

中国香港与中国内地中药注册分类及技术性申报资料要求的对比

孙 昱

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘 要: 中药新药的注册申报涉及多种情况, 其中中药经典名方、中药注射剂、中西药复方制剂等方面均为注册申报或中药监管所关注的热点或难点。重点比较了中国香港特别行政区中成药注册中固有药类别(古方)与中国内地经典名方(目前属于中药新药注册分类6.1类)注册申报的技术性资料要求的异同, 同时对中药注射剂和中西药复方制剂不同的注册分类情况进行了对比。

关键词: 中药注册; 古方; 经典名方; 中药注射剂; 中西药复方制剂

中图分类号: R288.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)08-1503-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.003

Comparison of registration classification and technical application materials between Hong Kong and mainland of China

SUN Yu

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

Abstract: The registration and application of new traditional Chinese medicine (TCM) involves a variety of situations, among which the TCM classical prescription, Chinese medicine injection, Chinese and western medicine compound preparation and other aspects are all the hot spots or difficulties in the registration and application or the supervision of TCM. This paper focuses on the comparison of the technical data requirements of the registration and application of the established medicines category (ancient prescription) in Hong Kong and the classic prescription in mainland of China (currently belonging to the new drug registration category 6.1 of TCM). At the same time, the registration classification of TCM injection and Chinese and western medicine compound preparation was compared.

Key words: registration of traditional Chinese medicine; ancient prescription; classical prescription; Chinese medicine injection; Chinese and western medicine compound preparation

中药新药的注册申报涉及多种情况, 其中中药经典名方、中药注射剂、中西药复方制剂等方面均为注册申报或中药监管所关注的热点或难点。经查询中国香港特别行政区(下文简称中国香港)中医药管理委员会官网(数据统计日期更新至2019年4月2日), 中国香港目前已批准了8 335个中成药批准文号, 发出了241个中成药制造商牌照, 并发出了19个制造商证明书(中成药生产质量管理规范)。自2003年12月中国香港中医药管委会开始接受中成药注册申请, 至2010年12月中成药必须注册的法例条文正式实施, 中国香港中成药的注册、销售、制造得到全面的规管。本文介绍了中国香港特别

行政区中成药注册分类情况, 并逐一与中国大陆中药新药注册分类进行对比。由于中国香港中成药注册固有药类别(古方)所规定的中成药注册范畴与中国大陆地区(下文简称中国内地)经典名方的情况相似, 结合《药品注册管理办法》(局令第28号)^[1]及《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)^[2], 重点比较了中国香港中成药注册中固有药类别——古方与中国内地经典名方(目前属于中药新药注册分类6.1类)注册申报的技术性资料要求。同时对中药注射剂和中西药复方制剂不同的注册分类情况进行了对比分析。希

收稿日期: 2019-03-13

第一作者: 孙 昱, 女, 博士, 主要从事药品审评工作。E-mail: sunyu_amber@126.com

望通过对中国内地与中国香港特别行政区中药新药注册相关政策和技術要求上的对比,为业界提供参考。

1 中国香港中成药注册分类

根据中国香港《【中成药注册】申请手册》^[3],中国香港中成药注册分类分为固有药类别、非固有药类别、新药类别3大类,每一类里还包括若干亚类别,归纳为表1。

2 中国香港固有药类别(古方)与中国内地中药6.1类(经典名方)注册的技术性申报资料比较

2.1 中药注册技术性申报资料简介

根据中国香港《【中成药注册】申请手册》可知,中国香港中成药固有药类别可选择的注册组别为I、II、III组,其中第I组别所需提交的资料最少。中国香港中成药非固有药注册组别的要求与固有药注册组别一致,中国香港中成药新药类别需按注册

第III组别进行申报。结合《药品注册管理办法》(局令第28号)^[1]及《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)^[2],可得表2。

2.2 中国香港与中国内地中药注册技术性申报资料的區別

梳理出现有法规规定的中国内地中药6.1类(经典名方)要求提交的技术性申报资料,其与中国香港固有药类别(古方)的要求不同在于以下4点:

2.2.1 辅料及包装材料 中国内地比中国香港相关要求多的部分为12号资料中的辅料来源及质量标准,及18号资料直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准。

