

· 学术探讨 ·

古代经典名方制剂上市后综合评价指标体系初探

郑丹平¹, 佟琳¹, 张磊¹, 曾子玲², 李兵², 张华敏^{2*}

(1. 中国中医科学院 中医药信息研究所, 北京 100700; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 古代经典名方制剂上市后综合评价指标体系的建构具有理论与实践双重意义。通过检索中国知识基础设施工程(CNKI)、维普网(VIP)、万方数据知识服务平台(WanFang)和中国生物医学文献服务系统(SinoMed)中2000年1月1日至2022年4月30日已发表的与中药复方制剂上市后综合评价研究相关的文献,笔者采用科学计量学软件CiteSpace 6.1.R2对所涉关键词进行可视化呈现,分析该领域动态演进趋势与研究热点。随后筛选并提取现有中药复方制剂上市后综合评价指标体系,并采用数理统计法对研究现状进行系统分析,结果发现存在评估维度与评估要素边界笼统、个别评价指标缺乏数据源、部分指标体系权重未设置、应用度不足等问题。此外,针对古代经典名方的特点展开重视基于病证结合的证据评价、重视古代经典名方制剂的药物警戒、重视古代经典名方制剂的全过程质量控制的探讨,提出以临床价值为导向、证据评价为核心、全过程质量控制为保障的古代经典名方制剂上市后综合评价的构建策略。

[关键词] 古代经典名方; 上市后评价; 指标体系; 文献计量; 药物警戒; 质量控制; 中药制剂

[中图分类号] R22;R24;R28;R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)18-0175-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231047 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230426.1704.002>

[网络出版日期] 2023-04-27 08:58:20

Preliminary Discussion on Post-marketing Comprehensive Evaluation Indicator System of Ancient Famous Classical Formula Preparations

ZHENG Danping¹, TONG Lin¹, ZHANG Lei¹, ZENG Ziling², LI Bing², ZHANG Huamin^{2*}

(1. Institute of Information on Traditional Chinese Medicine,

China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] The construction of the comprehensive evaluation index system of the famous classical formula preparations after the marketing has both theoretical and practical significance. In this study, literature related to the post-marketing comprehensive evaluation of traditional Chinese medicine (TCM) compound preparations was retrieved from China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Science and Technology Journal Database (VIP), Wanfang Data Knowledge Service Platform (WanFang) and SinoMed from January 1, 2000 to April 30, 2022. CiteSpace 6.1.R2, a scientometrics software, was used to visualize the keywords involved, and to analyze the dynamic evolution trend and research hotspots in this field. Then, the existing comprehensive post-marketing evaluation index system of TCM compound preparations was screened and extracted, and the research status was systematically analyzed by mathematical statistics. It was found that

[收稿日期] 2023-01-06

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A03702);国家药品监督管理局委托研究项目(古代经典名方目录关键信息考证示范性研究);国家中医药管理局委托研究项目(GZY-KJS-2019-011);中央级公益性科研院所基本科研业务费项目(ZZ13-YQ-131);国家科技基础资源调查专项(2018FY100705)

[第一作者] 郑丹平,在读博士,从事经典名方考证及其现代科学内涵解析研究,E-mail:1181956904@163.com

[通信作者] *张华敏,研究员,从事中医药古籍保护与利用、中医药防治心血管疾病的基础研究,E-mail:hmzhang@icmm.ac.cn

there were problems such as the generalized boundaries between assessment dimensions and assessment elements, the lack of data sources for individual evaluation indexes, unset weight of some index system and insufficient application degree. In addition, according to the characteristics of famous classical formulas, the authors discuss the importance of evidence evaluation based on combination of disease and syndrome, pharmacovigilance of famous classical formulas preparations, and whole-process quality control of famous classical formulas, and put forward the construction strategy of comprehensive post-marketing evaluation of the famous classical formula preparations, which is oriented by clinical value, centered on evidence evaluation, and guaranteed by the whole-process quality control.

