

中药国外注册指南

——国外传统药 / 植物药注册法规及分析

翁新愚 编著



人民卫生出版社

中药国外注册指南

——国外传统药/植物药注册法规及分析

翁新愚 编 著

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

中药国外注册指南——国外传统药/植物药注册法规及
分析/翁新愚编著. —北京:人民卫生出版社,2007. 11

ISBN 978 - 7 - 117 - 09231 - 9

I. 中… II. 翁… III. 药品管理法 - 国外 - 指南
IV. D912. 1-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 140400 号

中药国外注册指南

——国外传统药/植物药注册法规及分析

编 著: 翁新愚

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010 - 67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 29

字 数: 705 千字

版 次: 2007 年 11 月第 1 版 2007 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 09231 - 9/R · 9232

定 价: 49.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010 - 87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

本书系国内第一本系统、全面地介绍国外传统药/植物药注册法规的专著。既可作为药品生产、研发企业在国外申请中药上市的法规指南，也可作为中医药工作者、药品监督管理工作者了解国外传统药/植物药监管模式、监管理念的专业参考读物，更可作为高等医药院校医药管理教学和咨询服务机构的参考用书。

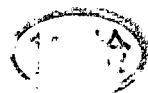
内 容 简 介

本书作者从事中药注册、中药材 GAP、药品 GMP 等监督管理工作多年，曾多次参加世界卫生组织召开的国际传统药/植物药监管沟通协调会议，以及西太区草药论坛协调会议，对国外传统药/植物药注册法规具有较深入的了解。

本书从介绍药品监管组织机构、法律法规基本框架、上市途径、临床试验申请与审批要求、上市申请与审批要求等方面入手，以美国、欧盟、加拿大、澳大利亚、新加坡各为一篇，系统、全面地介绍了这些国家或地区关于药品的监督管理体制和法律法规基本框架，对其有关传统药/植物药的注册法规进行了翻译、分析，介绍了中药产品在国外申报临床试验和注册上市的资料要求，阐明了中药产品在国外注册上市需要注意的关键问题，能使读者对国外传统药/植物药注册法规的立法背景、立法思路以及中药产品在国外注册上市的基本要求获得较全面的了解。附录篇收录了美国、欧盟、加拿大、澳大利亚、新加坡药监机构植物药/传统药审批部门主要联系方式、西太区草药论坛简介、草药国际监管合作组织简介和中医药国际科技合作规划纲要等。

书中介绍的各申请表、组织机构图等大多采用最新原件，使读者直接看到其原文，既增强了实用性，又避免翻译过程中可能出现的错误和欠妥之处。

本书系国内第一本系统、全面地介绍国外传统药/植物药注册法规的专著。既可作为药品生产、研发企业在国外申请中药上市的法规指南，也可作为中医药工作者、药品监督管理工作者了解国外传统药/植物药监管模式、监管理念的专业参考读物，更可作为高等医药院校医药管理教学和咨询服务机构的参考用书。



序

中医药是中华民族优秀的传统文化，是目前保存最完整、影响力最大、使用人口最多的传统医药体系，是我国最有望取得原始创新突破、对世界科技和医学发展产生重大影响的学科。

随着经济社会的发展和现代科技的进步，人类疾病谱和医疗模式也正发生重大转变，人类对健康的认识不断提高，对健康的追求日益增强，传统医药的国际市场不断扩大，贸易额逐年增加。迅速增长的国际需求，为包括中医药在内的传统医药提供了巨大的市场发展空间。

近些年来，欧美等西方国家对建立健全传统药/植物药注册法规非常重视。美国、欧盟、加拿大等纷纷发布了植物药、传统药、天然健康产品注册法规或指南，对清理、整顿及规范国外传统药、植物药和保健品市场起到了极其重要的作用，引起了我国广大药品生产企业及科研机构的极大关注。

但由于历史文化背景和思维方式的差异，特别是因为对国外传统药/植物药注册法规的立法背景、立法思路不熟识、不了解，中药产品在国外主要药品市场的注册上市至今仍未取得实质性突破，中药的国际化仍面临一系列严峻挑战。

