赛道，不断塑造发展新动能新优势”。科教兴国战略、人才强国战略、创新驱动发展战略均是需长期坚持的国家重大战略，也都是事关现代化建设和高质量发展的关键问题。三大战略均涉及生物医药创新和中医药传承创新，而药品监管科学是生物医药创新和中医药传承创新的重要前提和保障。2021年，上海、浙江、江西、山东、湖南、广东、四川等7省市首批获准建设国家中医药综合改革示范区，主要围绕“体制机制创新”这一核心要求，聚焦建立健全中医药法规体系、政策体系、管理体系、评价体系和标准体系，为中医药高质量发展探索新路径、积累新经验(http://www.gov.cn/xinwen/2021-12/31/content_5665918.htm)。作为国家战略的一部分，中药监管科学是引领和确保我国中药高质量发展在全球医药创新中突出重围、异军突起的重要支撑，其相关研究和工作部署已迫在眉睫。

3.3 中药监管科学面临的挑战

相对主要基于生物医药的药品监管科学，中药监管科学更具复杂性和挑战性：一是中药监管科学或基于传统植物药的药品监管科学在我国刚刚起步，国外也尚无成熟借鉴和参考，相关人才队伍建设不足；二是如何将中药自身的复杂性和传统医学理论的先验知识“说清楚、讲明白”需要引入交叉融合学科的创新思维去指导；三是如何以中药监管科学的工具、标准和方法为内核推动传统植物药监管科学的国际合作需要站在战略高度深入思考。以上问题和挑战都是中药监管科学需要通过系统研究去解决和回答的。

当前，基于中医药理论体系的疗效评价如何被公众认可，是中药监管科学面临的瓶颈。中药制剂(尤其是中药复方制剂)一般来源于中医临床实践中获得的人用经验，具有传统中医药理论的支持和指导。其疗效认定需要综合考虑“传统”经验和“现代”证据，但二者尚缺乏较为理想的转化研究模型。中药疗效评价需要更为完备的研究设计和更为充分

的证据体系，以推动其高质量发展。随着精准医学的兴起，标准化与个体化相统一的创新性临床试验逐渐引起重视，“篮式试验”和“伞式试验”的成功极大地拓展了传统临床试验涵盖的范畴^[23,24]。与此同时，不同监管机构也在积极探索和优化“真实世界研究”和“真实世界数据”的效用，以作为传统临床试验的补充^[25]。

此外，在国际市场上，中药的质量控制直接影响其能否被最终接受^[26]。比如，对于草药产品，中国和欧盟在制备原理和剂型上具有相似性，但监管理念有所不同。中国通常将药材饮片前处理、中间体制备和制剂生产看作是一个连续的整体流程，但欧盟则认为提取物(即中间体)和终产品(如片剂、胶囊、液体制剂等)二者间相对独立，故需经过完整规范的稳定性测试，保证草药提取物和各种赋形剂的含量固定^[27]。这导致中草药产品在欧盟申请注册时遭遇障碍。在有效性和安全性方面，中药产品被国际认可的研究成果还非常有限。当前，已有部分中药在美国clinicaltrials.gov登记注册，其安全性和有效性被相对客观、全面的再研究与再评价(表2)。这些药物主要用于治疗心血管、肿瘤、肝炎、流感等大类疾病，但目前尚无一款产品完成在美注册上市前的确证性临床试验。

相较于美国，欧洲地区的草药使用历史更为久远，对天然药物的接受程度也更高。2004年，欧盟颁布实施《欧洲传统草药注册管理办法》，规定生产中草药的药企如果能提供至少30年(在欧盟地区至少15年)的使用历史，可通过简易注册程序以药品身份在欧盟上市^[28]。但迄今仅七款中草药产品在欧盟获批(表3)。总之，在中药产品质量监管和可及性方面探索不同监管模式的科学性和合理性问题，以及在中药产品有效性和安全性方面探索评价和监管的新工具、新方法和新标准等，是中药监管科学面临的重大挑战，也是新时代中药监管科学亟待解决的重要课题。

4 中药监管科学重点任务

科技创新是中药发展的翼翅，而科学监管是人类福祉的保障。科学监管的实现需要监管科学的技术支撑以保证监管决策过程的客观^[29]。结合国情、中医药产学研用现状和我国药品监管机构的发展历程，笔者建议可从以下8个方面去研究中药监管科学的科学内涵。