[Keywords] ancient famous classical formulas; post-marketing evaluation; indicator system; bibliometrics; pharmacovigilance; quality control; traditional Chinese medicine preparations

《中华人民共和国中医药法》明确指出“古代经典名方,是指至今仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的古代中医典籍所记载的方剂”^[1]。经典名方是中医学理论与实践紧密结合而传承下来的精粹,临床价值是传承和推广经典名方意义的根源所在。2018年,为贯彻落实《中华人民共和国中医药法》,推动来源于古代经典名方的中药复方制剂稳步发展,国家发布了《古代经典名方目录(第一批)》。古代经典名方目录的制定为中药新药的创新研发提供了更广阔的研究视野,成果转化的知识维度进一步拓宽,得益于其积累了丰富的人用经验,经典名方的效用价值日益凸显。同年,国家药品监督管理局发布的《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》(以下简称《规定》)是推进中药审评审批制度改革的重要内容,其第五条规定,符合要求的经典名方制剂申请上市,可仅提供药学及非临床安全性研究资料,免报药效学研究及临床试验资料^[2]。这一规定大大缩短了审评审批时间,为古代经典名方制剂的研发创造了独特的优势条件,加快了成果的转化速度。然而,简化注册、加快审批可能会面临经典名方制剂临床循证证据不足的问题^[3]。

从近年的中药新药审评审批情况来看,我国中药新药研发空间广阔、前景良好^[4-6]。2022年,苓桂术甘颗粒和桃红四物颗粒在国家药品监督管理局药品审评中心的受理实现了3.1类古代经典名方新药注册申报的零突破;同年12月28日,苓桂术甘颗粒率先通过技术审评,获批上市,成为首个按古代经典名方目录管理的上市中药复方制剂。然而,当前我国尚未形成符合古代经典名方制剂发展规律和特点的科学、可行、公认的评价指标体系。充分体现古代经典名方病证结合的特点,突出中医药优势,建立规范的临床证据报告及综合评价体系是当

务之急。因此,本研究拟通过梳理现有中药复方制剂上市后综合评价指标发展态势,以期为古代经典名方制剂上市后综合评价提供借鉴。

1 中药复方制剂上市后综合评价研究情况的可视化分析

1.1 资料与方法

1.1.1 文献来源和检索策略 检索中国知识基础设施工程(CNKI)、维普网(VIP)、万方数据知识服务平台(WanFang)和中国生物医学文献服务系统(SinoMed),检索式为主题=(“中成药”OR“中药”)AND(“上市后再评价”OR“综合评价”OR“指标体系”),检索时限设定2000年1月1日至2022年4月30日,共检索到中文文献2 623篇。

1.1.2 纳入与排除标准 纳入标准为与中药复方制剂上市后综合价值评价研究相关的主题文献。排除标准为①中药材功效成分评价类文献;②重复文献;③会议论文、报纸、通知、报道及信息不全的文献。最终纳入分析的文献数量449篇。

1.1.3 数据处理 根据纳排标准筛选后的文献信息以NoteExpress格式导出,导出的题录中包含题名、发表年份、作者、研究机构、关键词、摘要、期刊、卷期和起止页码等信息,并以“download_XXX.txt”的格式命名。采用CiteSpace 6.1.R2对文献数据进行格式转换,利用该软件的Remove Duplicates功能剔除重复文献。

1.1.4 研究方法 使用CiteSpace 6.1.R2对文献关键词进行分析并绘制可视化图谱。参数设置时区范围(time slicing)2000年1月至2022年4月,时间切片1年;g指数(g-index)设为25;节点类型(node type)选择关键词(keyword)、参考文献(reference);网络剪裁方式(pruning)为路径搜索算法(pathfinder)、修剪切片网络(pruning sliced networks)、修剪合并网络(pruning the merged network)。

1.2 发展趋势 关键词聚类分析有助于发现中药复方制剂上市后综合评价相关研究分布情况及发展趋势。采用对数似然比(LLR)检验算法对关键词进行聚类分析,得到17个有效聚类,并基于聚类结果绘制时间线图,见增强出版附加材料。时间线图可直观呈现各个聚类的时间跨度及不同聚类之间的联系,进而展示关注主题的研究发展历程。聚类编号从#0~#16,数字越小则该聚类下的文献研究数量越多。根据标签内容大致可分为3个类别——评价对象、评价维度、评价手段。结果发现频次较高的关键词依次为上市后再评价、中药注射剂、中药、中成药、不良反应、安全性。中药注射剂(聚类#1)代表领域研究时间跨度最长,自2000年至2022年。其次,中药(聚类#0)、评价(聚类#8)、上市后再评价(聚类#10)、评价模型(聚类#12)、临床综合评价(聚类#15)代表领域研究的时间跨度分别从2002年、2003年、2003年、2005年、2008年至2022年。值得注意的是,在“临床综合评价”这一聚类之下,自2020年开始借鉴证据与价值对决策的影响(EVIDEM)框架^[7]、卫生技术评估(HTA)^[8]、多准则决策分析(MCDA)模型^[9]等开展中药综合评价指标体系构建的研究。2021年以来,逐渐有学者针对经典名方上市后再评价的相关问题展开讨论^[3,10-11]。

