

中药国际标准构建的战略思考*

高红艳¹, 宋欣阳¹, 黄奕然¹, 桑 珍^{2**}

(1. 上海中医药大学科技人文研究院 上海 201203; 2. 国际标准化组织/中医药技术委员会秘书处 上海 200021)

摘要:从我国中药类产品出口角度,研究中药相关标准法规对我国进出口贸易的意义。针对我国中药提取物和中药材出口情况,提出要借助国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)平台,推进我国中药国际标准的制定工作;完善修订我国药典法规,争取参与国外药典法规的修订;针对中成药出口情况,提出可以借鉴日本汉方药,开展经典名方研究;为防止发达国家利用资金和技术上的优势在传统知识基础上无偿进行二次开发,或进行中药、中成药专利抢注以获取高额利润,提出要谨防我国中草药被生物盗版,及早建立中医药古籍保护制度。

关键词:中医药 标准 药典 国际标准化组织 经典名方 专利

doi: 10.11842/wst.20200410009 中图分类号: R2-03 文献标识码: A

1 中药国际化的背景及意义

中医药国际标准作为中医药国际贸易规则的重要组成部分,在国际市场竞争中发挥着决定性作用。可以说,中医药国际市场竞争首先表现在中医药国际标准的竞争,谁掌握了中医药国际标准竞争的主导权,谁就在中医药国际市场占有控制权;如果该国的技术成为国际标准,那么该技术就会被世界认同,可能会获得巨大的市场和经济利益;先进、科学、合理的国际标准已经成为世界贸易的“通用语言”“通行证”或打开关闭市场的“金钥匙”。

标准已经成为国家贸易技术壁垒的主要形式,国际标准化对国际市场有序竞争具有重要推动作用:随着全球贸易往来,标准已成为发达国家一种新的贸易保护方式。由于世界贸易组织(World Trade Organization, WTO)对关税配额等传统贸易保护手段做出限制,发达国家可能会采取新的竞争手段,如利用标准的隐蔽性和合法性形成新型非关税壁垒,以达到限制他国产

品出口保护本国产业的目的。

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)一项数据显示,截至2012年,有69个国家制定了传统医学政策,119个国家对草药进行了规范^[1],各个国家对草药的规范各自为政,缺乏统一标准,严重影响了天然药物的国际贸易;某些国家甚至因为缺乏传统药物的安全和质量控制等标准,因而采取了限制传统药物进口等消极措施。正是因为缺乏国际标准,我国的中药原药及其制品在国际贸易流通方面困难重重。

2 我国中药出口现状

我国是主要天然药物原料生产大国,却不是中药贸易大国。目前我国中药产品出口的主要分为4类:植物提取物;中药材及饮片;中成药;保健品。

2.1 目前我国提取物出口情况

从2019年中药类商品出口概况来看,植物提取物出口占中药类产品出口比重最高,2019年中药类提取物出口额占中药类商品出口总额的59.2%,然后依次

收稿日期:2020-04-10

修回日期:2020-12-26

* 国家中医药管理局委托任务(GZYYGJ2019051):“一带一路”中医药国际化战略研究,负责人:徐建光;上海市“科技创新行动计划”软科学重点项目(20692105300):上海中医药科技创新的瓶颈分析与对策研究,负责人:宋欣阳;上海中医药大学预算内项目(2019GJ179):ICD-11与ISO/TC249形势下TCM症状术语研究,负责人:高红艳。

** 通讯作者:桑珍,主任医师,主要研究方向:中医药国际化。

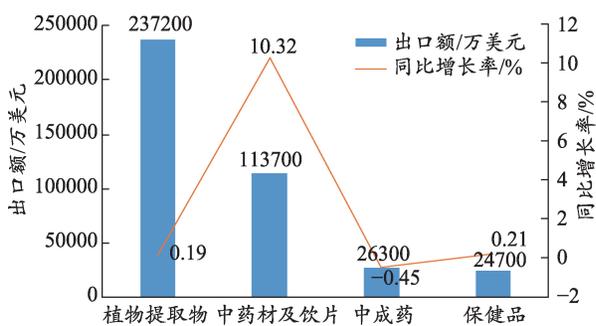


图1 2019年中药类商品出口趋势

为中药材、中成药、保健品(图1)^[2]。成分明确可以量化的中药提取物比传统中药材和中成药更容易被欧美等国接受。美国是我国2019年中药类商品出口的第一市场,我国对其出口主要商品中的中药提取物占比高达80.71%,与其他出口产品相比,我国的中药提取物占绝对优势。