4.1 做好中药监管顶层设计

为打造科学、公正、权威、高效的中药监管机构，建议将中药注册审评、不良反应监测、现场检查等环节全链条整合并无缝衔接，以利于中药监管的一体化发展。为适应国家战略、公众需求和行业发展，可考虑组建监管科学委员会，推行药品监管科学优先事项的征集机制，并五年一期，制定新时代“中药监管科学战略规划”和“中药监管科学研究计划”。另外，可尝试与部分国家综合改革示范区、先行示范区

表 2 部分中药临床试验最新进展

Table 2 Latest developments in clinical trials of selected traditional Chinese medicines

药物名称	主要成分	研究阶段	开始时间	目前状态
康莱特注射液	薏苡仁油	II 期临床试验	2017.01.01	已完成
连花清瘟胶囊	连翘、金银花、炙麻黄、炒苦杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、红景天、薄荷脑、甘草	I 期临床试验	2022.01.07	已完成
血脂康胶囊	红曲	IV 期临床试验	2022.07.01	尚未招募
桂枝茯苓胶囊	桂枝、茯苓、牡丹皮、白芍、桃仁	II 期临床试验	2012.05	已完成
复方丹参胶囊	丹参、三七、冰片	III 期临床试验	2021.07.21	招募中
扶正化瘀片	丹参、发酵虫草菌粉、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子(制)	III 期临床试验	2016.01	未知
金花清感颗粒	金银花、石膏、蜜麻黄、炒苦杏仁、黄芩、连翘、浙贝母、知母、牛蒡子、青蒿、薄荷、甘草	不适用	2022.03.18	招募中
血必净注射液	红花、赤芍、川芎、丹参、当归	不适用	2021.01.01	招募中
HMPL-004	穿心莲	III 期临床试验	2013.06	已终止
杏灵颗粒	黄芪、丹参、姜黄、银杏、麦门冬、百合、金银花、紫苏叶、淫羊藿	不适用	2018.08.14	已终止

表 3 已在欧盟上市的传统草药产品

Table 3 Traditional herbal products marketed in the European Union

注册地点	产品名称	剂型	主要成分	适应症
荷兰	地奥心血康胶囊	胶囊	薯蓣根茎	用于缓解头痛、肌肉疼痛和颈部、背部、腿部肌肉痉挛
	丹参胶囊	胶囊	丹参	用于缓解轻度月经疼痛
	愈风宁心片	包衣片剂	葛根	用于治疗短期头痛和颈肩肌肉疼痛
	逍遥丸	包衣片剂	柴胡、芍药、当归、白术、甘草	用于缓解精神压力和疲惫症状(如不良情绪和食欲下降)
英国	凡诺华关节和肌肉舒缓片	包衣片剂	稀莪草	用于缓解背痛、轻微运动损伤、风湿或肌肉疼痛以及肌肉和关节的一般疼痛
	凡诺华缓解感冒和流感感颗粒剂	颗粒剂	板蓝根	用于缓解普通感冒、轻度上呼吸道感染和流感样疾病的症状(如喉咙痛)
德国	大和加斯特薄膜包衣片	包衣片剂	人参、白术、茯苓、黄连、枳壳、大枣、甘草、生姜	用于缓解轻度胃肠道疾病(如食欲不振、不适、腹胀)

甚至是港澳特区合作，通过先行局部试点改革以形成可复制、可推广的管理创新经验^[30]。需注意的是，对新工具、新标准、新方法的成效评估需多维度分析，既要基于科学证据的预测判断，也要广泛征求意见，并根据实际情况及时调整规划内容以确保中药监管战略目标的最终实现。

4.2 创新中药监管工具体系

监管工具的灵活运用能提升监管效率和水平。对中药监管科学而言，需充分结合中药自身的特点与发展规律，以及相关前沿技术趋势，研究开发适用于中药研发、生产制造和监管的新工具。例如，在研发工具方面，通过细胞芯片、器官芯片、类器官技术、计算机辅助设计、网络药理学、系统

生物学、AI、高通量筛选等技术提升新药研发效率并降低研发成本；在生产制造工具方面，通过连续制造、智能制造、3D打印、合成生物学等技术实现中药的自动化、数字化和精益化生产；在监管工具方面，完善评价工具、药物警戒工具、快速检测工具、远程监管工具等在中药全生命周期监管中的运用，以保障中药的安全性、有效性和质量。需要关注的是，市场需求和技术要素可能会迭代更新，因此中药监管工具也需与时俱进进行调整和迭代。

