

中药走向国际的 若干策略与途径

□ 贾 伟* 李晓波 (上海交通大学药学院 上海 200030)
郭治昕 (天津天士力集团研究院 天津 300402)

摘 要: 分析中草药国际市场的现状,结合作者的实际工作体会,提出中药走向国际的策略、途径和具体办法;首先考虑向有代表性的国际植物药市场(如美国)推出精心组方、适应症独特、并具有显著临床疗效的中草药;培育一批跨国医药集团公司并使其成为中药国际化工作的主要推动者;建立一流的中药研究中心——合同研究机构,为中药走向国际提供技术保障。

关键词: 中药 国际化 策略 植物药 合同研究机构

近 10 年来,世界各国普遍重视天然药物并竞相采用现代科学技术进行研究开发,国际市场竞争日趋激烈,这不仅给我国中药行业的国际化带来了全新的发展机遇,同时更带来了前所未有的挑战。目前,我国的一些中药制剂,如复方丹参滴丸、银杏灵、薏苡仁注射液、威麦宁胶囊均于近年通过美国食品和药物管理署(FDA)临床研究预审,获准进入临床试验,标志着我国中

药产业已经开始在探索中走向国际。

一、我国中药产业的国际竞争力

当今世界已形成了三大植物药市场,即以日、韩为主的中草药(包括汉方药、韩药)市场,以美、欧为代表的西方草药市场和以中国大陆和国外华裔社区为中心的中药传统市场。其中日、韩传统医药企业已经具备了较强的制药工业竞争力,汉方药、韩药市场有继

续扩大的趋势;美、欧草药市场正在迅速扩大,很多大型跨国制药公司正在积极争夺这个市场;国际上以华裔及华裔社区为中心的中药传统市场虽然很大,但受到了日、韩和欧美医药公司日益强烈的冲击。

我国是世界上最大的中药市场,同时也是需求潜力最大的天然药物市场。但在国际天然药物贸易中,中国仅占其中的 5%,且多以药材、饮片等为主。质量稳

收稿日期:2003-05-06

* 联系人:贾伟,教授,博士生导师, Tel: 021-62932292, Fax: 021-62932292, E-mail: weijia@mail.sjtu.edu.cn。

[World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 43

定、符合现代生活习惯和要求的“现代中药”极少,因此我国也一直无法改变以药材资源输出为主的尴尬境地。据统计,2000年我国药品销售收入为1750亿元(仅相当于世界制药十强中一家公司的年销售额),其中出口额为320亿元,国内药品销售总额为1430亿元;中成药销售额为355亿元,占药品销售额的25%,中成药占整个国内药品消费市场的四分之一。与其相比,目前美国的医疗健康市场总消费额约为1万亿美元(\$1 trillion annually as health-care expenditures),其中常规的西医药市场占97%。

我国中药的国际竞争的困境还不仅仅如此。近年来,国外制药公司日益瞄准我国以中药为基础的庞大的天然药物市场,开始涉足中草药的开发与研究,并加大在大陆地区的投资合作。外国资本对国内中药产业的冲击作用正日益凸显,2002年我国中成药企业年末资产中三资企业占27%,饮片企业中三资企业占有比例超过95%。在我国中药工业基础相对薄弱的情况下,对国内企业的发展造成不利影响。从我国的国家产业政策上看,争取在五年内培育20个左右具有质量标准完善、药效机理清楚、安全、高效、稳定、可控、符合国际质量标准的现代中成药,争取有2~3个中成药正式进入国际药品市场。到2010年,我国中药在国际中草药市场的份额要从目前的3~5%提高到

15%。

如何实现这个目标还是个非常值得深思的问题。目前以食品补充剂(Dietary Supplements)进入国际消费市场尽管受到的监管较少,但面临的市场竞争相当激烈。许多中药品种还主要出现在唐人街的小店铺,使用者也多是华人社区的成员。在最近十年里成百上千家美国、日本、韩国的华人以及其他国家的中、小公司“涌入”食品补充剂市场销售中药、植物提取物,而一些拥有全国甚至全球分销网络的大型制药公司也积极参与进来瓜分保健品市场的份额。这使得食品补充剂促销、广告和分销的投入越来越大,利润越来越低。同时由于市场的增长和产品不良反应增多,消费者对良莠不齐的产品开始产生顾虑,FDA开始逐步加强监管力度。植物药市场尽管受到FDA严格的监管、需要较长的开发期,但它面临的是成熟的市场和高额的投资回报、以及消费者和金融投资者的广泛支持。应该说,我们只有将传统中药开发成植物药使其进入西方的成药市场,被主流社会所接受,才能对中药国际化起到根本性的推动作用。鉴于美国文化较容易接受新事物,在疑难病症的治疗上对包括中药在内的天然药物期望较大,也鉴于美国市场按食品补充剂销售的金额比西欧各国总和还大,在西方国家中,应当选择美国市场为突破口,将我们的植物药推进去。