2.2.2 重金属、农残及微生物限度 中国内地未对重金属、农药残留、微生物限度的检测报告作必须

表1 中国香港中成药注册分类

Table 1 Chinese patent medicine registration and classification in Hong Kong

类别	亚类别	具体情形	备注(来自《【中成药注册】申请手册》)
固有药类别	1. 处方基本固定(复方)	(1)古方(源于清代或以前中医药文献所记载的处方)。 (2)古方加减(在古方的基础上,并获中药组认同是合理及作适当的药味加减的处方) (3)药典方(《中国药典》所记载的处方) (4)其他中国国家药品标准,并获中药组接纳的处方。	除中药注射剂外,符合条件的中成药,均属固有药类别;处方不能改变其原有的剂型(没有改变主要制造工艺的古方除外),否则作新药类别处理。
	2. 处方为单味药材	处方由单味药材制备而成,而产品的主治及功能均与原药材相同。	单味中成药颗粒除外
非固有药类别	1. 保健品	除中药注射剂外,任何具有调节人体机能状态功能的中成药,属于非固有药类别的保健品。	保健品的处方中不能含有新发现的药材、药材新的药用部位、药材中提取的有效部位及复方中提取的有效部位群,否则属于新药类别。
新药类别	2. 单味中成药颗粒	指符合中成药定义,并由单味药材制备而成的颗粒剂,而其声称的主治与功能应与原药材相同。	
	1. 处方由任何一项或多项组成	(1)新发现的药材 (2)药材新的药用部位 (3)药材中提取的有效部位 (4)复方中提取的有效部位群	指历代中医药文献或《中国药典》没有记载的品种。 指历代中医药文献或《中国药典》没有记载的药材药用部位。 有效部位指从药材提取的非单一化学成分。
	2. 中药注射剂	指处方制备成注射剂型的制剂,其组方可以是有效部位、单味或复方等。	—
	3. 新的中药处方制剂	指不是由古方、药典方、中药组批准的古方加减或其他中国国家药品标准的中成药。	
	4. 改变给药途径的中成药	例:由口服改变为黏膜用药。	
	5. 增加新主治病症的中成药	指已注册中成药、原有古方、药典方或其他中国国家药品标准的处方中的主治病症以外,所增加的新主治病症。	
	6. 改变剂型的中成药	指改变已注册中成药、原有古方(没有改变主要制造工艺的除外)、药典方及其他中国国家药品标准的剂型。	

表2 中国香港特别行政区与中国大陆技术性注册申报资料的对比
Table 2 Comparison of technical application data between Hong Kong and mainland of China

资料分类	中国香港固有药类别(古方)技术性申报资料名称	中国香港中成药注册第I组别申报资料提交要求	中国内地中药6.1类(经典名方)申报资料编号	中国香港中成药注册第III组别申报资料提交要求
安全性资料	1. 重金属及有毒元素含量的测试报告	√	无硬性规定	√
	2. 农药残留量的测试报告	√	无硬性规定	√
	3. 微生物限度的测试报告	√	无硬性规定	√
	4. 急性毒性试验报告	√	22	√
	5. 长期毒性试验报告	×	23	√
	6. 局部毒性试验报告	√ ^①	24 ^{*①}	√ ^①
	7. 致突变试验报告	×	25 ^{*②}	√ ^⑥
	8. 致癌试验报告	×	27 ^{*③}	√ ^⑦
	9. 生殖毒性试验报告	×	26 ^{*④}	√ ^⑧
	10. 安全性资料总结报告	√	4	√
成效性资料	1. 组方原则及方解	√	3	√
	2. 成效性参考资料	√	19	√
	3. 主要药效学研究报告	×	×	√
	4. 一般药理学研究报告	×	×	√ ^⑨
	5. 临床试验研究方案及总结报告	×	×	√
	6. 成效性资料总结报告	√	4	√
品质性资料	1. 制造方法	√	12	√
	2. 原料理化性质资料	√	8、13	√
	3. 品质标准、化验方法及化验报告	√ ^②	14、15、16	√ ^②
	4. 加速稳定性试验报告/一般稳定性资料	√ ^{③④}	17	×
	5. 常温稳定性试验报告	√ ^⑤	17	√