4.3 完善中药监管标准体系

构建符合中药特点的注册监管体系并积极完善中药的配套标准制定。基于中药研发特点和国际药品监管趋势，持

续完善中药注册分类, 研究中药注册按传统药和现代药进行分类管理的监管策略和与之相对应的技术评价标准, 打造促进产业创新发展的外部环境^[31]。另外, 为实现中药产业高质量发展和中药产品的科学监管, 加强与诸如临床数据交换标准协会(Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC)标准、国际疾病分类(ICD-11)、监管活动医学词典术语集(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MEDRA)等国际标准的接轨, 并全面完善中药技术评审标准, 但应注意在标准设计上为今后的监管国际合作留出空间。

4.4 健全中药监管方法体系

监管方法体系贯穿于药物发现、开发、转化、验证、上市以及上市后的产品全生命周期。中药监管方法的不断健全完善有助于形成一个科学可行、广泛认同、国际认可的中药研发范式。由于中药具有多成分和多靶点的特点, 现有的检测手段和研究方法难以充分反映其物质基础和作用机制, 因此需创新研究设计及不断完善方法体系, 以证实中医药的疗效特点和治疗优势。将真实世界研究、创新生物标志物、替代终点决策、以患者为中心的药物治疗、适应性设计、主方案设计等创新研究方法用于中药疗效评价, 并可结合本草基因组学和生物效应检测, 以及定量药理学等方法加强中药质量控制和指导新药开发。

4.5 夯实中药全生命周期监管技术要求

建立符合中药特点的全生命周期监管技术要求旨在推动中药高质量发展。首先, 完善中药各注册类别技术要求, 如审评指南规范、检验评价技术、核查要点、专家共识等^[32]。其次, 重视中药上市后药物警戒技术要求。尤其是在不良反应监测方面, 需加强对非预期严重不良事件的收集和分析, 制定心、肝、肾、神经、生殖等毒性靶器官的中药药源性损害评估及风险管理策略^[33]。另外, 也要促进前沿技术在监管领域的转化应用^[34,35]。鼓励大数据、人工智能、机器学习、模型算法等新兴技术对多模态数据的整合分析, 探讨系列方药研发注册创新模式^[36], 加强道地药材(如生产体系、标准体系和追溯体系)支撑性平台建设、开发新的疗效评价指标等, 以循证医学理念推动中药临床研究设计与个体化医疗实践的结合, 达到改善患者健康结局^[37]。

4.6 加强中药监管智慧化建设

互联网技术在中药监管中的应用有利于打通信息孤岛, 实现智慧监管。建议计算机、人工智能、大数据领域专家与监管机构共同设计开发监管数据模型, 通过人工智能和机器学习逐渐实现辅助决策系统的自动化和智能化, 做好前置预警, 提高监管效能。构建辅助审评决策的相关数据库^[38],

如药材、炮制规范、处方、配方颗粒、说明书、毒性成分、质量标准、临床研究、中药保护、专利链接、国际注册、国内注册、不良反应监测、现场检查、医院制剂等。监管智慧化能借助技术手段优化药品注册受理, 便于对品种全生命周期的信息化管理, 实现中药说明书对外查阅、检索、数据分析等功能。

4.7 深化植物药监管国际合作

植物药监管的国际合作是监管机构国际合作的重要工作内容, 有利于形成国际共识, 促进植物药国际标准协调统一^[39]。故应在ICH、亚太经济合作组织(Asia-Pacific Economic Cooperation, APEC)、世界卫生组织(World Health Organization, WHO)等国际框架下积极推动植物药监管协调, 提升中药在公共卫生健康领域中的国际地位, 争取监管互认。同时, 鼓励中药研制机构和生产企业开展全球同步研发和国际多中心临床研究, 通过国际注册研发来实现产品出口和国际认可。此外, 还需加强与植物药或传统医药国际学术组织的联系, 积极探讨植物药联合研发路径和传统医学价值推广等问题。

4.8 重视中药监管人才队伍建设

作为一门交叉融合学科, 中药监管科学需要重视学科体系建设和人才培养, 打造从院校教育到继续教育, 从职业教育到复合型人才培养的体系^[40]。首先, 在高等教育和继续教育阶段, 监管机构可依托相关科研院校(如国内医药高等院校、国内外科研院校、NMPA高级研修学院等)共同构建“中药监管科学”学科的系列课程, 加强对后备人才、骨干人员和领军人才的培养^[41]。其次, 由于中药监管科学属交叉学科, 故在医药教育的基础上, 还需加大对管理学、法学、信息学等专业人才以及国际化人才等培养力度。最后, 推进与其他国家或地区监管机构的人才交流合作, 同时进一步研究人事制度改革, 探讨互派学习工作机制、人才联合培养模式和高层次人才引进方式。