1.3 研究热点 关键词突现指关键词在短时间内出现频次显著增加,表明这段时间内对其关注度增高,可以据此判断领域的研究趋势和前沿^[12]。中药复方制剂上市后综合评价中文文献的突现关键词见图1。结果发现自2000年以来,检测到前5名突现关键词分别为中药、安全性、指标体系、不良反应、证候;2013年以前的研究侧重于疗效评价,之后逐渐更多地关注安全性研究,而自2019年以来,研究热点聚焦于体系化评价指标的构建。

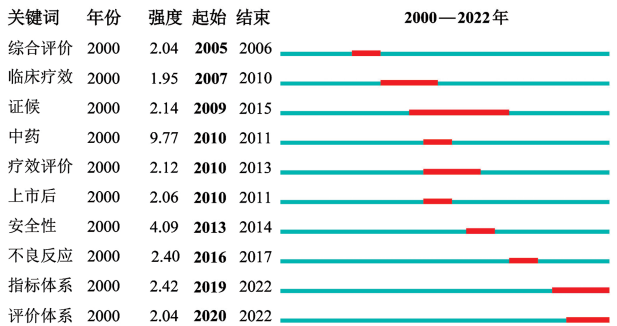


图1 中药复方制剂上市后综合评价中文文献的关键词突现
Fig. 1 Emergence of keywords in Chinese literature on comprehensive post-marketing evaluation of Chinese medicine compound preparations

2 中药复方制剂上市后综合评价指标体系现状

2.1 一级评价维度概况 从纳入文献中对明确构建的指标体系进行筛选及提取,并手工检索国家卫生健康委员会、国家药品监督管理局、中国标准化协会等官方网站,共收集12份中药复方制剂上市后综合评价指标体系^[13-24]。采用Microsoft Office Excel 2016进行录入及频次统计,一级评价维度共涉及30个指标,其中安全性、有效性、经济性频次最高,其余频数>1次者降序排列为创新性、适宜性、可及性、临床应用及政策,见表1。这与《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》所涉及的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性六大维度有较高的契合度,在一定程度上体现了政策对于科学研究的指引。

表1 中药复方制剂上市后综合评价一级评价维度的频次分布
Table 1 Frequency distribution of first grade evaluation dimension in comprehensive post-marketing evaluation of Chinese medicine compound preparations

No.	一级评价维度	频数/次	No.	一级评价维度	频数/次
1	安全性	7	16	科技支撑	1
2	有效性	7	17	竞争态势	1
3	经济性	7	18	生产合规	1
4	创新性	4	19	科技竞争力	1
5	适宜性	3	20	临床	1
6	可及性	3	21	市场	1
7	临床应用	2	22	技术	1
8	政策	2	23	上市后临床研究	1
9	临床适用性	1	24	医院信息系统临床评价	1
10	中医药特色	1	25	处方序列分析	1
11	科学	1	26	自发呈报系统数据研究	1
12	标准	1	27	质量再评价	1
13	说明书	1	28	文献计量分析	1
14	原料风险	1	29	文献系统评价	1
15	临床优势	1	30	药品风险管理	1

评价指标客观、可信才能真实评选出高质量的中药复方制剂。通常来说,评价指标体系应具有层次性,分为评价维度、评价指标等,映射出指标体系的内在逻辑关系。同一评价维度的指标保持相互独立,评价要素互不交叉,才能保证末级指标评测的是中药复方制剂的某一方面具体内容,保证评价的信度。分析发现后频数为1次的评价指标多、散且层次不清晰,个别指标可作为评估要素归于频次较高的评价维度之中。如“自发呈报系统数据研究”一般仅为安全性评价有效数据来源之一,其他