本书对美国、欧盟、加拿大、澳大利亚、新加坡等国/地区的药品监督管理体制进行了介绍，对传统药/植物药的注册法规进行了翻译、分析，指明了中药产品在国外进行临床试验、注册上市需要重点关注的问题，对研发一批适应国际市场需要的中药产品、培育一批具有国际竞争力的中药企业将起到积极的推动作用。

相对西方发达国家而言，我国的药品注册管理法规尚有待进一步完善。“他山之石可以攻玉”，借鉴国外的成功经验，结合我国的实际情况，尽快健全我国的药品注册管理法规，是我国药品监督管理工作者义不容辞的职责。相信本书的出版发行，对加强我国药品监督管理法规建设也将起到积极的推进作用！

国家食品药品监督管理局局长



前 言

2006年7月,我国科技部发布了《中医药国际科技合作规划纲要》,随后组织了管理部门、科研机构以及大中型中药生产企业共同参与的研讨会,探讨如何更好地开展中医药国际科技合作、促进中药产品进入国际主流药品市场等问题。研讨会上,大家纷纷指出,制约目前中药国际化的核心问题在于不熟悉相关国家的植物药/传统药注册法律法规,茫然不知何处下手。由于工作的原因,我与世界卫生组织以及欧美等国药品监督管理机构负责传统药/植物药注册事务的同行接触较为密切,并时刻关注世界传统药/植物药注册法规最新动向。研讨会上大家反映的问题,使我萌发了编写本书的想法。

中药产品在国际市场的发展潜力是巨大的。据世界卫生组织资料显示,全球草药市场的年销售额已超过600亿美元,并且每年以较快的速度持续增长;在美国,1.58亿成年人使用补充/替代药品,2000年的年销售额就已达170亿美元。据中国医药保健品进出口商会统计,2006年我国中药产品的出口额为10.9亿美元,其中中药材、中药饮片、中药提取物占8.87亿美元,而技术含量较高的中成药仅占1.35亿美元。我国中药产品(特别是中成药产品)的优势和潜能远远未得到充分的利用与开发。因此,本书着重阐述中成药产品在国外注册方面的法律法规要求。

中成药产品在国外的上市途径是多种多样的。国家不同,上市的途径可能不同;即使在同一国家也存在多种上市途径。选择中成药产品在国外上市,首先必须了解所在国家可能存在的上市途径。例如,根据美国的法律法规,中成药在美国上市主要有以下四种途径:一是作为膳食补充剂;二是作为新药;三是作为食品;四是作为化妆品。一种中成药到底应采取哪种途径在美国上市,主要取决于它宣称的功效。基于这种考虑,本书在有关篇章中将上市途径概述单列一章进行介绍,以使读者对上市途径的整体情况有一个较全面的了解。

中成药作为药品在国外注册上市,通常包括两个审批阶段:一是新药临床试验审批阶段,二是新药上市审批阶段。国外在临床试验审批时,着重审阅产品的安全性资料,通常审批时限较短(不超过30天),审批要求较为宽松。但在随后的临床试验监督管理、受试者权利保护、伦理委员会作用等方面要求严格。因此,尽管国外获得临床试验批件的品种较多,但最终获得上市许可的产品却很少。例如,据美国FDA统计,自1994年至2006年5月1日,FDA共同同意229个植物药品种在美国开展临床试验,但最终提出上市申请并获得许可的产品却只有1个。目前我国已有个别中药品种获准在美国开展临

床试验, 这是我国中药产品国际化迈出的重要一步。但正如前面分析所述, 获准进行临床试验与获准上市许可二者之间仍存在巨大差距, 获准进行临床试验仅仅是整个审批过程中“万里长征的第一步”。新药临床试验审批与新药上市审批将是中成药在国外注册上市的难点和重点问题, 本书绝大部分篇幅均阐述此方面的相关技术要求。