二、植物药进入美国市场的策略和方法

美国FDA于2001年8月公布的“植物药开发指南(草案)”(Guidance for industry: Botanical drug products)对植物药在美国上市提供了指导性文件。新方法的变化主要在于:首先,植物药中单个植物或多个植物中存在的多组分化学物质无须进一步纯化,无须对每一个组分中以分辨和进行药效研究,也就是说经合理组方的复方中药是可以接受的;其次,药物化学、生产和控制(CMC)方面的要求被延伸到原药材资源要符合GAP的要求;药物的临床前试验的时间顺序、范围可作调整,部分临床前评价工作可以与临床研究同时开展甚至滞后于临床;在植物药评价中将使用有别于化学药物的数据和观察指标;如果该植物药的制备和给药方式与以前民间使用方法一致,对于小范围的临床研究申请,不要求临床前毒理学研究。此外,植物药获美国FDA的临床许可和新药批准还将依据该植物药以前的民间或临床使用历史—the past history;临床范围和规模—scales of the trial;该植物药(从以前使用方剂到现有形式)的改变程度—the degree of modification(from past)和治疗的新颖性—novelty of the therapy。因此,植物药在美国申请临床需注意以下4个方面的工作,第一是收集好该药物以前研究和使用情况的历史资料(evidence of prior

use);第二是完善从药材种植到药物制剂的所有化学、生产和控制等药学资料(detailed CMC information);第三是把握好药理和安全评价工作(assurance from pharmacology/toxicology data);第四是精心设计并正确操作好临床研究计划(adequate and wellcontrolled clinical development plan)。

我们认为,一个中草药制剂作为植物药进入欧美市场采用的工作策略应包括:

(1) 组织一个高效、多学科、拥有部分具备国外相关领域工作背景的人员参与的工作小组;

(2) 选择西药的治疗弱项、中药的治疗强项作为产品立项基础;

(3) 选择简单的中药配方(单味或不超过四、五味的组方),不宜选择含动物药的配方;

(4) 注意知识产权的保护,一旦确定了“候选”产品,应尽快将大致的组方、提取和制剂方法、中药指纹图谱及其相关内容、药物使用方法等申请国外专利,在专利受理后立项;

(5) 尽量收集现有的中文临床前和临床资料;

(6) 制定合理、可行的开发方案;

(7) 争取获得国外制药公司和金融机构的参与;

(8) 采用国际标准完成临床前研究(包括 CMC、安全性评价等);

(9) 把握合适的时机向所在国药品管理机构(如 FDA)递交 IND

(临床申请)或 NDA(新药证书)。

在此基础上,还应该考虑新药开发时间长、耗资多,在向国际市场推出植物新药的同时,更要重视和把握好两个方面的工作:一是不论项目的起始资金有多少,随着工作的推进,一定要建立持续的、强有力的融资能力、尤其是“境外”融资能力,确保新药开发全过程具备充裕的资金支持;二是要借助国外公司资源使项目在境外“生根发芽”,新药开发、注册、生产和销售中“本土化”程度高,项目才能尽快进入国际游戏规则和工作路线,成功希望也就越大。我国制药企业以前的一些国际化尝试均未最终成功,可能是以上两方面工作没有抓好。

三、中药走向国际的实体— 跨国中药企业

我国大小制药企业有 6300 多家,其中中药(含保健品)企业约占半壁江山。大多数的中药企业在国内由于规模小,市场份额低,自身尚面临生存问题,无法奢望走出国门参加国际竞争。较大的中药企业年销售额在二、三十亿人民币左右,相当于国际大型制药企业年销售额的百分之几。这样的企业很难真正地在国际市场上有所作为。中国科学院在 2001 年的《高科技发展报告》中对中医药制造业的竞争潜力进行分析并指出,中国医药工业企业在运行状态、技术投入、创新活力等方面与国际企业存在较大的差距。2000 年,我国全国用于药物 R&D