如“主动监测”“临床研究”等有组织的数据收集项目,以及不良反应的个案报道、系统评价等文献研究也是重要的数据来源,因而将其作为综合评价的一级维度不甚恰当。而医院信息系统临床评价、文献计量分析、文献系统评价是实现各级维度评价目标的具体手段。原料风险,市场涉及中药资源的可承受性,药材的可获得性、价格水平及可负担性等可归纳至可及性维度之下。再如药品风险管理可

归属于安全性评价的二级指标。临床优势作为有效性评价的评估因素之一更为合适。而科技支撑、技术等作为药品质量控制及产业升级的重要抓手,可考虑归至创新性或适宜性维度。

2.2 二级评价指标概况 对频数>1次的一级评价维度涵盖的二级评价指标进行提取及统计,见表2。其中,安全性维度涉及20个二级指标,数量最多,其次是有效性维度,最少是适宜性和可及性维度。

表2 中药复方制剂上市后综合评价的二级评价指标分布

Table 2 Distribution of secondary evaluation indexes in comprehensive post-marketing evaluation of Chinese medicine compound preparations

评价维度	二级评价指标
安全性	药品不良反应的严重程度;处方组成;给药方法;特殊人群用药;上市时间;上市后再评价;应用安全监测;风险预警及防控;用药指导及教育;实验室研究;安全性;风险可控性;资源投入;组织结构、制度政策投入;生产工艺评价;质量控制评价;非临床安全性研究评价;临床安全性研究评价;不良反应监测效果评价;研究结果利用程度评价
有效性	组方依据;国家中药保护品种;证据级别/强度;临床使用情况;综合证据;原始研究证据;比较效果优势性;应用适当性;药理机制明确性;机制规律基础研究;临床效果评价验证
经济性	同名同方药品的医疗成本评价;成分类似、功效相同药品的医疗成本评价;基于文献;基于政策;与同类品种的成本/效果的比较优势;成本效果分析;成本效益分析;成本效用分析;最小成本分析
创新性	《中药注册分类及申报资料要求》类别;创新投入;创新环境;创新绩效
适宜性	现行版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)收录情况;使用方法/依从性;药品有效期
可及性	《国家基本药物目录》收录情况;《国家医保药品目录》收录情况;生产企业状况
临床应用	同行专家推荐;本机构中该药品超说明书使用情况;费用影响分析;供应管理分析
政策	医保与基药;路径与指南;价格与招标;正向因素;负向因素

根据提取的二级指标,安全性维度,主要涉及分析药品上市前后安全性信息结果,纳入评价信息包括药物实验室研究、生产工艺、临床试验数据、药品说明书内容、不良反应、不良事件、风险评估及管理等信息;有效性维度,在于评价所有当前可获的各阶段研究证据和真实世界数据,包括中医药特色的组方依据、中药保护品种的信息;经济性维度,根据药品决策的具体需求,开展成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析、最小成本分析等;创新性维度,通过《中药注册分类及申报资料要求》类别直接进行判定,或通过创新投入、创新环境、创新绩效等进行药品的创新性评价;适宜性维度,包括评价对象在现行版《中国药典》的收录情况、使用方法/依从性、药品有效期等方面,涉及技术特点的适宜性和药品使用的适宜性,但对于国家卫生健康委员会,关于适宜性提及的“从分级诊疗等卫生健康服务体系的视角研判上下级医疗卫生机构药品衔接和患者福利及社会价值的影响”^[13]的期望水平还有一定差距;可及性维度,通过《国家基本药物目录》《国家医保药品目录》的收录情况及生产企业状况,

可基本得知药品价格水平及可获得性,但医保报销情况、医疗卫生机构药品使用数据、居民和患者代表的价值观及偏好等也是重要的考量因素;临床应用维度,涉及同行推荐、超说明书使用情况、费用及供应分析等;政策维度,涵盖医保与基药、临床路径与指南、价格与招标,另外包括诸如重点监控辅助用药目录等负向因素的评估。各评价维度下的二级指标存在重叠情况,如可及性和政策维度中均出现《国家基本药物目录》和《国家医保药品目录》的收录情况,可及性维度、临床应用维度中生产企业状况和供应管理分析在一定程度上存在重叠,安全性维度与临床应用维度也存在同样问题。