中成药作为药品在国外注册上市, 必须注意产品申报的技巧问题和关键问题。例如, 《欧盟传统草药指令》规定, 传统草药在欧盟国家选择登记上市, 必须具有 30 年的使用历史, 包括至少 15 年在欧盟国家的使用年限。但值得注意的是, 上述 30 年或 15 年的年限要求, 其计算截止日期是实际申请登记上市的那一天, 并非是 2004 年 4 月 30 日指令生效那一天。举例说明如下, 如果某一产品 1980 年在欧盟国家以外上市, 1995 年在欧盟国家上市, 2011 年 4 月 30 日申请登记上市, 则在年限方面符合指令要求。理解产品申报的技巧问题和关键问题, 可以有效避免申报企业走弯路或冤枉路, 合理规避各种技术壁垒。本书在每一篇均单列章节阐述中成药在国外注册需要重点关注的问题, 并比较国外注册法规与我国注册法规的异同之处。

中成药作为药品在国外注册上市, 不能仅仅满足于掌握产品注册申报技术方面的知识, 还必须对所在国家的药品监督管理组织机构、法律法规基本框架有一个较全面的认识。只有这样, 才不会“一叶障目, 不见森林”, 有助于解决注册过程中碰到的各种难题。基于这种考虑, 本书在每一篇的开始部分均对有关国家或地区的药品监督管理组织机构、法律法规基本框架予以扼要介绍。

万事开头难。欧美植物药/传统药的产品注册上市工作多年来一直徘徊不前。但我们欣喜地看到, 最近 1 年来这项工作已取得突破性进展。2006 年美国 FDA 根据《植物药研制指南》批准了第一个上市的植物药产品, 欧盟国家根据《欧盟传统草药指令》批准了第一个上市的传统草药产品。这对我国中药生产企业来说是极大的鼓舞和鞭策。尽管本书力图系统全面地介绍国外相关国家/地区的植物药/传统药注册法律法规, 但由于水平有限, 本书仅能起到抛砖引玉的作用, 可能某些地方还有不妥或错误之处, 敬请广大读者批评指正。如有任何意见或建议, 欢迎通过电子信箱与我联系。我的电子信箱是 wengtcn@hotmail.com。

翁新愚

目 录

第一篇 美 国

第一章 美国食品药品监督管理局简介.....	1
第一节 FDA 职责概述.....	1
第二节 FDA 与其他相关部门的职责划分.....	2
第三节 FDA 总部组织机构.....	3
第四节 FDA 各派出机构主要职责.....	5
第五节 FDA 组织机构与职能特点简要分析.....	6
第二章 美国食品药品监督管理法律法规.....	7
第一节 《联邦食品、药品与化妆品法》简介.....	7
第二节 《联邦政府规章汇编》中有关“食品与药品”的内容.....	8
第三节 FDA 的指南.....	11
第四节 其他相关法律法规.....	11
第五节 美国食品药品监督管理立法史上的重要事件.....	12
第三章 中药在美国上市途径概述.....	14
第四章 中药作为新药在美国上市.....	15
第一节 FDA 药品审评基本程序.....	15
第二节 申请临床试验.....	21
第三节 临床试验的审批及监督管理.....	31
第四节 申请新药上市.....	38
第五节 新药的审批.....	43
第六节 新药注册收费简介.....	45
第七节 中药注册的几个关键问题.....	47
第八节 美国植物药注册最新进展.....	53
第五章 中药作为膳食补充剂在美国上市.....	55

目 录

第一节 美国食品监督管理体制简介	55
第二节 膳食补充剂基本要求	57
第三节 中药作为膳食补充剂上市销售应注意的有关问题	60
第六章 FDA 组织机构图、主要相关申请表格及法规译文	62
第一节 FDA 组织机构图	62
第二节 FDA 临床试验申请表	66
第三节 FDA 新药上市申请表	70
第四节 FDA 药品审评与研究中心指南文件汇总	74
第五节 FDA 批准上市的第一个植物药批件及说明书格式	102
第六节 《1994 年膳食补充剂健康与教育法》译文	123

