

• 专 论 •

“以患者为中心”的中药新药药学研究与评价的思考与实践

周跃华

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要:“以患者为中心”是医药相关领域共同遵循的理念。结合中药新药药学研究与评价相关问题的思考与实践,从“以患者为中心”的角度出发,对中药新药的药学研究如何满足患者需求进行了探讨,建议:(1)加强药材中外源性污染物及药品中内源性有毒成分等的质量控制,保证患者用药的安全性;(2)加强原辅料、生产过程、包装贮藏、质量标准等中药生产全过程的质量控制,保持不同批次药品质量的稳定,保证患者用药的有效性;(3)建立新药研究相关指导原则体系、鼓励中药创新研发、保持资源可持续利用,保证患者对于创新中药的可及性;(4)规范中药说明书【处方】【规格】【贮藏】等项的药学信息,提高患者用药的便利性。“以患者为中心”的理念对于中药新药的药学研究具有较好的指导作用。

关键词:以患者为中心;中药新药;药学研究;质量控制;药品审评

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)13-3889-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.13.001

Consideration and practice on pharmaceutical research and evaluation of “patient-focused” new traditional Chinese medicine

ZHOU Yue-hua

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: “Patient-focused” is a common concept in medicine related fields. Combined with thinking and practice of pharmaceutical research related to new traditional Chinese medicine (TCM), how to meet the needs of patients in the pharmaceutical research of new TCM from the perspective of “patient-focused” were discussed in this paper. It is suggested that: (1) the quality control of exogenous harmful contaminants and endogenous toxic components in medicinal materials should be strengthened to ensure the medication safety of patients. (2) Relevant information such as medicinal materials and excipients, production process, storage, package and specifications, should be studied to ensure the stability of the quality of different batches of new TCM, so as to ensure the medication effectiveness of patients. (3) The guideline system of new drug research should be established, the innovative research and development of new TCM should be encouraged, and the sustainable utilization of resources should be guaranteed to ensure the accessibility of patients to innovative TCM. (4) The pharmaceutical information of [prescription], [specification], [storage] and other items in the labelling of TCM should be standardized to ensure that it is convenient for patients to use drugs rationally. The concept of “patient-focused” has a good guiding role for the pharmaceutical research of new TCM.

Key words: patient-focused; new traditional Chinese medicine; pharmaceutical study; quality control; drug evaluation

“以患者为中心”的概念是1955年由Balint教授^[1]首次提出的,他认为诊治疾病过程中应该了解患者的生活特点与社会环境以及疾病产生的过程。随着现代社会的医疗模式从生物医学模式向生物社会心理医学模式的转变,“以患者为中心”的理念越

来越引起重视。“以患者为中心”的药物开发是一种系统性方法,可用于将患者的体验、观点、需求和优先事项纳入药物开发和评估中^[2]。患者是最能体会自身病情、最了解自身需求的人,因此患者可以为药物研发和评价提供独特的视角和有价值的信

收稿日期: 2022-05-25

作者简介: 周跃华(1963—),男,主任药师,主要从事中药新药药学评价工作。E-mail: yhzctm163@163.com

息。美国食品药品监督管理局成立专门小组，致力于建立和提供相关策略、法规、程序或政策，以促进患者参与药物研发决策^[3]。

长期以来，中医受儒家思想的影响，强调人与自然的和谐统一，遵循“以人为本”的理念。《黄帝内经》：“天复地载，万物备悉，莫贵于人”，认为患者的生命高于一切。《千金要方》强调：“人命至重，有贵千金”。希波克拉底誓言也明确“为患者谋幸福是医生的唯一目的”。这些理念的表述不同，但与“以患者为中心”的核心思想一脉相承，也是中药新药研究与评价应遵循的。本文结合 20 多年来中药新药药学研究与评价的相关思考与实践，从“以患者为中心”的角度探讨中药药学研究与评价应如何满足患者需求，供同行参考。

1 “以患者为中心”与中药药学研究

1.1 “以患者为中心”的意义

“以患者为中心”是一种理念，体现了以人为本的人文关怀，以及药品作为维护公众健康的手段和工具的价值导向，适用于医药相关的各个领域。患者是药学工作者服务的主要对象，在中药新药的药学研究与评价过程中，药学研究者需要从患者的视角思考问题，并设法满足患者需求。“以患者为中心”有利于药学研究保持正确的方向，更好地为临床服务，提高患者的满意度。中药的药学研究不仅需要从成分、方法、参数等角度研究药材、工艺、辅料、标准、包材、稳定性等，还需要从药品服务于患者的终极目标出发思考问题。