的费用为 5 亿美元,而辉瑞(Pfizer)公司用于药物 R&D 的费用为 50 亿美元,Glaxo Wellcome 为 35 亿美元,美国药物生产商联合投资用于 R&D 的费用为 264 亿美元。最近辉瑞公司和法玛西亚两强合并,合并后的年销售收入将达到 480 亿美元,R&D 年投入超过 70 亿美元。由此可见,我国和国际知名制药企业相比,在 R&D 上的投资相差甚远。

我们要培育年销售额超百亿元人民币的大型中药企业集团,实现中药产业的规模化、集约化生产。采用资本运作的手段,通过兼并、改组、联合等方式实现企业规模的高速扩张,用几年的时间逐步实现工艺规范化、质量标准化、产品规模化,形成若干个以科技为先导、新产品为依托、有国际市场竞争力的中药产品集团。同时要求这些大型企业集团要增强国际竞争的观念,逐步加大开拓国际市场的力度,逐步在国外建立或合作建立中药研发和生产经营机构以及中医院;要以产品为中心,发展大品种,开辟大市场;要实施名牌战略,实施国际化战略,向欧美国家要市场,要效益,从而真正地把我国的中药带进西方国家,“登堂入室”。

四、中药走向国际的支持系统 —现代中药合同研究机构 CRO

我国中药现代化的科研体系—现代中药评价体系,包括中药筛选中心、中药标准品研究开发中心及 GLP、GCP 中心等,目的是

保证我国生产的中药产品达到国际认可的水平。在现代中药评价体系中所有的工作可以与国际“接轨”，由国际化的中药合同研究机构来完成。合同研究机构 (Contract Research Organizations, CROs) 作为一个新兴的行业，20 世纪 80 年代初起源于美国。当时，随着美国 FDA 对新药研究开发管理法规的不断严格和完善，使得药品的研究开发过程也相应地变得更为繁琐、更为耗时且费用也更高。制药企业逐渐面对来自投资风险、时间、技术更新、成本等多方面的种种压力。CRO 正是以其特有的优势为制药业提供技术支持和专业化服务。目前 CRO 在美国已发展到 300 多个，而欧洲约有 150 多个。一些国际 CRO 还在世界几十个国家建立了分支机构，形成了很强的 IT 系统，并具有了组织实施全球性临床经验的能力和经历。据统计，1995 年在美国 52% 的临床研究项目中有 CRO 参加并承担了不同的工作。1998 年，美国投入新药临床研究的费用达 187 亿美元，而其中 35.5 亿美元的工作由 CRO 承担完成，约占费用总额的 20%。

在我国建立国际水平的中药 CRO 将为医药工业尤其是中药行业的高速、持续增长提供一个根本性的保障系统。CRO 将以国际标准为我国中药原料（药材、饮片、植物提取物）和中成药出口提供技术支持和国际准入保障，从而推动医药外向型经济发展；以

国际水平的服务帮助国外医药企业来我国建立研究和加工基地，从而有效吸引外资；以高质量规范化的研究提高新药开发的成功率，从而降低我国企业投资风险，使之在愈加激烈的市场竞争中获胜。我们的中药 CRO 其定位应是：建立国际水平的 CRO 实体，由一流的人才管理和运行，所有实验室符合国际 GLP 规范，中药临床前研究经美国 FDA 认证：其业务重点：

(1) 为国内医药企业尤其是中药企业赴欧、美市场开发和申报新药、医疗器械、非专利药 (Generic Drugs) 承担临床前研究，包括药剂学、药理 (药效 + 药物代谢 + 药物动力学)、安全性评价、分析和质量控制；

(2) 为国内医药企业向国际市场出口药材、医药原料、植物提取物、功能食品建立标准化的质量指标、提供分析和质检报告以及有关认证；

(3) 为国外制药企业包括天然药物企业提供在中国本地化的全方位专业化服务。

中药 CRO 的主要经营团队将由具有实际工作经验的海外归国专业人员 (药学、药理、临床、IT)；具有国内外制药领域工作经验的项目经理；国内知名研究机构具有承担项目经验的骨干；具有涉外工作经验的律师、会计师；高水平翻译、文员等组成。