2.2 目前我国中药材出口情况

据中商产业研究院数据库显示,2013年-2018年中国中药材及中式成药出口量逐渐下降,2017年中国中药材及中式成药出口量有小幅回升,2018年再次下降(图2);从金额方面来看,2014年-2018年中国中药材及中式成药出口金额逐渐减少,共下降425.77百万美元(图3)^[3]。

这说明我国中药的国际市场份额在逐渐减少。在以往的中医药国际贸易中,发达国家经常从质量安全、技术标准等方面设置贸易壁垒,对传统药物采取限制或者抬高标准的准入门槛措施,使得我国中草药面临农药残留、重金属含量、草药安全、质量控制、不良反应等问题,迫使我国中草药无法进入国际市场。

2.3 目前我国中成药出口情况

目前我国中成药产品出口在整体商品中出口额占比仅为6.75%,相对于原材料仍处于弱势,2018年我国中成药出口的主要市场是中国香港,占据份额47.29%^[2]。我国对欧美等发达国家的中成药出口一直处于寒冬状态,尽管欧盟国家也有悠久的草药利用历史,对草药的接受度也高,但截止到2018年,我国仅有地奥心血康、丹参胶囊、板蓝根颗粒通过欧盟注册。迄今为止,没有1例中成药在美国以药品的形式注册成功。由于文化背景差异,各国对草药的认识、立法、管理、标准要求不尽相同,对中药、西药有不同的认知却套用同一套标准,这严重阻碍了传统草药尤其是中成药在全球的贸易往来。

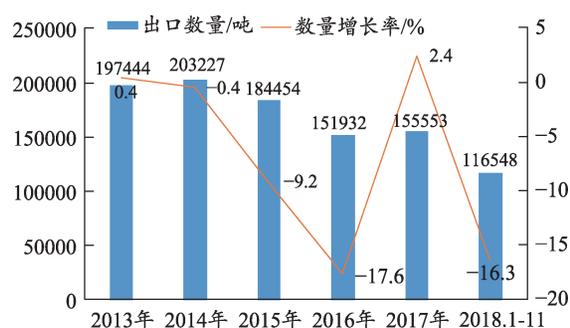


图2 2013年-2018年1月-11月中国中药材及中成药出口数量情况

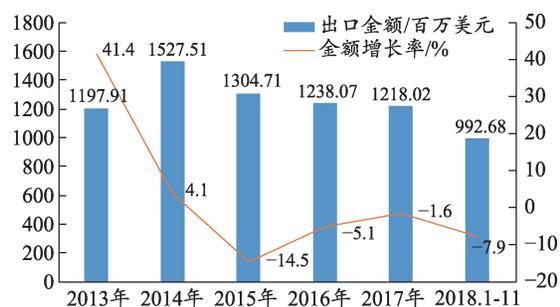


图3 2013年-2018年中国中药材及中成药出口金额统计情况

一方面,以欧美为代表的西方国家对传统药物的监管和规范越来越强。2004年,《美国植物药产业指南》《欧盟传统植物药指令》《欧盟传统持药物注册程序指令》等草药标准的创立与实施,对中成药的有效性和安全性提出了更高的要求。

1994年10月25日,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)通过了《饮食补充剂健康和教育法》,确定了草药的合法地位,中药以保健品形式进入美国市场,中药产品不能以药品形式销售,而是变成了介于食品与药品的一种特殊产品^[4,5]。美国食品药品监督管理局(FDA)是世界上非常有影响力的食品与药品监管机构,在药品管理上,FDA的每一法规都对各国药品法规的制订执行产生重要的影响。

2004年,美国又公布了《植物药产业指南》,从此美国正式将植物药作为一种新的药品形式纳入美国医药体系,尽管对植物药的审评注册条件并未给予放宽,但承认植物药有别于化学合成药品的特殊性,指明植物药的3个上市途径,以非处方药专论、通过新药申请、简化新药申请^[6]。此指南于2016年完成修订。