1.2 药学研究应了解患者需求

患者对于药品的基本要求是有效、安全、质量稳定、使用方便。中药大多具有成分复杂、有效成分不明确、质量波动大等特点，同时也具有应用历史悠久、人用经验丰富等优势。如何保证中药的安全、有效、质量可控，并满足患者需求，是中药药学工作者需解决的难题。在中药新药研究中，如何选择剂型和给药途径、确定工艺路线、设计给药剂量、选择质控指标、标示说明书的药学信息等，不仅需要从药学的角度研究，还要从患者的角度考虑。即药学研究需要了解患者的需求。

1.3 药学研究需满足患者需求

对于药学工作者而言，当中药的处方组成及剂量确定后，药学研究者可从以下方面满足患者需求：加强源头控制，保证药材及饮片的质量；选择合理的剂型及给药途径；确定可行的生产工艺；考察稳

定的贮藏条件及包装；建立可控的质量标准体系等。药学研究应设法保证不同批次药品质量的稳定，提高药物成分吸收利用的程度；应设法保证上市后药品的质量与临床试验证明安全有效的样品质量一致，并根据药品质量标准进行检测，及时发现药品的质量偏差，避免不合格药品流入市场。此外，在药品说明书中应合理标示相关信息，指导患者合理用药、合理贮藏药品。中药药学研究及评价与患者需求密切相关。

2 加强毒性成分控制，保证患者用药的安全性

从患者的角度看，保证中药制剂的用药安全是最基本的需求。这就需要对中药中外源性有害物、内源性毒性成分进行有针对性的质量控制。

2.1 外源性有害物的质量控制

中药由药用动物、植物及矿物等原料制成。其中，大部分为人工栽培的药材。由于药用植物在栽培过程中受生长环境、农业投入品、加工贮藏等的影响，可能被重金属等有害元素^[4]、黄曲霉等真菌毒素^[5]、农药^[6]等污染。中药新药用药材应按《中药新药用药材研究技术指导原则》进行研究。目前，我国农业农村部禁用的 33 种农药已很少使用，应对药用植物栽培过程中实际使用的农药品种进行有针对性的研究，并在药材内控标准中规定合理的限量要求，可根据具体情况定期或隔一定批次检验，如有污染风险应批批检验。应选择低毒、低残留的农药品种，并掌握合理的使用时间。可根据农药的半衰期，在采收前提前一段时间停止使用农药，至采收时药材中的农药已大部分降解，从而减少农药残留。

2.2 内源性毒性成分的质量控制

中药在我国有着悠久的历史。在长期临床实践过程中，人们积累了丰富的关于药材毒性的知识。据不完全统计，我国药材标准中记载为大毒（剧毒）及列入国务院《毒性药品管理办法》附录的药材有 51 种^[7]，记载为有毒的药材 150 种^[8]。中药新药如以毒性药材为原料，应研究建立药材中毒性成分的质量控制方法^[9]。此外，对含有马兜铃酸^[10]、吡咯里烯啶生物碱^[11]等毒性成分的药材应特别关注。建议避免使用马兜铃科药材为原料，除非经系统的风险评估认为获益大于风险。中药新药研究还需具体问题具体分析。如处方含朱砂、雄黄等矿物药的，需重视酸可溶性重金属问题^[12-13]。考虑到朱砂、雄黄的毒性以蓄积毒性为主，可根据所含砷、汞在人体内的代谢情况，通过限定合理的给药间隔

来减少毒性反应。当新药的处方药味与毒性药材的科属相同时,由于相同科属的动植物可能含有结构类似的次生代谢产物,应关注其安全性,对相关毒性成分进行必要的控制,保证患者用药安全。

2.3 安全性相关其他研究

毒理研究是中药新药的关键研究内容之一。建议关注毒理研究用样品质量与临床试验用样品及上市产品的一致性^[14],以准确反映药物的安全性。需关注毒理实验用样品的制备方法,尤其是样品所含多种不同类型成分的溶解性差异较大或含有药粉时,需考察上、中、下层供试品质量的均一性,应能保证在给药初期、中期及末期样品的质量一致。为保证毒理研究期间样品质量的稳定,还需考察样品在拟定包装及贮藏条件下的稳定性。此外,如妇科阴道用制剂,应关注制剂溶解或融化后体液pH值偏离正常的情况,必要时可在质量标准中建立pH值检查项,避免长期给药对局部正常菌群的不利影响,防止产生次生问题。

3 保持药品质量稳定,保证患者用药的有效性

药品最基本的属性是治疗疾病的有效性。随着科学技术的进步,中药有效成分及其作用机制的研究取得了一定进展。但是,大多数中药制剂所含有有效成分仍不十分清楚。在现有技术条件下,应尽可能保留已知有效成分,并保证不同批次上市药品与临床试验用样品的质量基本一致,为保证药品的有效性提供稳定的物质基础,为患者提供有效药品。