2.3 存在问题

2.3.1 评估维度与评估要素的边界不清,有待于厘定 通过梳理现有中药复方制剂上市后综合评价指标体系,发现部分研究者设计评价维度及具体评估要素时存在厘定不清晰的现象,尚未形成科学的评估体系。如医院信息系统临床评价、文献计量分析、文献系统评价是实现评价目标的具体手段,将其作为一级维度是不合理的;自发呈报系统数据研

究为安全性评价的有效数据来源之一,其他如主动监测、临床研究等有组织的数据收集项目,以及不良反应的个案报道、系统评价等文献研究也是重要的数据来源,因而将其作为综合评价的一级维度与经济性评价并列不甚恰当^[24]。评价维度、具体指标、数据来源、评价方法、权重设置、注意事项等应分而列之,提高评价工作的效率和精准度。综上所述,有必要采用体系化建构方式,保证评价指标的层级化、有序化、系统化,实现综合评价指标体系纲举目张,进而促进指标体系的科学化。

2.3.2 个别评价指标缺乏数据源,可实施性差 部分评价指标之下尚未给出明确数据来源或数据无法获取^[14],如我国医保数据尚不公开,这给安全性、有效性及经济性评价的真实数据源造成了一定影响。真实性无法保障,给具体评价操作工作带来了困难,导致可实施性进一步降低。这一类评价指标要做好适用性甄别,保证综合评价指标的可信度与权威性。同时,也提示政府管理部门是否对于一些医疗相关必要信息可对研究者开放,监管与自由并行,实现数据利用最大化,切实提高我国药品综合价值及临床应用水平。

2.3.3 部分指标体系权重未设置,客观性降低 收集的12份中成药上市后综合评价指标体系中,仅有6份对各项指标进行了权重或赋分的处理。如国家卫生健康委员会发布的《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》^[13],虽明确了具体内容、流程与评价维度,但对各维度的具体指标及权重赋值未进行规范。在指标体系的评价过程中,指标权重的确定是一个关键步骤,对于评价结果会产生直接而又重要的影响。应根据不同的评价目的进行权重赋值,否则若未合理设置权重,评价结果的客观性和权威性将大打折扣。

2.3.4 现有指标体系应用度不足 通过对现有中药复方制剂上市后综合评价指标体系的研究发现,大多数指标体系发布后并未得到充分应用。检索仅见王连心等^[25]使用其团队研制的《中成药临床综合评价技术规范》对源自《圣济总录》大芎丸的天舒胶囊进行了临床综合评价,说明当前指标体系的应用程度很欠缺。应用度低可能有两方面原因,一是共识度不足,尚未得到广泛认可;二是重研制、轻应用。科学合理地对评价指标体系的有效改进至关重要,这也提示需要重视其推广和应用。

3 古代经典名方制剂上市后综合评价体系初探

古代经典名方疗效确切,有着丰富的历史记载

和长期的人用经验,其处方、药材基原、药用部位、炮制方法、剂量、用法用量、功能主治等关键信息的考证作为古代经典名方复方制剂研发的基础性、源头性工作,直接影响经典名方基准样品和制剂的研发及注册审评。基于“传承精华、古为今用、古今衔接、凝聚共识”的总原则,国家中医药管理局、国家药品监督管理局组织制定并陆续发布了《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》《古代经典名方关键信息表(25首方剂)》。古代经典名方中药复方制剂在注册申报阶段即要求提供的关键信息与国家发布的相关信息一致,《规定》中明确要求经典名方制剂的功能主治“应当采用中医术语表述”,涉及病、证和症,确定的主要依据仍是历代文献的记载,缺乏现代临床研究证据,临床定位较为宽泛。此外,由于古代经典名方制剂上市前未经过现代药效学研究及临床试验,在现代疾病体系下,其作用机制、不良反应和禁忌证等均不甚明确。因此需要通过开展高质量上市后循证临床再研究和不良反应监测,综合有效证据以明确上述问题,并结合临床需求与时代背景,明晰经典名方制剂的适应证。基于以上考量,拟从证据评价、药物警戒、全过程质量控制3个方面开展古代经典名方制剂上市后综合评价体系的探讨。