2004年3月31日,欧盟通过《传统草药药品简化注册申请指令》即2004/24/EC,根据该指令,已经在欧盟市场以食品身份销售的草药产品,允许再销售7年,

在此期间允许传统草药采用简化申请途径来获取作为药品的合法地位:即传统草药制品如果在欧盟成员国境内有至少30年的用药历史(或在欧洲有至少15年的用药历史,并且提供该产品在欧盟以外的地区或国家30年以上的用药证明),则只需要提供制备工艺和质量标准等研究资料,关于安全性和有效性数据仅需提供文献资料或专家证据,就可通过登记注册,然后作为传统草药制品在欧洲销售使用^[6-9]。这标志着欧盟对传统药物的规范化更加严格,也意味着欧盟对中药的准入门槛更高,从2004年到2011年的7年过度时间,我国没有中成药通过欧盟注册。

另一方面,世界各国开始注重绿色植物药的开发,如美国、德国、印度等国都在积极开发植物药市场,每年药用植物及产品交易额超300亿美元^[10]。发达国家利用资金和技术上的优势在传统知识基础上无偿进行二次开发,获取高额利润。我国许多中草药被日本韩国和西方国家通过国际标准化途径抢先进入国际市场。2018年1月有学者做过调研,美国拥有中医药专利2684项、世界知识产权组织1675项、欧盟1145项、印度1031项、韩国472项^[11]。我国上世纪60年代,屠呦呦团队受我国古典医籍《肘后备急方》启发,提取了青蒿素,对恶性疟疾有很好的治疗效果,并因此获得诺贝尔奖,但由于没有及时申请专利,青蒿素有关专利被国外企业(法国赛诺菲和瑞士诺华)抢先注册专利,我国如生产或出口青蒿类药物就必须得到这两家企业授权。

3 我国中药国际化标准的对策与建议

3.1 完善修订我国药典法规,并争取参与国外药典法规的修订

国际上的中药材农药残留限量标准给我国的中药出口带来重大的挑战。我国中药材农药残留限量标准的制订时间较晚,同发达国家相比,我国药典的农药残留限量标准与欧美等国的最高限量相近,有的甚至更严,但主要问题是对农药限定的中药材品种很少,并且限定的农药种类也不多。如我国2015版药典对有机氯制定限量标准的中药材仅有4种^[12],对黄曲霉素检测制定标准的仅有14种中药材,2015版药典首次对二氧化硫增加限量标准,但涉及的中药材也仅有10种^[13]。而《欧洲药典》《美国药典》则要求药典里的所有药材都必须满足农药残留限量标准,这是我国

中药材要出口面临的一个主要问题。

3.1.1 借鉴

我国《香港中药材标准》(简称“港标”)是香港卫生署主持的研究项目,它的制定得到了许多国际成员的参与,截至2018年12月,“香港中药材标准”已经出版了9册,共计299个品种,基本涵盖了常见中药材品种^[14]。相比2015版《中国药典》发布的5608个中药材标准,“香港中药材标准”(299种)在数量上远远不足,但“港标”在科技化、质量上、安全上、图文方面更进一步^[15]。港标对中药材农药残留的品种及限量同《中国药典》很近,但港标更加严格,对所有的中药材品种都规定了农药残留限量标准。

此外,《日本药典》成方制剂标准采用的“复方整体质控”“一法多用”等技术方法也值得我国药典借鉴,例如日本“一法多用”技术因为制剂的制备工艺简单,所以在不同成方制剂中同一中药可以采取相同或相近的的鉴定或测定方法进行分析和质量控制,以此来减少供试品制备方法繁琐与复杂性,以及色谱条件的多样性,让成方制剂标准简单可行^[16]。