3.1 从原料角度控制药材饮片质量

药材是中药的起始原料,是中药制剂质量的基础。药材应符合相应国家标准或地区性民间习用药材标准(以下简称地方药材标准)的要求。据不完全统计^[15],除基原与国家标准相同但功能主治不同的民族药外,我国药材国家标准有1184个,其中植物药1024个,动物药106个,矿物药54个。此外,地方药材标准约2800个,其中,部分药材标准尚存在同物异名、同名异物等问题,需研究完善^[16]。中药新药用药材应按《中药新药用药材研究技术指导原则》进行研究。可参照药材生产质量管理规范相关要求,建立药材质量追溯体系^[17],加强药材源头质量控制。中药新药用药材应固定基原,易混淆品种应进行药材的基原鉴定。2016年,在某药品注册审评中,发现原处方中“猴枣”的基原不是猕猴 *Macaca mulatta* Zimmermann 的结石,而是山羊 *Capra hircus* Linnaeus 的结石^[18],故将处方中的“猴

枣”更名为“羊肠枣”,并在该药品质量标准后附上“羊肠枣”的药材标准。

中药新药用饮片应符合《中药新药炮制研究技术指导原则》的要求,为中药制剂的生产提供质量稳定的原料。对于以药粉入药的品种需加强药材的清洗,可采用高温瞬时灭菌等方法,减少微生物污染。饮片炮制需遵循中医药理论,重视老药工的实践经验。同时,炮制工艺参数的确定应尽可能客观量化,如炒制应规定温度及时间范围^[19-20],并根据设备情况相应控制设备的关键技术参数。应将传统经验与现代检测技术相结合,保证不同批次饮片炮制程度的稳定^[21-22]。古代医籍记载的炮制方法也有较好的参考价值,如夜明砂可能携带多种病毒,可参考古人清洗后加热处理的炮制方法,提高用药的安全性^[23]。

3.2 从生产过程保证药品质量稳定

中药制剂质量的影响因素较多,需要进行全过程质量管理。中药新药申请上市前,应对中药生产全过程中可能影响药品质量的各环节进行研究,明确相关信息和质量要求。新药申请生产时,需提交一份“生产工艺”^[24]文件,在文件中载明经研究确定的可能影响药品质量的相关信息,作为新药生产现场检查、上市后生产工艺规程制定及实际生产的依据。该文件作为新药批准证明文件的附件,与质量标准及说明书的性质、地位相同。该文件改变了以往中药制剂生产工艺仅以质量标准【制法】项的工艺路线及关键工艺参数为依据的情况,在一定程度上提高了不同批次中药制剂质量的一致性。

中药新药的工艺路线直接影响药品质量。对于源自临床实践的中药复方新药而言,其工艺路线的选择是新药发现的组成部分。当医生经多年临床实践发现某个特定处方对某疾病有效时,新药发现的工作还没有完成。由于制剂载药量等的限制,汤剂难以直接转化为中药新药,往往需要对饮片进行提取、除杂等处理。工艺路线可在很大程度上影响进入最终制剂的成分组成及含量。同一个临床处方采用不同工艺路线制备的制剂可能疗效不同。工艺路线的确定不仅需要药学研究,而且需要包括临床在内的多学科合作。基于不同工艺路线制备样品的药效筛选、医院制剂临床观察、已知有效成分提取率对比等,都可为工艺路线的确定提供依据。

减少中药制剂投料用原料质量的差异可减少中药制剂不同批次间质量的波动。长期以来,中药复

方制剂的生产大多以饮片为原料直接投料,经提取、除杂等步骤制成。饮片具有天然产物的属性,其质量受药用植物的生长环境、田间管理、采收加工、贮藏等多种因素的影响,此外还会受到炮制工艺的影响,质量波动较大。饮片直接投料将不同批次饮片的质量差异带入制剂。尽管理论上不同批次药品单位制剂相当的饮片量相同,但是,由于饮片的质量差异较大,使得以不同批次饮片为原料生产出的中药制剂的实际质量差异较大。如利用不同批次饮片的质量差异,取长补短,将多个批次饮片按计算后的比例混合投料,可以减少不同批次药品的质量波动^[25-28]。《中药制剂均一化研究技术指导原则》提出,中药制剂生产可采用均一化处理的方式,以提高不同批次药品质量的一致性。均一化投料改变了以往中药的传统生产方式,为提高不同批次药品质量的一致性提供了新的思路。

醇沉是中药复方制剂最常用的除杂工艺,也是中药制剂生产的典型关键工艺。由于已上市中药制剂质量标准【制法】中醇沉的含醇量未见明确规定,不同生产企业理解不同,因此影响到药品质量的一致性。据调查,已上市中药制剂醇沉上清液的实际含醇量普遍高于质量标准【制法】规定的理论值,不同企业生产的同品种醇沉上清液的含醇量可相差约10%^[29]。在新药研究中,应关注影响醇沉含醇量的诸多因素,控制关键工艺参数,规定醇沉上清液的含醇量,明确醇沉工艺的设计空间,减少药品的质量波动。