综上所述, 与美国、欧盟、日本等国家或地区相比, 我国药品监管科学的提出相对较晚, 但随着“中国药品监管科学行动计划”实施, 我国药品监管科学已经取得了重大进展和阶段性成果^[39]。尤需重视的是中药监管科学的发展, 由于在国际上缺少同类型的监管体系以供参考和借鉴发展^[42], 因此, 中药监管科学需要多学科协同构建其创新体系、研究思路 and 实现路径。实际上, 中药监管科学既要考虑药品的基本属性, 又需从传承创新和高质量发展角度思考, 促进科学技术在中药研发和全生命周期管理中的整合。这是一个立足当下但着眼未来的学科, 也是传统理论与新兴知识的交汇学科, 许多问题的多元性和复杂性其实已经超出了目前单一学科自身的解答范畴。但是我们相信, 随着我国中药监管科学的深入发展和改革创新, 中药高质量发展必将提高人类总体医疗水平, 助力全球公共卫生事业。

致谢 澳门特别行政区科学技术发展基金(SKL-QRCM[UM])和青年岐黄学者支持项目(国中医药人教发[2020]7号)资助。

推荐阅读文献

- 1 Eisenstein M. Seven technologies to watch in 2023. *Nature*, 2023, 613: 794–797
- 2 Woosley R L, Cossman J. Drug development and the FDA's critical path initiative. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81: 129–133
- 3 Anklam E, Bahl M I, Ball R, et al. Emerging technologies and their impact on regulatory science. *Exp Biol Med*, 2022, 247: 1–75
- 4 Lin A X, Chan G, Hu Y, et al. Internationalization of traditional Chinese medicine: Current international market, internationalization challenges and prospective suggestions. *Chin Med*, 2018, 13: 9
- 5 “Modernization of Chinese Medicine for Twenty Years” Committee. Summary of development in scientific research of traditional Chinese medicine in twenty years (1996–2015) (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2016, 41: 4085–4089 [《中药现代化二十年》编写组. 中药科技发展20年概述(1996–2015年). 中国中药杂志, 2016, 41: 4085–4089]
- 6 Wang C, Cao B, Liu Q Q, et al. Oseltamivir compared with the chinese traditional therapy Maxingshigan–Yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza. *Ann Intern Med*, 2011, 155: 217–225
- 7 Li X, Zhang J, Huang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of Qili Qiangxin capsules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 1065–1072
- 8 Wang L, Zhou G B, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula realgar-*Indigo naturalis* as an effective treatment for promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 4826–4831
- 9 Franks M E, Macpherson G R, Figg W D. Thalidomide. *Lancet*, 2004, 363: 1802–1811
- 10 Beninger P. Pharmacovigilance: An overview. *Clin Ther*, 2018, 40: 1991–2004
- 11 Callréus T, Schneider C K. The emergence of regulatory science in pharmaceutical medicine. *Pharm Med*, 2013, 27: 345–351
- 12 Kurihara C, Saio T. What is regulatory science? Concept and history in the United States and Japan: Interview with Professor Sheila Jasanoff. *Clin Eval*, 2011, 39: 1–16
- 13 Woodcock J, Woosley R. The FDA critical path initiative and its influence on new drug development. *Annu Rev Med*, 2008, 59: 1–12
- 14 L. J F. Plan to speed approval of drugs: Makers would pay fees to U.S. *Pediatrics*, 1993, 92: 558
- 15 Geanacopoulos M, Barratt R. How the critical path initiative addresses CDER's regulatory science needs: Some illustrative examples. *Ther Innov Regul Sci*, 2015, 49: 466–472
- 16 Qu L P, Tang J Y, Zhang L, et al. Category of Chinese medicine registration: Historical evolution, current status, and problems (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2022, 47: 562–568 [瞿礼萍, 唐健元, 张磊, 等. 我国中药注册分类的历史演变、现状与问题. 中国中药杂志, 2022, 47: 562–568]
- 17 Liu C X. Development of drug regulatory science in the world (in Chinese). *Drug Eval Res*, 2017, 40: 1029–1043 [刘昌孝. 国际药品监管科学发展概况. 药物评价研究, 2017, 40: 1029–1043]
- 18 Liu C X, Cheng Y Y, Fan X H. Translational research: Development of regulatory science from regulatory science to scientific regulation (in Chinese). *Drug Eval Res*, 2014, 37: 385–391 [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. 药物评价研究, 2014, 37: 385–391]
- 19 Huang Z, Fu Z, Wang J. Review on drug regulatory science promoting COVID-19 vaccine development in China. *Engineering*, 2022, 10: 127–132
- 20 Grobler J A, Anderson A S, Fernandes P, et al. Accelerated preclinical paths to support rapid development of COVID-19 therapeutics. *Cell Host Microbe*, 2020, 28: 638–645
- 21 Wadman M. FDA no longer has to require animal testing for new drugs. *Science*, 2023, 379: 127–128
- 22 Hines P A, Gonzalez-Quevedo R, Lambert A I O M, et al. Regulatory science to 2025: An analysis of stakeholder responses to the european medicines agency's strategy. *Front Med*, 2020, 7: 508
- 23 Mullard A. NCI-MATCH trial pushes cancer umbrella trial paradigm. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14: 513–515
- 24 Park J J H, Hsu G, Siden E G, et al. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70: 125–137
- 25 Feinberg B A, Gajra A, Zettler M E, et al. Use of real-world evidence to support FDA approval of oncology drugs. *Value Health*, 2020, 23: 1358–1365
- 26 Liu S Y, Chai Y, Yu J Y, et al. Inheritance and innovation of quality control of traditional Chinese medicine (in Chinese). *China Food Drug Admin Mag*, 2021, 9: 4–9 [刘思燊, 蔡毅, 于江泳, 等. 论中药质量控制的传承与创新. 中国食品药品监管, 2021, 9: 4–9]