①-只适用于皮肤或黏膜使用的中成药。

②于中国香港中成药注册法例生效后(即于2003年12月9日及以后),才在中国香港销售或制造的中成药,有关申请人必须于申请该中成药注册时即时提交完整的报告。

③于过渡性注册申请截止日后(即于2004年6月30日后),才在中国香港销售或制造的中成药,必须提交加速稳定性试验报告,而该中成药的有效期亦不能多于2年。

④如已提交常温稳定性试验报告,可无须提交加速稳定性试验报告及一般稳定性资料。

⑤于过渡性注册申请截止日后(即于2004年6月30日后),才在中国香港销售或制造的中成药,如其有效期是多于2年,则必须立即提交3批产品的常温稳定性试验报告。

⑥只适用于含有新发现的药材、具有细胞毒作用或含有已知致癌/致突变活性成分的中成药。

⑦只适用于含有新发现的药材、已知致癌/致突变活性成分或在致突变试验中显示阳性的中成药。

⑧只适用于含有新发现的药材、与妊娠有关、在其他毒性试验中发现对生殖系统有毒性或在致突变试验中显示阳性的中成药。

⑨属于改变其给药途径、改变剂型或增加新主治症的新药类别的中成药,可豁免提交此项文件。

*①根据药物给药途径及制剂特点提供相应的制剂安全性试验资料。具有依赖性倾向的新药,应提供药物依赖性试验资料。

*②如果用于育龄人群并可能对生殖系统产生影响的新药(如避孕药、性激素、治疗性功能障碍药、促精子生成药、保胎药或有细胞毒作用等的新药),应报送遗传毒性试验资料。

*③新药在长期毒性试验中发现有细胞毒作用或者对某些脏器组织生长有异常促进作用的以及致突变试验结果为阳性的,必须提供致癌试验资料及文献资料。

*④用于育龄人群并可能对生殖系统产生影响的新药(如避孕药、性激素、治疗性功能障碍药、促精子生成药、保胎药以及遗传毒性试验阳性或有细胞毒作用等的新药),应根据具体情况提供相应的生殖毒性研究资料。

提交的要求。

2.2.3 稳定性试验方面的要求略有区别 中国香港中成药注册规定,对于产品有效期2年及以内的

品种,注册资料可提交加速稳定性试验报告;产品有效期为2年以上的品种,注册资料需提交常温稳定性试验报告,无须提交加速稳定性试验报告及一

般稳定性资料。而根据《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》,中国内地要求提供6个月加速试验和18个月以上的长期试验数据。

2.2.4 安全性研究资料 中国内地要求必须提交长期毒性试验报告,并根据适用的情况提交致突变试验报告或遗传毒性试验资料、致癌试验报告、生殖毒性试验报告。中国香港固有药类别(古方)的注册申请不要求提交以上4份资料。

3 中国香港中成药注册申报资料相关的技术指引

中国香港中成药注册申报有以下技术指引可供参考:《【中成药注册】品质性资料技术指引》^[4]、《品质性资料技术指引【附录】》^[5]、《【中成药注册】安全性资料技术指引》^[6]、《安全性资料技术指引【附录】》^[7]、《【中成药注册】成效性资料技术指引》^[8]、《成效性资料技术指引【附录】》^[9]。

4 中国香港固有药类别(古方)及中国内地中药6.1类(经典名方)的注册要求

4.1 中国香港固有药类别(古方)的注册要求

4.1.1 剂型 根据《【中成药注册】申请手册》^[3],处方不能改变其原有的剂型(没有改变主要制造工艺的古方除外)。

4.1.2 制备工艺 根据《“固有药类别——古方及古方加减”分类指引》^[10],固有药类别(古方)申请人不应改变原古方的主要制造工艺;以下情况除外:优化工艺;避免贵重药材的有效成分损失;将磨粉入药的原药材全部或部分进行水提,余下的原药材仍以磨粉入药。(注:改为水提的药材不得为毒性的药材,并且其有效成分须为水溶性成分。)

4.1.3 功能主治 根据《“固有药类别——古方及古方加减”分类指引》^[10],固有药类别(古方)申请人的功效主治应与原古方相同/在原古方的功能主治

范围内。

4.2 中国内地中药6.1类(经典名方)的注册要求

根据《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)^[2]可得到以下5方面的要求:

4.2.1 处方药味 处方中不含配伍禁忌或药品标准中标识有“剧毒”“大毒”及经现代毒理学证明有毒性的药味;处方中药味及所涉及的药材均有国家药品标准。

4.2.2 制备工艺 制备方法与古代医籍记载基本一致。

4.2.3 剂型 除汤剂可制成颗粒剂外,剂型应当与古代医籍记载一致。

4.2.4 给药途径及日用量 给药途径与古代医籍记载一致,日用饮片量与古代医籍记载相当。

4.2.5 功能主治及适用范围 功能主治应当采用中医术语表述,与古代医籍记载基本一致;适用范围不包括传染病,不涉及孕妇、婴幼儿等特殊用药人群。

4.3 对中药古方与经典名方注册的要求对比

药学方面,中国内地增加了对处方药味的要求,两地对剂型和制备工艺的要求基本一致。其中,中国香港详细规定了制备工艺中将原粉入药的药味改为水提工艺的要求。

临床方面,两地均要求功能主治与古籍记载基本一致。中国内地增加了功能主治的适用范围、给药途径及日用量的要求。

5 中国香港中成药新药注册分类与中国内地中药新药注册分类的比较

5.1 两地中药新药注册分类介绍

根据《药品注册管理办法》(局令第28号)^[11]附件1中药、天然药物注册分类及申报资料要求,总结出表3。

表3 香港中成药(新药类别)与内地中药新药注册分类对比

Table 3 Classification comparison of Chinese patent medicine (new drug category) in Hong Kong and new drug registration in mainland of China

中国香港中成药注册分类(新药类别)	中国内地中药新药注册分类	备注
—	1. 未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成份及其制剂(单一成份的含量应当占总提取物的90%以上)	中国香港《“如何界定产品为中成药”指引》 ^[11] 规定:凡从药材提取及提纯至单体的单一化学成分(具备分子结构)或由人工合成的化学单体(除另有规定外),不会被定义为中成药。
1. 处方由任何一项或多项组成	(1)新发现的药材 — 2. 新发现的药材及其制剂 3. 新的中药材代用品(指替代国家药品标准中药成方制剂处方中的毒性药材或处于濒危状态药材的未被法定标准收载的药用物质) (2)药材新的药用部位 4. 药材新的药用部位及其制剂	

续表3

中国香港中成药注册分类(新药类别)	中国内地中药新药注册分类		备注
(3)药材中提取的有效部位	5.未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂(有效部位含量应占提取物的50%以上)		中国香港该注册分类项未要求药材中提取物有效部位的含量。
(4)复方中提取的有效部位群	—		
2. 中药注射剂	—		《关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则的通知》(国食药监办[2010]395号) ^[12] 中对中药注射剂制定了相应指导原则。
3. 新的中药处方制剂(指不是由古方、药典方、中药组批准的方剂或其他中国国家标准的中成药)	6.未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂	6.1 中药复方制剂 6.2 天然药物复方制剂 6.3 中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂	中国香港“新的中药处方制剂”分类对应中国内地中药注册分类6.1、6.2。 中国香港《【中成药注册】申请手册》 ^[3] 规定:如有关的产品同时含有药材及西药时,则视作西药处理,须根据《药剂业及毒药条例》(第138章) ^[13] 注册及规管。
4. 改变给药途径的中成药	7.改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂		
5. 增加新主治病症的中成药	—		根据《药品注册管理办法》(局令第28号) ^[9] 附件4药品补充申请注册事项及申报资料要求,增加适应症作为补充申请提交。
6. 改变剂型的中成药	8.改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂		
—	9.仿制药		

5.2 两地中药新药注册分类区别

中国香港特别行政区与中国内地在中药新药注册分类方面的区别主要有以下7个方面。

5.2.1 单一化学成分 中国香港将从药材提取纯化或人工合成所得的单一化学成分列入西药新药注册范畴。中国内地将此情况划分为中药新药注册分类1。

5.2.2 新的中药材代用品 中国香港中成药(新药类别)对应的分类中无此项内容。

5.2.3 有效部位 中国香港对有效部位进行了划分(药材中提取、复方中提取),且未对有效部位含量进行要求。中国内地仅有从药材中提取的有效部位,且要求有效部位含量占提取物的50%以上。

5.2.4 中药注射剂 中国香港将中药注射剂作为独立的一种新药类别,中国内地中药新药注册分类中无对应内容,但国家药品监督管理局于2010年发布了《关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则的通知》(国食药监办[2010]395号)^[12]。

5.2.5 中西药复方制剂 中西药复方制剂在中国

内地属于中药新药注册分类6.3类,而中国香港的中成药定义中不包括含西药或单一化学成分的地方,故中西药复方制剂在香港需按西药进行申请。

5.2.6 增加适应症 中国香港将此内容作为新药类别进行申报,中国内地要求以提交补充申请的形式进行申报。

5.2.7 仿制药 中国香港无此项新药申报类别。

6 结语

中国香港中成药固有药类别(古方)要求提交的申报资料总体上比目前中国内地经典名方相关政策要求提交的申报资料少一些。中国香港除了对制剂重金属、农残、微生物限度这3份检测报告要求必须提交以外,不要求提交辅料及包装材料的相关资料,不要求提交长期毒性试验报告、致突变试验报告(遗传毒性试验资料)、致癌试验报告、生殖毒性试验报告。两地均对经典名方(古方)的制备工艺和剂型进行了规定,要求基本一致。