中药新药的工艺研究还需关注其他内容。如中药复方新药采用大孔树脂纯化,应对树脂处理前后的样品进行药效及成分对比研究,说明大孔树脂处理的必要性及合理性。此外,由于中药复方中所含成分较复杂,还应采用多成分含量及指纹图谱等指标对不同批次样品的质量进行研究,避免因多个成分与树脂间复杂的相互作用而影响药品质量的稳定性^[30]。如超临界萃取工艺所提取的成分与传统水煎工艺差异较大,应开展相应研究,充分说明其科学性及其合理性^[31]。如中药蜜丸为典型的传统中药剂型,【制法】中通常规定每100克药粉加炼蜜量的范围。但会因此影响患者服用蜜丸中所含药粉量的稳定性,药品规格也难以准确标示。蜜丸不固定加蜜量的主要原因是蜜丸生产受温度等条件的影响,冬季或夏季、南方或北方生产同一种蜜丸所需加蜜量不同。但是,中药蜜丸在药品生产质量管理规范条

件下生产,环境温度等条件均可控。目前已具备固定中药蜜丸加蜜量的条件。建议中药蜜丸剂固定加蜜量及制成总量,同时,规定每个蜜丸所含药粉量,保证患者服用的蜜丸中药粉量一致。

贮藏条件也是影响中药质量的重要因素。贮藏条件的确定一般以稳定性研究结果为依据。由于中药浸膏制剂在贮藏过程中容易吸潮,可参考中药制剂【贮藏】项湿度相关表述决策树^[32],根据实际情况决定是否在【贮藏】项下标示:防潮,干燥处保存。

3.3 建立合理标准更好反映药品质量

从患者的角度看,中药制剂的质量是看不见摸不着的。但是,依据质量标准进行检验,可以从一定程度上反映出药品质量的基本状况以及不同批次药品的质量波动。

质量标准的质控指标是中药标准研究的关键内容。质控指标应尽可能反映药品的安全性、有效性。质量标志物的提出为中药质量标准研究如何选择质控指标提供了指引^[33-34]。随着科学技术的发展,中药中有效成分及其作用机制、药动学行为等研究已取得一定成果,为质控指标的合理选择提供了有益参考;也可从新药的药效研究、毒理研究、临床试验结果与所用样品质量的关联中,寻找与安全性、有效性具有密切关联的指标;或利用高通量、高内涵筛选等新药发现的研究方法,研究明确新药中的主要有效成分;或采用网络药理学等方法根据已有研究结果选择相关质控指标。

薄层鉴别是中药制剂质量标准中最常用的鉴别方法。可用对照制剂为对照进行中药的整体薄层鉴别研究,以反映中药制剂的整体质量特征^[35]。也可利用将酶活性检测与成分分离相结合的薄层色谱-生物自显影技术,将鉴别与生物活性结合起来作为质控指标。

含量测定是中药制剂质量标准中的定量检测项。《中国药典》收载的中药制剂及2010年前批准的中药新药质量标准中,含量测定项下大多仅规定含量下限(毒性成分规定范围)^[36]。而日本汉方药^[37]、美国植物药^[38]、欧盟植物药^[39]大多规定含量测定指标成分的含量范围。一般而言,药物成分的活性与剂量密切相关,仅规定中药制剂中有效成分或指标成分含量的下限,不利于保证药品质量的稳定。中药制剂质量标准的含量测定项可根据实际情况规定相对宽松的含范围。据调查,我国已上市3个代表性中药制剂中指标成分的含量范围呈现出相对集

中的趋势^[40]。从 10 多年中药制剂评价性抽验的数据看, 这种趋势具有普遍性。为保证患者服用药品质量的稳定, 从 2010 年开始, 批准的中药新药已要求以临床试验用样品为基准规定含量测定成分的含量限度范围(上下限)。《中药新药质量标准研究技术指导原则》对此也予以强调。

中药制剂的质量标准还需根据品种的特点建立必要的检查项目。2002 年, 参一胶囊(人参皂苷 Rg₃) 试行标准转正时, 首次在中药制剂质量标准中列入了溶出度检查项。此后, 中药有效成分、有效部位口服固体制剂开始在质量标准中研究建立溶出度检查项^[41]。用于制酸止痛的中药制剂, 处方中往往含有中和胃酸的药味, 可将制酸力检查列入质量标准, 以中和胃酸的能力反映药品的质量, 一定程度上相当于将药物的活性检测列入质量标准。