我们的中药 CRO 应具备以下专业化优势：

(1) 通晓我国以及一些发达

国家政府有关药品的管理法规和实施细则；

(2) 了解药品临床前和临床试验的国际惯例和指导原则；

(3) 在多个学科领域从事药品临床前试验的经验；

(4) 选择研究者组合制定有效可行的试验计划；

(5) 按国际化标准操作程序组织实施临床前试验；

(6) 试验过程中实施质量控制和质量保证；

(7) 对临床前和临床试验结果进行数据处理和统计分析；

(8) 按照符合规范要求起草试验总结报告；

(9) 按商业化运作规律和国际惯例高水平、高质量完成所承接项目。

中药 CRO 将通过建立标准化的质量指标和严格的质量检验提升我国出口药材和其他原料的国际地位；为在海外开发植物药产品提供规范的临床前研究资料和其他技术支持；通过与国际天然药物科研机构合作，有效提升中药在国际的知名度，影响国际天然药物的研究方向，提高中药的国际研究水平，为中药走向国际提供一个根本性的保障系统，加快我国中药进入国际市场的步伐。目前，一些企业，如三九集团、中新药业、天士力集团和绿叶集团等已经建立了自己的研究机构，并花巨资用于人才引进、购置设备和科研开发等。但还应在行业范围内建立一批国际水平的中药合同研究机构。

五、结 语

据 WTO 统计,全世界有大约 40 亿人使用中草药。中药的国际化潜力巨大,中药产业是我国最具有国际比较优势的产业。中药国际化是一个整体概念,它包含着文化国际化、标准国际化、产品国际化三大内涵,是一个需要多方关注、共同参与的目标,虽然当前还面临着很多困难和不利条件,但是,只要我们能客观冷静地分析问题,扎扎实实地走好国际化的每一步,中药国际化的目标就一定能实现。

未来中国中医药产业的竞争对手将来自于三个方面:其一为美国,美国为植物药消耗量最大的国家,目前已建成了数十个规模较大的植物药产业企业,如 TwinLabs、GNC 等既有国际资源、生产与开发能力,又有销售网络连锁店的大型植物药集团公司。其二为西欧,如德国、英国等国家,他们素有使用和生产植物药的习惯,具备雄厚的资金、开发能力和先进的生产技术设备,在国际草药市场上很有竞争力。其三为日、韩两国,他们都是汉方药、韩药的生产国,其产品结构与中国类似,但其生产技术、基础研究和质量控制等方面都优于中国。中药走向国际,要靠高质量的植物药产品、国际水准的中药研究机构、素质高和实力强的中药企业,但归根结底还是靠企业。只有中药企业走向国际,中药品种才能走向国际;而只有中药品种走

进国际市场,才可能有真正意义的中药国际化。

参考文献

- 1 贾伟,高文远,段宏泉等. 中药国际化的探讨. 中国中药杂志, 2002, 27(9): 645.
- 2 Yan Xijun. GAP, GMP and modernization of Traditional Chinese Drugs. International Senior Forum of Traditional Chinese Medicines & Botanical, Hangzhou, 2001, 85 ~ 90.
- 3 冯崇廉. 我国加入 WTO 后中药产业的发展契机. 中药材, 2001, 24(3): 206.
- 4 Eric Chen. Traditional Chinese Medicine in the US Market and Regulatory Considerations. International Senior Forum of Traditional Chinese Medicines & Botanical, Hangzhou, 2001, 223 ~ 224.
- 5 Tom Du, Charde Dai. Evaluation of Drug Related Adverse Events during the US. International Senior Forum of Traditional Chinese Medicines & Botanical, Hangzhou, 2001, 206 ~ 209.
- 6 中国科学院. 高科技发展报告. 北京: 科学出版社, 2001, 175.
- 7 Jiang Y, Wang Yf, Yan XJ. Chinese pharmaceutical companies: an emerging industry. DDT, 2001, 6(12): 610.
- 8 Yuan R, Lin Y. Traditional Chinese Medicine: an approach to scientific proof and clinical validation. Pharmacology & Therapeutics, 2000, 86: 191.
- 9 Chan K. Progress in traditional Chinese medicine. TIPS, 1995, 16: 182.
- 10 Edzard Ernst. Toxic heavy metals and undeclared drugs in Asian herbal medicines. TRENDS in Pharmacological Science, 2002, 23(3): 136.
- 11 Fontanarosa PB, Lundberh GD. Alternative medicine meets science. JAMA, 1998, 280: 1618.