3.1.2 建议

我国药典的修订不单要求数量上的增长,更要重视药物质量安全性的评价,完善我国中药材重金属、有害元素、农药残留、安全风险等标准;重视新技术、新方法、图文的应用,考虑到我国方剂复方的特殊性和几千年的临床实践,我们也要适当考虑的中药或方剂的整体质量控制。针对欧盟、美国先后出台针对传统植物药政策、法规的规范文件与我国出口欧盟、美国的中成药数量的鲜明对比情况,我国应立即组织一支熟悉欧美国家药政、法规管理并精通外语的专家队伍,专门收集研究国际领域传统医药药典、法律法规、指令、指南等相关内容及发展动态;当前,国内外药典法规集中修订,《中国药典》《美国药典43版》《欧洲药典第10版》均于2020年生效,我们要积极借助政府国家间的科研合作机会,鼓励我国有能力有条件的专家、或国际企业相关人员参与国外的植物药典、指南等“软法”地制订过程,推动我国有传统使用历史的中草药,加入到欧盟草药专论、草药目录等外国国家药典的修订版中,为我国中药的国外注册提供机会。

3.2 借助ISO/TC249平台,推进我国中药国际国际标

表1 ISO颁布药物领域标准

标准号	中文名称	提交单位
ISO 17217-1:2014	中医药—人参种子种苗-第一部分:亚洲人参	中国中医科学院中药研究所
ISO 18664:2015	中医药—中草药重金属检测方法	中国中医科学院中药研究所
ISO 20759:2017	中医药—艾叶	中南民族大学药学院
ISO 20408:2017	中医药—三七种子种苗	昆明理工大学
ISO 19824:2017	中医药—五味子种子种苗	中国农业科学院特产研究所
ISO 20311:2017	中医药—丹参种子种苗	上海华宇药业有限公司
ISO 19610:2017	中医药—红参工业生产过程的通用要求	韩国
ISO 20409:2017	中医药—三七	昆明理工大学
ISO 21315:2018	中医药—灵芝	浙江寿仙谷医药股份有限
ISO 22584:2019	中医药—当归	上海中医药大学
ISO 21314:2019	中医药—丹参	上海华宇药业有限公司
ISO 21316:2019	中医药—板蓝根	上海中医药大学
ISO 21370:2019	中医药—铁皮石斛	浙江寿仙谷医药股份有限
ISO 21317:2019	中医药—金银花	临沂大学
ISO 22212:2019	中医药—天麻	昆明理工大学

标准的制定工作

国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO),成立于1947年,总部在日内瓦,它是世界上最大的国际标准化机构,不属于联合国,是一个非政府性国际组织。ISO的组织机构主要有全体大会(General Assembly)、理事会(Council)、技术管理部(Technical Management Board)、技术委员会(Technical Committee)、中央秘书处(Central Secretariat)。ISO的技术工作是通过技术委员会来进行的,其中涉及中医药国际化的技术委员会有2个,分别为ISO/TC249、ISO/TC215,主要关注与国际贸易相关的标准,如ISO/TC249的工作范围主要包括中草药、中药制成品、机械和设备、信息这4个领域中的质量和安全使用规范。

2009年9月,国际标准化组织ISO成立中医药技术委员会,代号为ISO/TC249,由我国担任秘书处工作,秘书处坐落在上海中医药研究院,就此正式开始ISO中医药国际标准的制定,这标志着我国在参与ISO活动中取得了实质性进展,我国中医药标准化发展进入了一个新的阶段,为我国中医药登上国际舞台提供了技术平台。

截至2019年12月,ISO/TC249已经发布中医药领域国际标准47项,其中有药物领域标准15项(表1)^[7],47项国家标准中有我国主导34项、韩国7项、日本5项、加拿大1项(图4)。这些标准的制定将会对规范提高传统草药及其制成品、中药相关的医疗设备、

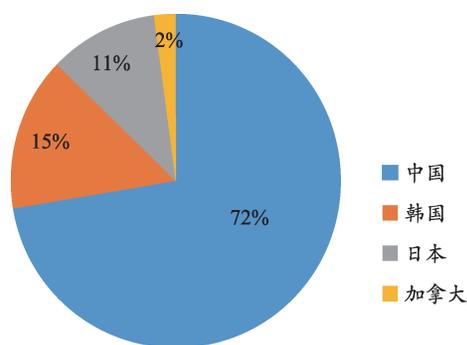


图4 ISO制定的国际标准的国别分布情况

信息领域的安全使用和质量安全有重要作用,将会对推动包括我国中药在内的传统医药走入国际市场、打破国际贸易壁垒有深远的影响。

3.3 借鉴日本汉方药,开展经典名方研究

目前我国中药类产品进军国际市场,一定要符合该国的国家标准。中药、西药分属于不同的医学体系,一个重在整体观,一个要有明确可以量化的靶点,能否套用同一套标准体系尚待探讨。