3.1 重视基于病证结合的古代经典名方制剂的证据评价 病证结合的临床研究模式能够充分体现中医经典名方的古代医案证据、人用历史经验及辨证论治特点,突出中医药优势;同时,在现代疾病分类体系及研究模式下,有利于建立规范的临床证据报告及评价体系,有利于临床研究的证据整合,避免信息的过度衰减^[11]。2018年,国家药品监督管理局根据药品注册相关法规制定的《证候类中药新药临床研究技术指导原则》,为证候类中药新药临床试验的开展和有效性、安全性评价提供了基础性指导^[26]。在中医药辨证论治基础上采用新型“篮式设计”及“伞式设计”思路,可提高临床试验质量和效率,实现“异病同治”及“同病异治”的高度整合设计,从而提高循证证据等级。如采用母方案篮式试验设计方法的补气通络颗粒治疗气虚血瘀证多中心随机对照试验研究,对该中成药治疗缺血性脑卒中、稳定型心绞痛、糖尿病周围神经病变气虚血瘀证进行疗效评价,为古代经典名方制剂等证候类新药上市后评价提供了方法学示范^[27]。中医学辨证论治和整体观的思想和精准医学的理念在很多方面高度契合,为精准医学开发的篮式试验设计亦适

用于中医辨证论治体系的临床试验和疗效评价^[28]。

3.2 重视古代经典名方制剂的药物警戒 《古代经典名方目录(第一批)》所收录的处方人用历史悠久并沿用至今,表明这些处方具有较高的安全性,但处方安全不完全代表药品安全。药物警戒即对药品不良反应或其他任何可能与药品有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制,是药品不良反应监测的拓展和升级。我国开展药物警戒相关信息的收集形式较为单一,主要来源于医疗机构和监管部门的上报,而来自经营企业、持有人和公众的不良反应上报数量占比低^[29],引导药品上市许可持有人主动开展中药上市后研究和评价是必要的。日本作为国际人用药品注册技术协调会创始成员国之一,较早实施了国际药物警戒计划,近年也通过系列措施不断完善药物警戒制度^[30],其经验可借鉴。

3.3 重视经典名方制剂的全过程质量控制 经典名方制剂的安全、有效建立在中药材质量及制备工艺标准化的基础之上。《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》提出,为全面提升中药产业发展水平,要开展中成药上市后再评价,加大中成药二次开发力度,开展大规模、规范化临床试验,培育一批具有国际竞争力的经典名方制剂^[31]。将古代经典名方制剂上市后再评价的临床设计、质量控制及适应证与国际植物药的注册要求相结合,将有助于

推动经典名方走向国际化市场,促进产业优化升级,降低药物开发成本^[32]。虽然国家高度重视中成药的安全性和质量可控性,但目前我国尚存在中医药发展不平衡、不充分,药材质量良莠不齐,中成药上市后再评价质量控制标准亟待规范等问题^[33]。

宏观框架上,有待建立“组织资质-研究设计-流程合规-数据管理-证据报告”全过程质量控制和评估机制。微观体系上,需完善“种子种苗-中药材-中药饮片-中成药-再评价”从产出源头、生产加工到实际应用全链条溯源、全生命周期的标准监管评价。生产质量控制方面,明确其物质基础十分关键,国外的一些有效措施可以充分借鉴。如美国食品药品监督管理局(FDA)2004年提出的过程分析技术(PAT)概念,近些年在制药行业也已开始实行,对于实现中药生产过程的实时在线监控、确保中药产品的质量均一和稳定可控提供了有效保障^[34]。日本则围绕汉方制剂产品全过程质量控制构建了坚实的专利技术体系,从汉方制剂的源头“生药”质量开始开展把控,围绕生药栽培、鉴别、微生物限度和农药残留检查、对照品制备、成分分析技术、生物活性测定等方面,对汉方制剂质量进行全面控制^[35]。综上分析,说明以证据评价、质量控制、临床试验为主体构建古代经典名方制剂上市后综合评价指标体系是科学可行的策略。见图2。