3.4 加强其他药学研究保证药品质量

随机双盲对照的临床试验是确证药品安全性、有效性的关键试验。临床试验以安慰剂为对照可以消除安慰剂效应, 客观反映新药的真实疗效, 对于以主观指标为主要疗效评价标准的中药新药尤其重要。应根据相关要求对安慰剂研究, 对安慰剂与药品进行感官评价^[42]。此外, 也可考虑在临床试验过程中以问卷调查等方式了解患者在临床试验过程中对于安慰剂的真实感受及破盲情况。

为保证药品质量的稳定, 应采用经工艺验证确认的工艺制备临床试验用药, 并关注商业规模生产样品与临床试验用样品质量的一致性^[43]。药学研究应保证上市后不同批次药品质量稳定, 并与临床试验用样品质量基本一致。

中药药学研究需具体问题具体分析。如清艾条为传统灸剂, 与一般口服中药不同, 应根据产品特点选用特殊的质控指标, 如可参考卷烟的质量控制方法^[44]。中药新药研究的早期, 曾有以挥发油为有效部位的新药申报, 但挥发油是按成分的挥发性而不是按化学结构类型分类的, 不属于有效部位^[45]。如挥发油确有疗效, 且经分馏或其他纯化方法处理后会影响其有效性, 挥发油整体作为药用物质具有充分的合理性, 也可按新的提取物及其制剂申请, 并针对所含成分的特点进行相应质量控制。

4 鼓励新药高质量发展, 提高患者用药的可及性

随着社会发展和科技进步, 患者对于药品的要求不断提高。中药新药的高质量发展需要遵循中药研发规律, 需要有明晰的技术评价标准引导, 还需

要有可持续利用的资源保障。

4.1 建立中药药学指导原则体系

中药新药药学研究指导原则体系的建立是一个逐步完善的过程。2005—2007 年, 发布了中药原料前处理、提取纯化、制剂研究、中试及稳定研究的指导原则, 以及中药、天然药物注射剂研究及药学综述的指导原则。2008—2010 年, 中药遗留品种集中审评期间出台了质量控制相关问题、外用制剂、毒性药材、濒危药材、工艺问题、标准不明确的判断, 以及改剂型的剂型选择合理性 7 个技术要求。此外, 为做好中药注射剂安全性再评价工作, 发布了中药注射剂生产工艺和质量可控性评价指导原则。2011 年, 发布了《已上市中药变更研究技术指导原则(一)》。2014 年, 出台了《中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则》。2015 年, 发布《中药辐照灭菌技术指导原则》。2017 年, 发布《中药资源评估技术指导原则》及《中成药规格表述技术指导原则》。2020—2021 年, 颁布了中药新药用药材、炮制、质量研究、质量标准、均一化、沟通交流、复方制剂生产工艺、分阶段药学研究、生物效应检测、毒理研究用样品研究、按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(试行)等 10 多个指导原则, 并重新修订了生产工艺(原生产现场检查用生产工艺)撰写指南, 基本建立起中药药学研究技术指导原则的框架体系。

4.2 鼓励中药新药创新研发

2016 年前, 中药新药临床研究的药学要求与注册上市申报相差不大。此后认识到中药新药的临床研究只是新药研发的一个环节, 部分药学研究内容可以在临床试验过程中不断完善, 中药新药的工艺研究^[46]、标准研究^[26]等均可以分阶段要求, 即使新药临床试验期间也可以对工艺进行合理调整^[47]。2016 年开始对中药新药的药学研究分阶段要求, 首轮药学审评的通过率由 40% 以下提高至 90% 以上。实施新药临床试验默示许可后, 发补进一步减少。药学研究分阶段要求符合中药研发规律, 对研发起到积极的推动作用。此外, 对中药新药研究与审评的基本情况进行回顾性分析^[48-51], 有利于研发者从中吸取经验教训, 少走弯路。

4.3 引导中药材资源可持续利用

我国中药制剂常用药材中仍有部分源自野生动植物, 其中包含部分已列入《国家重点保护野生动物名录》《国家重点保护野生植物名录》《国家重点

保护野生药材名录》及《濒危野生动植物种国际贸易公约附录》等的濒危动植物。据不完全统计,已有法定标准且列入相关保护名录的药材有 145 种(涉及物种 160 个)^[52],其中不少药材在已上市中成药处方中有一定应用^[53]。中药新药研发应遵守国家相关法律法规,关注药材资源的可持续利用问题^[54]。一般不应以列入相关保护名录的一级保护野生动植物为新药的原料。以二级保护野生动植物为原料的,应依法获得许可,进行资源评估,并采取人工种养殖等措施保证资源可持续利用。此外,列入“国家重点保护古生物化石名录”的化石类中药,如龙骨、龙齿^[55]等,也应遵循国家相关法律法规,关注资源问题。