- 27 Wang L, Wang Y, Lin Y, et al. Target prediction of xinyi san for rhinitis based on network pharmacology. *Chin Med*, 2022, 13: 1–14
- 28 Qu L, Li X, Xiong Y, et al. Opportunities and hurdles to European market access for multi-herbal traditional Chinese medicine products: An analysis of EU regulations for combination herbal medicinal products. *Pharmacol Res*, 2022, 186: 106528
- 29 Liang Z, Lai Y, 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. *Chin Med*, 2021, 16: 23
- 30 Liang D, Pemba T, Yu J Y, et al. Reflections on supervision strategies of new Tibetan drug registration (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2022, 47: 5383–5388 [梁丹, 边巴次仁, 于江泳, 等. 关于藏族药新药注册监管策略的思考. *中国中药杂志*, 2022, 47: 5383–5388]
- 31 Tang J Y. Thoughts and suggestions on registration and classification of traditional Chinese medicines (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2020, 45: 4004–4008 [唐健元. 关于中药注册分类的思考和建言. *中国中药杂志*, 2020, 45: 4004–4008]
- 32 Gao M H, Song Z H, Wang Z M, et al. Overview on quantitative analysis of multi-components by single-marker (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2012, 37: 405–416 [高慧敏, 宋宗华, 王智民, 等. 适合中药特点的质量评价模式——Qams研究概述. *中国中药杂志*, 2012, 37: 405–416]
- 33 Goff A L, Louvel S, Boullier H, et al. Toxicopigenetics for risk assessment: Bridging the gap between basic and regulatory science. *Epigenetics Insights*, 2022, 15: 25168657221113149
- 34 Peschel W, Alvarez B M. Harmonised european standards as a basis for the safe use of herbal medicinal products and their marketing authorisation in European union member states. *Pharm Med*, 2018, 32: 275–293
- 35 Howard P C, Tong W, Weichold F, et al. Global summit on regulatory science 2013. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014, 70: 728–732
- 36 Ai Y L, Tang J Y, Zhou G, et al. Thoughts on path of R&D and registration of innovative traditional Chinese medicine with synchronous transformation of “series prescriptions” (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2022, 47: 1120–1125 [艾彦伶, 唐健元, 周刚, 等. 对“系列方药”同步转化的创新中药研发注册路径的思考. *中国中药杂志*, 2022, 47: 1120–1125]
- 37 Tang J Y. Relevant thoughts on development of traditional Chinese medicine industry in new era (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2020, 45: 4009–4016 [唐健元. 关于中药新药研制技术要求的思考和建言. *中国中药杂志*, 2020, 45: 4009–4016]
- 38 Chen S, Pang X, Song J, et al. A renaissance in herbal medicine identification: From morphology to DNA. *Biotechnol Adv*, 2014, 32: 1237–1244
- 39 China Society for Drug Regulation. High-efficiency regulation promotes high-quality development—An overview of the 5th China drug regulatory science conference (in Chinese). *China Food Drug Admin Mag*, 2022, 10: 4–13 [中国药品监督管理研究会. 高效能监管促进高质量发展——第五届中国药品监管科学大会观点综述. *中国食品药品监管*, 2022, 10: 4–13]
- 40 Huang J, Li G, Zhang X X, et al. Relevant thoughts on development of traditional Chinese medicine industry in new era (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2022, 47: 4799–4813 [黄菊, 李耿, 张霄潇, 等. 新时期下中医药产业发展的有关思考. *中国中药杂志*, 2022, 47: 4799–4813]
- 41 Greenberg-Worisek A J, Cornelius K E, Cumba Garcia L, et al. Translating innovation in biomedical research: Design and delivery of a competency-based regulatory science course. *Clin Transl Sci*, 2020, 4: 8–15
- 42 Tang J Y, Ai Y L. Inheritance and innovation: On the strategy of traditional Chinese medicine registration and supervision (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 433–439 [唐健元, 艾彦伶. 传承创新——中药注册监管策略刍议. *科学通报*, 2023, 68: 433–439]