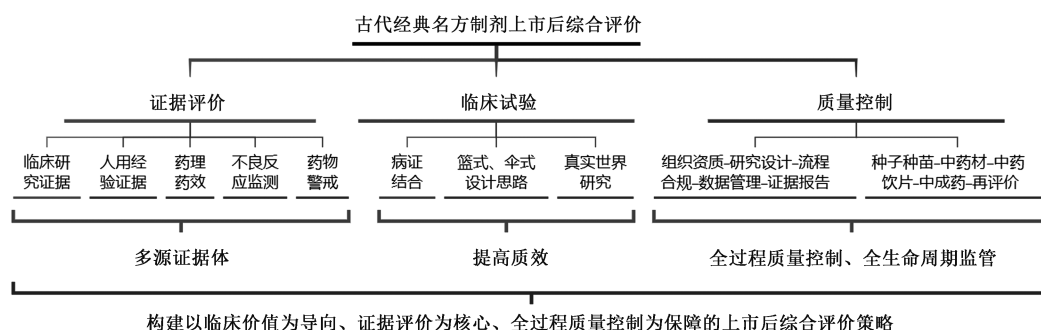


图2 古代经典名方制剂上市后综合评价策略

Fig. 2 Strategies for comprehensive post-marketing evaluation of famous classical formulas preparations

通过对中药复方制剂上市后综合评价指标体系现状的梳理与分析,提示在构建古代经典名方制剂上市后综合评价指标体系时,应厘清评价维度和具体评估要素、明确评价指标的数据源、设置客观合理的指标权重,将评价维度、具体指标、数据来源、评价方法、权重设置、注意事项分而列之,实现综合评价指标体系纲举目张,保证指标体系的科学性及其可实施性。对于古代经典名方制剂来说,其开发的核心之一是建立基于古代制法的基准样品,以

承载古代经典名方的有效性、安全性,制剂的质量应与基准样品的质量基本一致,故需要建立一套现代质量评价体系对生产过程进行质量控制。另外,深入探究经典名方制剂的作用机制,成熟的动物模型必不可少,需要基于病证结合建立相关的标准与评价体系。于可及性而言,居民和患者代表的价值观及偏好是重要的考量因素。此外,中药资源的可持续性、药材的可获得性也是需要关注的因素。

4 结语

古代经典名方制剂上市后综合评价对于促进临床合理用药和保障古代经典名方科学、有序、高质量发展具有重要意义。本研究通过梳理现有中药复方制剂上市后综合评价指标体系现状,发现存在评估维度与要素边界笼统、个别评价指标缺乏数据源、部分指标体系权重未设置、应用度不足等问题。并针对古代经典名方制剂所具有的特性,从证据评价、药物警戒、全过程质量控制3个方面开展古代经典名方制剂上市后综合评价体系的探讨。古代经典名方制剂上市后综合评价可基于《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》的六大维度^[13],采用定性定量相结合的方法,融合中医药特色,重视古代经典名方制剂特性,认可真实世界研究证据^[36-37],构建以中医临床价值为导向、证据评价为核心、全过程质量控制为保障的上市后综合评价策略,实现药品综合再评价,进而明晰临床定位,促进产品质量升级及二次现代开发。从中医药传承创新战略高度认识并把握古代经典名方研发的时代机遇,完善顶层设计,统筹目录、关键信息、审评审批、临床使用及再评价的整体规划,深入挖掘传统中医药的科学价值,提升中药产品质量和疗效,引领中医药产业高质量发展。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国中医药法[EB/OL]. (2016-12-25)[2023-01-02]. http://www.npc.gov.cn/zgrdw/npc/xinwen/2016-12/25/content_2004972.htm.
- [2] 国家药品监督管理局. 古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定[EB/OL](2018-06-01)[2023-01-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180601163901361.html>.
- [3] 宋卓,王志飞,吴煜,等. 基于临床价值的经典名方类中成药上市后评价的思考[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8):1988-1993.
- [4] 瞿礼萍,陈杨,王筱竺,等. 2007—2019年国内中药新药注册的审批情况分析[J]. 中草药, 2021, 52(3): 894-901.
- [5] 周映红,张洋,邓宏勇. 2021年度我国中药注册申请及审批情况分析[J]. 中草药, 2022, 53(20): 6645-6652.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2021年度药品审评报告[EB/OL]. (2022-06-01)[2023-01-02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/>

f92b7bdf77bbf4c4dc3a762f343cdc8.