第二篇 欧 盟

第一章 欧盟药品监督管理机构简介	131
第一节 欧盟简况	131
第二节 欧洲药品局	132
第三节 欧盟各国药监机构	133
第二章 欧盟药品监督管理法律法规	135
第一节 欧盟药品监督管理法规演变历史	135
第二节 《欧盟传统草药指令》介绍	136
第三章 中药在欧盟上市途径概述	140
第四章 中药作为新药在欧盟上市	142
第一节 临床试验的申请与审批	142
第二节 新药上市的申请与审批	144
第三节 关于药品注册的一些特殊规定	146
第五章 中药作为文献齐全产品在欧盟上市	147
第六章 中药作为传统草药在欧盟上市	148
第一节 英国传统草药登记方案的基本要求	148
第二节 中药在英国登记上市需要注意的问题	157
第三节 传统草药登记方案最新实施进展	159
第七章 中药注册的几个关键问题	160
第一节 《欧盟传统草药指令》的主要特点	160
第二节 《欧盟传统草药指令》与我国中药注册法规主要区别	161

第三节 选择合适的中药品种登记上市	161
第四节 重点关注的几个问题	162
第八章 欧盟药品监督管理组织机构图、主要相关申请表格及法规译文	164
第一节 欧盟及其部分国家药品监督管理组织机构图	164
第二节 欧盟临床试验申请表	166
第三节 欧盟药品上市申请表	177
第四节 英国草药或顺势疗法制剂申请表	202
第五节 英国禁止或限制使用药材名单	220
第六节 英国批准上市的第一个传统草药说明书、标签格式	226
第七节 《欧盟传统草药指令》译文	229

第三篇 加 拿 大

第一章 加拿大健康产品与食品局简介	237
第一节 主要司室职能介绍	237
第二节 健康产品与食品局的主要特点	239
第二章 加拿大食品药品监督管理法律法规	240
第一节 主要法律	240
第二节 主要法规	240
第三节 《天然健康产品管理办法》介绍	241
第四节 指南	242
第三章 临床试验的申请与审批	244
第一节 临床试验的主要类型	244
第二节 临床试验的申报资料	245
第三节 临床试验的审批	247
第四节 值得关注的几个问题	248
第四章 上市申请与审批	249
第一节 上市申请的主要类型	249
第二节 申报资料要求	250
第三节 GMP 要求	256
第四节 上市申请的审批	256
第五节 天然健康产品注册最新进展	257
第五章 中药注册的几个关键问题	258
第一节 《天然健康产品管理办法》主要特点	258

第二节 《天然健康产品管理办法》与我国中药注册法规的主要区别	258
第三节 选择合适的中药品种注册上市	259
第四节 重点关注的几个问题	260
第六章 加拿大健康产品与食品局组织机构图、主要相关申请表格与 相关法规译文	261
第一节 加拿大健康产品与食品局组织机构图	261
第二节 临床试验申请表	262
第三节 动物组织表	274
第四节 天然健康产品上市申请表	276
第五节 《天然健康产品管理办法》译文	283
 第四篇 澳 大 利 亚	
第一章 澳大利亚治疗产品管理局简介	311
第一节 主要司室职能介绍	311
第二节 澳大利亚、新西兰治疗产品管理局简介	312
第二章 澳大利亚药品监督管理法律法规	314
第一节 主要法律	314
第二节 主要法规	314
第三节 指南	315
第四节 《澳大利亚补充药品监督管理指南》简介	315
第五节 关于出口药品的监督管理	315
第三章 临床试验的申请与审批	316
第一节 临床试验的主要类型	316
第二节 临床试验的申报资料	318
第三节 值得关注的几个问题	319
第四章 中药在澳大利亚上市途径概述	321
第一节 登记类产品上市途径的基本条件	321
第二节 注册类产品上市途径的基本条件	322
第五章 中药作为登记类产品在澳大利亚上市	323
第一节 登记类产品的原料	323
第二节 登记类产品的适应证及支持证据	324
第三节 登记类产品的申请与审批程序	325
第四节 电子登记系统简介	327