5 规范说明书信息,提高患者用药的便利性

药品说明书信息是指导患者合理用药的重要文件。其中,药学相关内容不仅需要专业的角度关注表述的规范化,更应从患者的角度考虑表述方式是否便于理解。使用说明书的主要对象包含患者,需要换位思考,从患者的角度设计说明书内容的表达方式,满足患者的实际需要。

5.1 说明书【处方】项

2006年,国家药品监督管理局发布的《药品说明书和标签管理规定》(局令第24号)第十一条:“药品说明书应当列出全部活性成分或者组方中的全部中药药味”。《中成药非处方药说明书规范细则》明确:“【成分】除《中药品种保护条例》第十三条规定的情形外,必须列出全部处方组成和辅料”。但是,上述规定均未要求明确处方药味的剂量。目前,已上市中成药说明书【处方】项均未明确处方药味的剂量信息,给医生及患者用药带来不便。由于中药制剂在临床使用时经常与汤剂或其他药品配合使用,医生需要了解中药制剂处方中药味的剂量,以便与临床汤剂使用的剂量对照,为合理确定用药剂量等提供参考,尤其是含毒性药味的中药。患者作为药品的消费者,也享有了解购买、使用药品所含成分剂量信息的权利。如中成药处方中含冬虫夏草、麝香等贵重药材,但不在说明书中体现其剂量信息,患者就无法估算药物可能的成本,难以察觉此类药物价格虚高的现象。此外,在面对相同药品名称但剂型、规格、品牌不同的药品时,患者不了解药物处方剂量信息,就难以确认其相互间的剂量关系,难以判断价格的相对高低。建议除中药保护品种及保密品种外,可考虑明确处方药味剂量,为医患合理用药提供参考^[56]。

5.2 说明书【规格】项

中药说明书【规格】项的规范表述可为医患提供必要的饮片剂量信息,对于指导临床合理用药具有重要意义。由于种种原因,以往大多数中药制剂的药品规格一直沿用每片重 0.5 g、每袋装 10 g 或每瓶装 100 mL 等表述。医生或患者无法从药品规格项看出中药制剂相当的饮片量。在现实临床实践中,药物联合应用的情况比较普遍。如使用汤剂的同时加服中成药,此时,需要根据中成药的日服饮片量调整汤剂的处方剂量。此外,有的非处方药中药颗粒剂在单位制剂相当的饮片量相同的情况下,同时有着多种不同的规格表述:每袋装 10 g、每袋装 5 g(无糖型)、每袋装 10 g(乳糖型)、每袋装 8 g(低糖型),给患者购买药品时的选择带来困惑。因此,中药说明书【规格】项应标示单位制剂相当的饮片量^[57-58],此外,药品规格与辅料无关。2017年,国家药品监督管理局关于发布《中成药规格表述技术指导原则的通告》(2017年第219号)。此后,中药制剂的规格表述逐步规范。

5.3 说明书【贮藏】项

【贮藏】项是指导患者合理贮藏药品的重要内容。据调查^[32],6904个已上市中成药说明书中,【贮藏】项未明确贮藏温度要求的品种占 69.7%;要求“阴凉处”保存的品种占 28.07%。《中国药典》2020年版一部凡例规定:“除另有规定外,【贮藏】项未规定贮存温度的一般系指常温”。同时对“常温、阴凉处、冷处”的具体温度进行了规定。但是,由于大部分患者并不熟悉《中国药典》,不知道【贮藏】项不标明温度是指常温。“常温”是 10~30℃,“阴凉处”是不超过 20℃。中药制剂的说明书如仅按上述规范表述贮藏要求,难以有效指导患者合理贮藏药品。建议说明书【贮藏】项下直接标明具体温度范围(如 0~25℃),便于患者理解。此外,多剂量包装药品在开封后使用期间的贮藏条件也需明确。药品原包装系统的密封性破坏后,患者需要知道在医院或家庭环境下如何贮藏与保管才能保证用药期间药品的稳定。如某药品说明书标明“本品在开瓶后尽快用完,最长不超过 2 周”。《中国药典》眼用制剂等的制剂通则中要求:“在启用后最多可使用 4 周”,这样的要求不仅要让专业人士了解,也需要在说明书中标示出来,让患者了解。建议在撰写中药新药说明书【贮藏】项内容时,多从患者角度考虑,在标示内容及表述方式上更贴近患者,便于