中国香港中成药新药类别的注册分类中,对含单一化学成分的药物(包括仅含单一化学成分的药物,以及含单一化学成分的中成药复方制剂),均要

求按西药新药进行注册;中药注射剂、增加适应症分别作为中国香港中成药新药类别进行注册,而中国内地未将这两种情况列入中药新药注册分类。中国香港西药的注册申请涉及的法律法规包括《药剂业及毒药条例》(第138章)^[13]、《药剂业及毒药规例》(第138章,附属法例A)^[14]、《药剂制品/物质注册申请指南》^[15]、《根据〈药剂业及毒药条例〉(第138章)将产品归类为“药剂制品”指引》^[16]等。如果按照西药注册,还需要对这些文件所要求的内容逐一掌握。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局.《药品注册管理办法》(局令第28号) [EB/OL]. (2007-07-10) [2019-03-08]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2174/300629.html>.
- [2] 国家药品监督管理局.《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) [EB/OL]. (2018-06-01) [2019-03-08]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/228247.html>.
- [3] 香港中医药管理委员会.《【中成药注册】申请手册》 [EB/OL]. (2004-08-01) [2019-03-08]. http://www.cmchk.org.hk/pcm/pdf/reg_handbook_bfver_c.pdf.
- [4] 香港中医药管理委员会.《【中成药注册】品质性资料技术指引》 [EB/OL]. (2004-05-01) [2019-03-08]. http://www.cmchk.org.hk/pcm/pdf/guide_quality_c.pdf.
- [5] 香港中医药管理委员会.《品质性资料技术指引【附录】》 [EB/OL]. (2004-04-01) [2019-03-08]. http://www.cmchk.org.hk/pcm/pdf/guide_quality_n_c.pdf.
- [6] 香港中医药管理委员会.《【中成药注册】安全性资料技术指引》 [EB/OL]. (2004-04-01) [2019-03-08]. http://www.cmchk.org.hk/pcm/pdf/guide_save_c.pdf.
- [7] 香港中医药管理委员会.《安全性资料技术指引【附录】》 [EB/OL]. (2004-04-01) [2019-03-08]. http://www.cmchk.org.hk/pcm/pdf/guide_save_n_c.pdf.
- [8] 香港中医药管理委员会.《【中成药注册】成效性资料技术指引》 [EB/OL]. (2004-04-01) [2019-03-08]. http://www.cmchk.org.hk/pcm/pdf/guide_work_c.pdf.
- [9] 香港中医药管理委员会.《成效性资料技术指引【附录】》 [EB/OL]. (2004-04-01) [2019-03-08]. http://www.cmchk.org.hk/pcm/pdf/guide_work_n_c.pdf.
- [10] 香港中医药管理委员会.《“固有药类别——古方及古方加减”分类指引》 [EB/OL]. (2016-12-01) [2019-03-08]. <http://www.cmchk.org.hk/pcm/pdf/GL-est-med-apmapc.pdf>.
- [11] 香港中医药管理委员会.《“如何界定产品为中成药”指引》 [EB/OL]. (2011-10-01) [2019-03-08]. http://www.cmchk.org.hk/pcm/pdf/class_guide_trade_ref_c.pdf.
- [12] 国家药品监督管理局.《关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则的通知》(国食药监办[2010]395号) [EB/OL]. (2010-09-29) [2019-03-08]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0058/54917.html>.
- [13] 香港特别行政区政府食物及卫生局.《药剂业及毒药条例》(第138章) [EB/OL]. (2018-04-20) [2019-03-08]. <https://www.elegislation.gov.hk/hk/cap138>.
- [14] 香港特别行政区政府食物及卫生局.《药剂业及毒药规例》(第138章,附属法例A) [EB/OL]. (2019-01-18) [2019-03-08]. <https://www.elegislation.gov.hk/hk/cap138A>.
- [15] 香港卫生署药物办公室、药物注册及进出口管制部.《药剂制品/物质注册申请指南》 [EB/OL]. (2018-12-01) [2019-03-08]. http://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/doc/guidelines_forms/guid_tc.pdf?v=j9d0sv.
- [16] 香港卫生署药物办公室、药物注册及进出口管制部.《根据〈药剂业及毒药条例〉(第138章)将产品归类为“药剂制品”指引》 [EB/OL]. (2017-04-01) [2019-03-08]. http://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/sc/doc/guidelines_forms/Guide_on_PRCClass.pdf?dev=qjumvc.