日本从1960年起就开始着手汉方的标准化与规范化。1975年,日本厚生省从中医古典医籍和部分日本医籍中筛选出210个处方,颁布《一般用汉方制剂承认基准》,该基准中每一处方都包括方剂名称、用法、用量、功能、主治,以此奠定了日本汉方制剂的研究与生产基础;该基准经过多次修订,最近一次修订为2012年,将处方增补到294个^[18,19]。日本厚生省认为这些经典方剂经过几千年的医疗实践,可以认为它具有

安全性和有效性的循证证据,因此许可企业在申报这294个处方制剂生产许可时简化申报手续。

有学者对日本128种汉方制剂的出处做过考证统计,发现出自我国的经典名方大概有109方,占统计总数的85%。出自日本本国验方19方,占统计总数的15%。绝大部分方剂出自《伤寒论》《金匮要略》等仲景方,共61方,《合剂局方》15方,《万病回春》14方^[18]。除此以外,日本汉方制剂所用药材有80%来自中国,但对原料质量控制比较严格;剂型方面,日本限制不多,以颗粒剂为主,市场上颗粒剂可达90%以上,散剂、片剂、胶囊的市场占有率不高;申报方面,一般情况下,日本要求一家企业同一处方只能申报1个剂型,如果需要申请多个剂型,就必须进行生物等效性试验。对比我国,我国国家食药监总局药品审评中心发布的《2014年度药品审评报告》显示,2014年获批上市149个新药,中药只有11个;2015年获批的中药仅有7个;2016年获批上市的206个新药中仅有2个是中药,获批的3666个药物临床试验注册申请中,中药仅有84个;2017年总局批准上市的药品394个,中药仅有2个^[20]。

此外,日本通过医疗保险的刺激推动日本成方制剂的发展,促使日本汉方产业快速发展。日本将汉方制剂分为2类。一类为医疗用汉方制剂,目前有148种,必须由医生开具处方,在医院的药局或调剂药局购买,并纳入日本的社会保险和国民健康保险;另一类为一般用汉方制剂,目前有294种,可以在各类药局独自购买,没有纳入日本医保体系^[21]。

我国中医药有悠久的历史 and 文献基础,在中医整体观指导下的复方,追溯到首次记载“成药”的《肘后备急方》已有2000多年历史,我国经典名方制剂与日

本汉方制剂有一定的相似性,因此可以借鉴日本汉方的发展经验,在经典名方制剂的政策制定尤其是审评审批等方面简化我国经典名方的审批流程和注册手续。2018年,国家中医药管理局和国家药品监督管理局颁布了“古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定的公告(2018年第27号)”^[21],并公布了第一批《古代经典名方目录》,希望通过对经典名方免临床试验、药理研究的研发,简化注册审批,纳入医保,推动我国古代经典名方的传承建设,促进中医药的发展。

3.4 建立我国中医药古籍保护制度

以欧美为代表的西方国家一方面提高传统药物的入门标准,使我国极少在欧盟、美国实现新药的注册;另一方面在加大植物药新药方面的投入,因此我们要谨防我们的中草药被生物盗版,建立我国的中医药传统知识库,防止我国的中草药被国外的企业或研究机构申请专利,维护我国知识产业的利益。

印度是世界上第1个建立传统知识数字图书馆的国家。印度在楝树案、姜黄案中耗费了巨大的精力和财力,而后开始考虑采用防御性的专利保护,建立印度传统知识数字图书馆(Traditional Knowledge Digital Library, TKDL)。TKDL的建设为我国传统医学的保护提供了示范,可以借鉴印度传统知识数字图书馆来健全我国中医药保护制度和机构^[22-23],建立中医药古籍知识库,编制中医药知识保护名录和数据库,将我国传统中医药知识文献化、数字化,避免传统知识的流失和边缘化;建立与世界各大专利机构、科研单位互相关联的开放性平台,以期在中医药相关专利申请检索时起到基础性防御性功能。