第五节 登记类产品的质量要求	327
第六节 登记类产品的安全性要求	330
第六章 中药作为注册类产品在澳大利亚上市	332
第一节 审批部门的职责划分	332
第二节 申报资料的基本要求	333
第三节 质量方面的要求	333
第四节 有效性和安全性方面的要求	335
第五节 产品信息、消费者药品信息	336
第六节 审批程序	337
第七节 补充药品审评委员会简介	338
第七章 中药注册的几个关键问题	340
第一节 澳大利亚补充药品审批主要特点	340
第二节 澳大利亚补充药品注册管理规定与我国中药注册法规的主要区别	340
第三节 选择合适的中药品种注册上市	341
第四节 应注意的几个问题	341
第八章 澳大利亚 TGA 组织机构图与主要相关申请表格	343
第一节 澳大利亚 TGA 组织机构图	343
第二节 补充药品允许使用的原料名单	343
第三节 登记类产品不可使用或限制使用的药材	344
第四节 药品注册与 GMP 认证收费标准	351
第五节 临床试验申请表	355
第六节 注册类补充药品上市申请表	385

第五篇 新 加 坡

第一章 新加坡卫生科学局简介	413
第二章 新加坡中成药监管体系	415
第一节 主要法律法规	415
第二节 中成药定义及监管目的	416
第三节 中成药上市审批	416
第四节 中成药标签、说明书管理	417
第三章 中药注册的几个关键问题	419
第一节 新加坡中成药管理体系的主要特点	419
第二节 我国中药注册法规与新加坡相应法规的主要区别	419

目 录

第三节 选择合适的中药品种登记上市·····	420
第四节 中成药在新加坡登记上市的意义·····	421
第四章 新加坡卫生科学局组织机构图与主要相关申请表格·····	422
第一节 新加坡卫生科学局组织机构图·····	422
第二节 新加坡中成药产品/企业注册收费表·····	422
第三节 中成药上市申请表·····	424

附 录 篇

附录 1 美国、欧盟、加拿大、澳大利亚、新加坡药监机构传统药/植物药审批部门 主要联系方式·····	431
附录 2 西太区草药论坛简介·····	433
附录 3 草药国际监管合作组织简介·····	436
附录 4 中医药国际科技合作规划纲要（2006—2020 年）·····	438
附录 5 书中常用英文缩写中文对照·····	446
主要参考文献·····	448

第一篇 美国

第一章

美国食品药品监督管理局简介

美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，简称 FDA）是美国历史最悠久的保护消费者组织之一。FDA 共有员工 9 000 余人，分布在美国 167 个城市。FDA 与美国公众的生活紧密相关，其每年监督管理的产品价值超过 1 万亿美元。每个美国纳税人每年大约花费 3 美元用于 FDA 的正常运行。

FDA 的基本职责简单明确，即帮助安全有效的其管辖范围内的产品尽快上市并继续监测产品上市后的安全性，以促进和保护公众健康。

FDA 局长由美国总统任命并经参议院批准。FDA 总部共有 8 个办公室或中心，分别是：局长办公室，生物制品审评与研究中心，药品审评与研究中心，食品安全与营养中心，医疗器械与放射性产品健康中心，兽药中心，国家毒理学研究中心，监督管理办公室。其监督管理的产品包括：人用药品、人用生物制品、兽用药品、食品、化妆品、医疗器械、放射性机电产品（包括手机、微波炉等）。

第一节 FDA 职责概述

概括起来，FDA 的职责可划分为 5 个方面：①新产品上市前的审评；②产品上市后的跟踪检查；③制订标准及法规；④科学研究；⑤监督执法。

一、新产品上市前的审评

FDA 对企业申报上市产品的实验室及临床数据进行审核，以决定该产品是否安全有效。上市前需 FDA 审核批准的产品，包括人用药品、生物制品、复杂的医疗器械、食品添加剂及颜色添加剂、婴儿配方、兽用药品等。值得注意的是食品（包括膳食补

充剂)和化妆品上市销售并不需要FDA的审核批准。

二、产品上市后的跟踪检查

产品上市后, FDA将对产品的生产情况及上市后发现的各类风险因素进行跟踪检查。FDA工作人员将对国内外生产企业、上市销售的各类产品进行检查, 并抽取样品进行检验。1999年FDA共对16000个生产企业进行了现场检查。FDA对产品上市后的不良反应也非常重视, 每年约收到400000份产品不良反应报告。