(责任编辑: 刘维杰 侯西娟)

三大因素促进 医药市场稳步发展

按照国际标准划分的 15 类国际化产业之一的医药行业,是世界贸易增长最快的朝阳产业之一。预计 2001 ~ 2010 年间,世界医药产业产值的均增长在 7% 左右。自改革开放以来,我国医药业产值年均增长率在 16.6% 左右。未来 5 ~ 10 年,我国医药市场将继续保持以化学药为主、中药为辅、生物制药为补充的格局。

据有关专家分析,促进医药市场稳步发展的因素主要有以下三个方面:

——医药消费空间不断扩大。我国人均年药品消费目前不到 10 美元,而美国等发达国家已达 300 美元,中等发达国家也达 40 ~ 50 美元。预计“十五”期间,药品需求年平均递增幅度有可能达到 12%; 到 2005 年,全国药品需求将达到 2180 亿元。

——人口因素促进需求增长。到 2005 年,我国人口将达 13.3 亿,人口的快速增长将对医药产品产生新的需求。人口普查数据显示,我国老年(60 岁以上)人口已接近 1.3 亿,约占人口总数的 10%,未来老年人口将以每年 3% 左右的幅度增长,我国已步入老龄化国家的行列。目前,老年人口的药品消费已占药品总销费的 50% 以上,因此人口的老齡化将进一步促进药品消费。

——农村消费逐渐拉动内需。随着城乡居民消费结构的进一步改善,消费质量的继续提高,国家对农村卫生、药品供应有关政策的落实,以及农民人均收入的增长,农村市场已成为企业拓展产品市场、寻求新的经济增长点的必争之地。(文 摘)

Key Words: GAP, environmental monitoring, heavy metals, residues of agricultural chemicals

Some Measure Taken in March of Traditional Chinese Medicine on International Arena

Jia Wei and Li Xiaobo (College of Pharmacology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030)

Guo Zhixin (Institute of tianjin Tianshili Group, Tianjin 300402)

This article analyzes the international status quo of Chinese herbal medicines and sets forward the strategies, approaches and concrete measures in the march of traditional Chinese medicine on international arena in combination with the authors' practical working experience, e. i., first of all, it is considered to introduce to international representative markets such as those in the USA, herbal medicines which are elaborately prescribed and adapted to unique syndromes and have remarkable clinical effects; then a number of transnational pharmaceutical corporations are to be cultivated, which should become the principal organizations to push ahead the internationalization of traditional Chinese medicine; and first - class research centers of Chinese herbal medicines - - - contractual research institutions are to be set up in order to provide technical guarantee for Chinese herbal medicines to march on international arena.

Key Words: Chinese herbal medicine, internationalization, strategy, plant medicine, contractual research institution

A Discussion on Some Clauses of "Good Agriculture Practice (GAP) of Chinese Medicinal Materials"

Wu Kongyun, Liang Guangyi, Jin Fengyun and Chen Qing

(Department of Pharmacology, Guiyang College of Traditional Chinese Medicine,
Guiyang 550002, Guizhou Province, China)

Gao Wenjuan (College of Pharmacological Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072)

Objective: To make GAP of Chinese medicinal materials all the better. **Method:** To carry on a discussion by analyzing the historical reasons of the birth of GAP and making use of ecological principles and methods and in combination of the practical condition in the implementation of GAP. **Result:** A few clauses exist in the GAP. **Conclusion:** (1) It is suggested that the first clause should be amended as: To formulate this GAP in the aim of protecting ecological environment, standardizing the production and guaranteeing the quality Chinese medicinal materials and the promotion of the standardization and modernization of Chinese medicines; (2) It is suggested that the twelfth clause should be revised as: The varieties, time, quantity and methods of fertilization should be decided according to the characteristics of the nutrition of medicinal plants, the characteristics of fertilizer supply by soils, as well as the volume and power of self - purification of the ecosystem of farmland. Organic fertilizers should be mainly applied and the application of chemical fertilizers should be restricted on the basis of different requirements in the growth and development of different medicinal plants and according to the demand of the ecosystem of farmland; (3) It is suggested that Chinese medicinal crops used for both medicines and food should be classified in GAP according to the requirements of green food (grade AA and A) and the requirements of their production be noticed in chapters and sections and in clauses concerned so as to realize their agreement with the requirements of green food, facilitate the application of producers and accord with the international standards in this field.

Key Words: Chinese medicinal materials, production quality, management specifications, GAP

欢迎订阅 2004 年期刊, 欢迎投稿, 欢迎参加交流与讨论。