参考文献

- 1 世界卫生组织. 世界卫生组织传统医学战略(2014-2023). https://www.who.int/publications/list/traditional_medicine_strategy/zh/.
- 2 柳燕, 于志斌. 2019年中药类商品进出口形势分析. 中国现代中药, 2020, 22(3): 342-347.
- 3 中商产业研究院. 2018年1-11月中国中药材及中式成药出口数量及金额增长情况分析. <https://s.askci.com/news/maoyi/20181224/1159231139129.shtml>.
- 4 叶有春. 植物药美国上市的法规研究. 上海: 上海交通大学硕士学位论文, 2009: 8-9.
- 5 黄碗贞. 我国中药产品在美国市场准入的研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2019: 50, 34-49.
- 6 瞿礼萍, 邹文俊, 姬建新, 等. 中药产品欧盟上市可行途径及法规解析. 中草药, 2014, 45(5): 603-607.
- 7 瞿礼萍, 王文珺, 周祯祥. 基于“欧盟草药专论”解析中药欧盟注册关键问题. 中草药, 2014, 45(24): 3509-3514.
- 8 苏钢强, 李伯刚主编. 欧盟草药药品注册指南. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 42-46, 192-199.
- 9 李浩. 中成药欧盟注册障碍分析及对策研究. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2017: 7-26.
- 10 靳玉瑶. 复方中成药欧盟简化注册评价体系研究. 太原: 山西中医

- 药大学硕士学位论文, 2019: 1.
- 11 蒋美谊. 知识产权视野下的中药标准化问题研究. 昆明: 云南大学硕士学位论文, 2018: 14-18.
- 12 周国威, 任红敏, 郭立强. 国内外中药材农药残留标准现状比较及技术贸易壁垒的应对措施. 广东化工, 2019, 46(19): 104-105, 118.
- 13 周富荣. 《中国药典》一部发展回顾. 中国食品药品监管, 2018, 16(3): 30-34.
- 14 香港中医药管理委员会. 香港中药材标准所包括的药材清单. https://www.dh.gov.hk/tc_chi/main/main_cm/main_cm.html, 2019-10-02.
- 15 王宝棐, 鲁静, 马双成, 等. 香港中药材标准研究与历史回顾. 中国药品标准, 2018, 19(4): 252-260.
- 16 吴婉莹, 笪娟, 吴婷婷, 等. 日、韩、台中药标准概况及几点思考. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(7): 1258-1265.
- 17 ISO Standards by ISO/TC249. <https://www.iso.org/committee/598435/x/catalogue/p/1/u/0/w/0/d/0>.
- 18 陈雪梅, 蔡秋杰, 张华敏. 日本汉方药概况及其对我国中医古代经典名方制剂研发的启示. 中国中医药图书情报杂志, 2018, 42(2): 1-4.
- 19 杨平, 林丹, 宋菊, 等. 日本汉方制剂及其特点与中药新药研究的思考. 中草药, 2018, 49(9): 1985-1989.
- 20 国家药品监督管理局. 2013年-2018年度药品监管统计年报. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2144/>
- 21 国家药品管理局. 国家药品监督管理局关于发布古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定的公告(2018年第27号). <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/228247.html>.
- 22 张逸雯, 宋歌. 印度传统知识图书馆(TKDL)编制技术分析及对中医药传统知识保护的启示. 世界中医药, 2014, 9(12): 1669-1671.
- 23 Traditional Knowledge Digital Library. <http://www.tkdl.res.in/tkdl/langdefault/common/Home.asp?GL=Eng>.

Thinking on the Strategy of International Standards of Traditional Chinese Medicine

Gao Hongyan, Song Xinyang, Huang Yiran, Sang Zhen

(1. Institute of Science and Technology & Humanities, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. ISO/TC249 Secretariat, Shanghai 200021, China)

Abstract: Based on the export situation of Chinese medicine products, this paper studied the significance of standards and regulations of Chinese medicine. China should make good use of the ISO/TC249 platform to improve the work on the international standardization of Chinese medicine. Japanese Kampo afforded lessons for China in studying the ancient classical formulas. We should establish a protection system for Chinese medicine to prevent the biological piracy of Chinese herbal medicine.

Keywords: Traditional Chinese medicine, Standards, Pharmacopoeia, International Organization for Standardization, Ancient classical prescriptions, Patent

(责任编辑: 马丽安, 责任译审: 周阿剑)