- [7] 戴泽琦,徐思敏,吴雪,等. EVIDEM框架介绍及其在卫生决策中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4):212-218.
- [8] 廖星,郭武栋,曹庄,等. 应用卫生技术评估开展中成药临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 3749-3758.
- [9] 戴泽琦,徐思敏,吴雪,等. 多准则决策分析用于中成药临床综合评价的建议[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12):3155-3160.
- [10] 赵云霞,陈晓琦,王靖雯,等. 整合医学体系下经典名方疗效评价模式的探讨[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4):933-936.
- [11] 王新陆,朱明军,王建茹,等. 基于病证结合的中医经典名方上市后评价要点[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8):2004-2009.
- [12] 李硕,孙悦阳,樊景春,等. 基于CiteSpace的中医药治疗便秘的知识图谱可视化分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(4):167-175.
- [13] 国家卫生健康委药政司. 药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)[EB/OL]. (2021-07-28)[2023-01-02]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- [14] 束雅春,田磊,谭喜莹. 医疗机构中成药品种遴选与临床应用评价指标体系构建江苏专家共识[J]. 中国药房, 2022, 33(2):129-135.
- [15] 张强,王志飞,谢雁鸣,等. 中成药临床综合评价技术规范[J]. 世界中医药, 2021, 16(22): 3394-3397, 3403.
- [16] 张海力,焦丽雯,梁宁,等. 基于综合评价方法的多维度多准则优势中成药综合评价指标体系构建研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(3):403-406.
- [17] 党海霞,刘骏,李兵,等. 中成药价值评估指标体系研究[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(11):961-970.
- [18] 李耿,李振坤,杨洪军,等. 中成药价值与风险多维评价模型构建[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(5): 1284-1292.
- [19] 程煜华,刘立营,李文姗,等. 基于SEM的中成药科技竞争力模型研究[J]. 中国科技资源导刊, 2019, 51(4):69-77.
- [20] 王军,贾亚召. 安国市中药产业区域创新评价与对策研究[J]. 安徽农业科学, 2020, 48(12):224-226.
- [21] 莫美. 潜力中药大品种评价指标体系构建及实例研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [22] 班雅倩. 药品上市后安全性评价质量评估指标体系研究[D]. 开封:河南大学, 2014.
- [23] 张晓雨,王燕平,林丽开,等. 中药注射剂上市后整体评价的思路与关键[J]. 中国中药杂志, 2017, 42

- (16):3229-3232.
- [24] 王绚,张永,许静. 基于德尔菲法构建中药注射剂上市后再评价指标体系[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(1):85-88.
- [25] 王连心,谢雁鸣,王志飞,等. 天舒胶囊治疗偏头痛(瘀血阻络证、肝阳上亢证)的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6):1501-1508.
- [26] 国家药品监督管理局. 证候类中药新药临床研究技术指导原则[EB/OL]. (2021-07-28)[2023-01-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20181106155701473.html>.
- [27] LIU W D, ZHOU L, FENG L D, et al. BuqiTongluo granule for ischemic stroke, stable angina pectoris, diabetic peripheral neuropathy with Qi deficiency and blood stasis syndrome: Rationale and novel basket design[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 764669.
- [28] 陈莹,常静玲,代恒恒,等. 精准医学模式下的母方案篮式试验设计方法及其在中医药领域中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(4):483-489.
- [29] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2021年)[EB/OL]. (2022-03-30)[2023-01-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20220329161925106.html>.
- [30] 林泉,伍红艳,黄艳,等. 日本药物警戒制度研究及对我国的启示[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(5): 280-285.
- [31] 国务院. 国务院关于印发中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)的通知[EB/OL]. (2016-02-22)[2023-01-02]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-02/26/content_5046678.htm.
- [32] 钟丽丹. 中成药上市后再评价的现状、挑战与展望[J]. 世界中医药, 2017, 12(6):1218-1220, 1225.
- [33] 国家食品药品监督管理局. 关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知[EB/OL]. (2009-01-13)[2023-01-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20090113120001613.html>.
- [34] 华海敏. 近红外光谱技术在茯苓多糖提取过程中的应用研究[D]. 广州:广东药科大学, 2021.
- [35] 刘岳琪,宿军慧,曹君杰,等. 日本汉方药企业近十年申请专利的分析及思考——以津村制药和Kracie为例[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(5): 1970-1980.
- [36] 崔鑫,黎元元,陈卫衡,等. 3 033例基于主动监测的舒筋健腰丸真实世界安全性医院集中监测[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(15):102-110.
- [37] 胡晶,李博,张会娜,等. 中医药随机对照试验中采用真实世界数据作为对照组的研究设计及挑战[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1):181-187.

[责任编辑 刘德文]