Summary for “面向中医药高质量发展的中药监管科学概论”

Introduction to traditional Chinese medicine (TCM) regulatory science for TCM high-quality development

Jianyuan Tang^{1,2,3*}, Yanling Ai¹, Bo Sun⁴, Jingqing Hu⁵ & Junning Zhao^{6*}

¹ Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

² Macau Institute for Translational Medicine and Innovation, University of Macau, Macau 999078, China;

³ Traditional Chinese Medicine Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610075, China;

⁴ Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210, China;

⁵ China Science and Technology Development Center for Chinese Medicine, Beijing 100027, China;

⁶ National Key Laboratory of Drug Regulatory Science, National Medical Products Administration, Beijing 100037, China

* Corresponding authors, E-mail: tangjianyuan163@163.com; zarmy@189.cn

In the past decade, drug regulation science has evolved into an emerging interdisciplinary discipline, which researches and develops new tools, standards and methods to evaluate drug quality, safety and efficacy. Compared with developed countries or regions, the proposal of drug regulation science in China is relatively late, and traditional Chinese medicine (TCM) regulation science lacks the same type of regulatory research and system for reference in the world. Based on the development process of drug regulation science, the frontier progress of drug regulation science in China and the United States, the European Union, Japan and other countries and regions were summarized, and the connotation and extension of Chinese medicine regulation science were comprehensively illustrated in this paper.

(1) Proposal and development of drug regulation science. Since the 19th century, national governments in different countries have re-examined the positioning and function of drug regulation due to the frequent incidents of drug harm. In 2019, the National Medical Products Administration (NMPA) launched the Scientific Action Plan for Drug Regulation in China, which is the first initiation of scientific research on TCM regulation. The connotation and extension of drug regulation science have been defined by different countries or regions based on their own national conditions or circumstances, and the corresponding strategic plans have also been designed.

(2) International advances in drug regulation science. To protect and promote public health in a timely manner, the U.S. Food and Drug Administration, the European Medicines Agency, and the Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency have developed and issued innovative pharmaceutical countermeasures. NMPA has rated 117 key laboratories and has been successfully elected to the Management Committee of the International Council for Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

(3) Proposal and development of TCM regulation science. In 2019, for the first time, the NMPA officially put TCM regulation into the scientific category of drug regulation. As a part of the national strategy, TCM regulatory science faces two major challenges: One is to explore the scientific nature and rationality of different regulatory models in terms of quality supervision and accessibility of TCM products; the other is to explore new tools, methods and standards for evaluation and supervision in terms of effectiveness and safety of TCM products.

(4) Key tasks of TCM regulation science. Considering the national conditions, the current situation of TCM production, research, development and application and the development course of drug regulatory authorities in China, it is suggested that the scientific connotation of TCM can be studied from eight aspects: Top-level design of TCM supervision; Innovation of TCM regulatory tools; Improvement of the TCM regulatory standard system; Improvement of TCM supervision system; Strengthening the technical requirements for the supervision and control of the whole life cycle of TCM; Strengthening the intelligence construction in TCM supervision; Deepening international cooperation in the regulation of plant medicines; Cultivation of TCM supervision personnel.

traditional Chinese medicine regulation science, drug regulation science, high-quality development, inheritance and innovation, traditional Chinese medicine regulation

doi: [10.1360/TB-2023-0364](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0364)