指导患者合理储存药品。

6 结语

本文结合 20 多年中药新药药学研究与评价相关问题的思考与实践,从“以患者为中心”的角度出发,对中药新药的药学研究如何满足患者需求进行了探讨,建议:(1)关注长期临床实践基础上积累的对于药材毒性的认知,利用毒性成分的现代研究成果,加强中药中毒性成分等的质量控制;加强对于农药残留、重金属及有害元素、黄曲霉真菌毒素等外源性有害物质的研究,保证患者用药的安全性;(2)参照新药研究相关指导原则的要求,通过系统研究确定原辅料、生产过程、包装贮藏、质量标准等中药生产全过程的质控要求,采用均一化投料等措施,减小中药新药不同批次药品质量的波动,保证患者用药的有效性;(3)建立中药新药研究的指导原则体系、鼓励中药创新研发、保证药材资源可持续利用,促进中药新药的高质量发展,保证患者对于创新中药的可及性;(4)规范中药说明书【处方】【规格】【贮藏】项的药学信息,多从患者的角度考虑,让说明书信息的表述更易于理解,提高患者用药的便利性。“以患者为中心”的理念对于中药新药的药学研究具有较好指导作用。

利益冲突 本文仅为个人观点,不代表任何组织或机构

参考文献

[1] Balint M. The doctor, his patient, and the illness [J]. *Lancet*, 1955, 265(6866): 683-688.

[2] FDA. CDER patient-focused drug development [EB/OL]. (2019-11-08) [2020-04-05]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/cder-patient-focused-drug-development>.

[3] FDA. CDER patient-focused drug development [EB/OL]. (2021-07-27) [2020-04-05]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/cder-patient-focused-drug-development>.

[4] 赵蓉. 我国 8 种中药材重金属污染的系统评价 [D]. 北京: 北京中医药大学.

[5] 张鑫, 王福, 陈鸿平, 等. 中药材真菌及真菌毒素污染研究现状 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(11): 2381-2388.

[6] 吴晓波. 中药中 100 种农药 GC/GC-MSⁿ测定方法研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.

[7] 周跃华, 路金才. 关于大毒药材的范围及相关问题探讨 [J]. *中草药*, 2016, 47(1): 149-156.

[8] 周跃华, 路金才. 毒性分级为“有毒”的药材范围及相关问题探讨 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(16): 1926-

1940.

[9] 周跃华, 徐增莱, 路金才. 我国大毒药材质量标准的质控现状及相关问题探讨 [J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(21): 2425-2433.

[10] 袁金斌. 马兜铃酸类物质的液相色谱联用技术及应用 [D]. 长沙: 湖南大学, 2008.

[11] 熊芬, 谷丽华, 杨莉, 等. 含吡咯里西啶生物碱中成药潜在风险评估 [J]. *中草药*, 2021, 52(17): 5389-5400.

[12] 周跃华. 关于含矿物口服中成药中重金属及砷质量控制研究的思考 [J]. *中药新药与临床药理*, 2008, 19(3): 234-237.

[13] 王欣美, 李丽敏, 王柯, 等. 关于含矿物中成药中总重金属和酸可溶性重金属含量的比较研究 [J]. *药物分析杂志*, 2006, 26(11): 1578-1580.

[14] 周跃华, 朱家谷. 浅谈中药新药药理毒理研究用样品的质量控制 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2009, 16(7): 4-5.

[15] 吴静义, 李灿, 吴晨悦, 等. 我国药材国家标准的现状及相关问题探讨 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(22): 6004-6010.

[16] 周跃华. 关于我国中药材质量标准管理的几点建议 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(12): 1502-1504.

[17] 李灿, 曲建博, 周跃华. 中药材信息化追溯体系建设的现状与思考 [J]. *中国现代中药*, 2020, 22(9): 1419-1422.

[18] 周跃华. 猴枣基原及相关问题的研究探讨 [J]. *中草药*, 2020, 51(16): 4355-4362.

[19] 殷放宙, 吴晓燕, 李林, 等. 炮制火候对饮片颜色的影响 [J]. *中草药*, 2013, 44(16): 2252-2256.

[20] 范晓良, 张纯, 阮伟峰. 基于近红外光谱技术对山茱萸炮制程度的质量评价 [J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(11): 1352-1357.

[21] 王玲玲, 周跃华, 李计萍, 等. 关于中药新药用饮片炮制研究的思考 [J]. *中草药*, 2021, 52(1): 9-13.

[22] 杨冰, 杨陆, 杨菊, 等. 新世纪 20 年: 中药炮制装备的时空演变 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(5): 1177-1183.

[23] 李灿, 周跃华. 夜明砂药材标准及炮制规范的现状及相关问题探讨 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(16): 1851-1855.

[24] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药、化学药品及生物制品生产工艺、质量标准通用格式和撰写指南 [EB/OL]. (2021-07-19) [2020-04-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/22887a834e5cb95ce8a638894bdbc6a9>.

[25] 瞿海斌, 欧丹林, 程翼宇. 中药提取物质量控制的一种新方法探讨 [J]. *中国药学杂志*, 2006, 41(1): 57-60.