三、制订标准及法规

FDA制订产品标准及各类法规, 确保产品安全有效并符合质量要求, 如制订现行药品生产质量管理规范(cGMP)、药物临床试验质量管理规范(GCP)等规定。

四、科学研究

FDA也开展一些研究活动, 为各项决策(特别是相关产品注册)提供科学依据, 并指导制定产品质量标准及开展风险评估分析。如FDA下属的国家毒理学研究中心, 其主要职责就是开展科学研究。

五、监督执法

如果产品出现问题, FDA将采取一系列措施保护消费者的利益。FDA通常会通知生产企业纠正各类问题。如企业未采取有效的纠正措施, FDA将采取各种法律手段强制企业收回产品, 并要求法院将故意违法者绳之以法。

第二节 FDA与其他相关部门的职责划分

如前所述, FDA对各种人用药品、人用生物制品、兽用药品、食品、化妆品、医疗器械、放射性机电产品进行监督管理。但这并不意味着其他联邦政府部门就与上述产品完全无关。事实上, FDA与相当一部分政府部门存在着密切联系, 但各自又分工明确。

一、广告

FDA负责对处方药及医疗器械产品广告进行监督管理, 联邦贸易署则负责对其他所有广告(包括非处方药等)进行监督管理, 均要确保广告内容真实可靠。

二、酒类产品

酒类产品的标签及质量由财政部下属的酒精、烟草及军火贸易局负责。

三、家用产品

FDA对许多日常用品进行监督管理, 但对家具、油漆、玩具等家用产品则无权监管。这类产品的监管职权属于家用产品安全管理署。

四、药物滥用

海洛因、可卡因等药物滥用问题归美国司法部下属的药品稽查局(Drug Enforcement Administration, 简称 DEA) 负责。FDA 协助 DEA 决定对药用麻醉制品采取何种强硬监管措施。DEA 规定每年处方药麻醉药品的生产量。

五、肉类产品

农业部下属的食品安全与监督局负责常用肉类(含家禽)的安全及标签监督管理。但 FDA 对猎捕的各种动物的肉类产品负责监督管理, 如鹿肉、鸵鸟肉等。

六、杀虫剂

FDA、农业部及环境保护署共同负责对杀虫剂监督管理。环境保护署负责杀虫剂的安全性及有效性评估, 并决定杀虫剂在各种饲料、食品中所允许的最大残留剂量。杀虫剂的最大残留剂量通常是造成人体或环境危害剂量的 1%。FDA 及农业部分别对其监管产品的杀虫剂残留量进行监测。

七、餐馆及杂货店

餐馆及杂货店的许可证发放及日常监督检查由当地的卫生部门负责。

八、水

水由环境保护署与 FDA 共同监督管理。环境保护署负责制定生活用水的质量标准, FDA 则对瓶装水的标签及安全性进行监测。

第三节 FDA 总部组织机构

FDA 是一个相当庞大的机构, 总部下属的 8 个部门之间的工作既相互独立又紧密配合, 共同履行 FDA 的各项职责。

一、局长办公室

局长办公室是一个综合服务部门, 为相关职能部门提供法律、立法、计划、财务、人力资源及国际合作等方面的全方位服务。局长办公室又划分为 8 个办公室, 分别负责某一方面的具体工作。它们分别是: 律师事务办公室; 平等机会办公室; 法律管理办公室; 科学与卫生协调办公室; 交流与合作办公室(该办公室又有 9 个下属办公室, 分别提供秘书、公共关系、纪律检查、孤儿药发展、消费者事务及妇女健康等方面的服务); 国际事务与战略发展办公室; 政策、计划及立法办公室; 管理与系统办公室(该办公室又有 4 个下属办公室, 分别提供人力资源、信息、财务及设备等相关服务)。

二、生物制品审评与研究中心

该中心负责所有生物制品的审评工作, 共分为 9 个办公室, 分别是: 中心主任办