[26] 孙国祥, 史香芬, 王真. 用双定性双定量混批勾兑技术控制玄参-地黄渗漉液质量 [J]. *中南药学*, 2008, 6(4): 470-474.

[27] 周跃华. 关于中药复方新药投料方式的思考 [J]. *中成*

- 药, 2009, 31(10): 1588-1590.
- [28] 朱明峰, 杜建强, 聂斌, 等. 并行勾兑优化以保证中药质量均一性的方法 [J]. 中成药, 2017, 39(3): 652-656.
- [29] 周跃华. 关于中药复方制剂醇沉含醇量的调研 [J]. 中草药, 2015, 46(15): 2309-2314.
- [30] 胡军, 周跃华. 大孔吸附树脂在中药成分精制纯化中的应用 [J]. 中成药, 2002, 24(2): 127-130.
- [31] 韩炜, 周跃华. 超临界二氧化碳萃取技术在中药新药中的应用 [A] // 第三届全国药用新辅料与中药制剂新技术应用研讨会会议论文资料 [C]. 上海: 中国中医药研究促进会, 2006: 4.
- [32] 周跃华, 宋民宪, 申向荣, 等. 已上市中成药说明书贮藏项现状及相关问题探讨 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(1): 18-26.
- [33] 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.
- [34] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的5年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [35] 周跃华, 路金才, 周娟, 等. 关于中药新药复方制剂“整体鉴别”新模式的思考 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2199-2204.
- [36] 周跃华. 浅谈中药新药质量标准研究的特点及常见问题 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(9): 1-3.
- [37] 周跃华, 孟大利. 日本药局方汉方药制剂质量标准简介及思考 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(19): 2547-2549.
- [38] 周跃华, 韩炜. Veregen 的药学审评对中药新药质量控制研究的启示 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(18): 1705-1708.
- [39] 杨平, 曲建博. 对欧盟植物药质量标准指导原则的介绍及思考 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(16): 2004-2008.
- [40] 周跃华. 3种已上市中成药中指标成分量的状况分析及思考 [J]. 中草药, 2008, 39(7): 1115-1118.
- [41] 周跃华. 中药新药质量标准研究中常见问题浅析 [J]. 中成药, 2004, 26(11): 972-975.
- [42] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药临床研究一般原则[EB/OL]. [2015-11-03]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinofpage?zdyzldCODE=c1e508cf80c961a4ede520fed397cfc9>.
- [43] 周跃华, 朱家谷. 浅谈中药新药临床及药学研究用样品的质量控制 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(12): 4-5.
- [44] 孙昱, 李计萍, 吴静义, 等. 清艾条质量研究的若干思考 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(9): 1044-1047.
- [45] 周跃华. 浅谈含挥发油中药新药研发中的几个常见问题 [J]. 中草药, 2007, 38(11): 1762-1764.
- [46] 周跃华. 中药新药工艺研究的特点 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(1): 21-24.
- [47] 周跃华, 何燕萍. 关于中药新药复方制剂临床试验期间工艺变更的思考 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(16): 1861-1864.
- [48] 周跃华, 杜晓曦. 200个中药新品种概况及补充通知中常见工艺问题浅析 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(10): 994-997.
- [49] 周跃华. 2004—2007年中药有效部位新药注册申请状况分析 [J]. 中草药, 2009, 40(8): 1177-1181.
- [50] 张晓东, 周跃华, 刘璐, 等. 近年我国中药新药注册申请情况分析 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(24): 2845-2848.
- [51] 王玲玲, 胡流芳, 张晓东, 等. 2005—2020年申请临床试验中药新药的审评审批情况分析 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3765-3774.
- [52] 周跃华, 徐增莱. 关于国家重点保护野生药材物种范围的探讨 [J]. 中草药, 2016, 47(7): 1061-1073.
- [53] 周跃华, 路金才. 我国中成药处方中重点保护野生药材的应用状况分析 [J]. 中草药, 2013, 44(5): 505-514.
- [54] 周跃华, 胡军. 关于含国家重点保护野生药材中成药注册申请的思考 [J]. 中草药, 2013, 44(13): 1707-1712.
- [55] 金芳, 周跃华. 关于龙骨、龙齿在中药新药中应用的思考 [J]. 中国现代中药, 2014, 16(10): 785-787.
- [56] 韩炜, 周跃华. 关于中成药说明书成份项表述的思考 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(14): 1577-1580.
- [57] 周跃华. 关于中成药“规格”项表述的思考和议 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 216-219.
- [58] 周跃华, 洪燕龙, 宋宗华, 等. 中成药规格的规范表述及相关问题探讨 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(23): 2153-2156.

[责任编辑 崔艳丽]