

中药在马来西亚注册路径研究与实践

张万良^{1, 2, 3}, 李俊明^{1, 2, 3}, 王琼^{1, 2, 3}, 周立红^{1, 2, 3}, 高敬^{1, 2, 3}, 赵颖^{1, 2, 3}, 何毅^{1, 2, 3*}

1. 天士力医药集团股份有限公司 天士力研究院, 天津 300410

2. 现代中药创制全国重点实验室, 天津 300410

3. 天津市组分中药重点实验室, 天津 300410

摘要: 中药在马来西亚具有较高的接受程度和广泛应用, 同时马来西亚在药品注册和监管方面也具有比较完善的法规。中药常以天然药品或健康补充剂注册进入马来西亚市场, 需要按照东盟共同技术档案 (ACTD) 格式撰写药品注册文件; 根据产品注册声称的级别, 马来西亚国家药品监管局 (NPRA) 会对产品进行完整审评或简化审评, 并在最终审评通过后发放有效期为5年的产品注册编号 (PRN)。结合注册实践, 总结注册申报关键点: 首先需确保申报中药处方成分适用性, 然后提供符合马来西亚管理要求的产品工艺流程、规格信息及稳定性研究等药学研究资料, 临床研究报告、Meta分析文献及与产品相关的国际认可的专论等有效性和安全性的支持依据, 以及由马来西亚认可的机构出具的行政文件。中药在以天然药品项下的传统药身份注册、声称产品的传统用途之外, 也可以具有治疗声称的天然药品注册, 并以临床研究、学术论文、药典专论、医学典籍等多维证据材料支持产品的安全有效。中药的国际认可度日益提高, 通过介绍中药产品在马来西亚的注册路径及相关经验, 帮助更多中药产品在马来西亚注册获得批准, 助力中药国际化进程。

关键词: 中药; 马来西亚; 药事法规; 注册实践; 药品审评

中图分类号: R926 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 10-2197-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.10.001

Research and practice of registration process of traditional Chinese medicines in Malaysia

ZHANG Wanliang^{1, 2, 3}, LI Junming^{1, 2, 3}, WANG Qiong^{1, 2, 3}, ZHOU Lihong^{1, 2, 3}, GAO Jing^{1, 2, 3}, ZHAO Ying^{1, 2, 3}, HE Yi^{1, 2, 3}

1. Tasly Academy, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. National Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Tianjin 300410, China

3. Tianjin Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, Tianjin 300410, China

Abstract: Traditional Chinese medicines (TCMs) are well accepted and widely applied in Malaysia. There is a comprehensive and complete system of laws and regulations with respect to the registration and administration of drug in Malaysia including documents as the guidance of registration application. TCMs are often registered as natural products or health supplements in the Malaysia. The registration materials need to be prepared in accordance with the ASEAN Common Technical Dossier (ACTD) format, which will undergo full review or abridged review by National Pharmaceutical Regulatory Agency (NPRA). After evaluation approval, a Product Registration Number (PRN) valid for five years will be issued. Based on the practice of registration, the key points in product application are summarized: first, the ingredients of the TCM formula should be applicable, then the applicant should submit the documents of chemistry, manufacturing, and control such as product process, specification information and stability studies that meet the regulatory requirements of Malaysia, as well as the evidence of efficacy and safety, such as clinical study reports, Meta-analysis and internationally recognized monographs related to products, and administrative documents issued by institutions accredited in Malaysia. In addition to being registered as traditional medicines under the category of natural products which claims the traditional use of the product, TCMs may also be registered as natural products with therapeutic claim. Multiple evidences such as clinical research reports, academic papers, pharmacopoeia monographs and medical books can help support the safety and

收稿日期: 2024-05-17

第一作者: 张万良(1975—), 男, 硕士, 主要从事中药国际临床管理与中药国际注册工作。E-mail: zhangwanliang@tasly.com

*通信作者: 何毅, 博士, 研究员, 主要从事创新中药研发与国际化工作。E-mail: heyi@tasly.com

efficacy of the products. With the growing international recognition of TCMs, this article aims to help more TCM products to be registered and approved in Malaysia by introducing the registration process of TCM products in Malaysia and relevant experience, and help promote the internationalization of TCMs.

Key words: traditional Chinese medicines; Malaysia; pharmaceutical affairs law and regulation; registration practice; drug evaluation

马来西亚是位于东南亚的多民族国家,人口3 300万,包括马来人、华人和印度人等,多元化的人口组成为马来西亚带来了多元化的文化,也包括不同民族的传统医学文化。由于马来西亚具有丰富的植物资源,植物药在马来西亚不同民族的传统医学体系中均占有重要地位,应用历史悠久。中国和马来西亚自古就有频繁的贸易和文化交流,14世纪便有史籍记载中医理论及中药传入马来西亚,对其传统医学产生了重大影响^[1-2],中医药是马来西亚传统与补充医学公认的7个实践领域之一^[3]。目前已有多个中药产品作为天然药品或健康补充剂在马来西亚注册申报。本文结合马来西亚药品管理法规和注册实践经验,介绍中药在马来西亚的管理及注册申报要求,为更多中药在马来西亚注册上市提供参考。

1 马来西亚药品管理法规和机构

马来西亚颁布的药品管理法规包括《1952年药品销售法》《1952年危险药物法》《1952年毒物法》《1956年药品(广告和销售)法》《1984年药品和化妆品管制条例》《2008年濒危物种国际贸易法案》《2010年野生动物保护法》等。

根据《1984年药物和化妆品管制条例》,马来西亚设立了药品监管机构(Drug Control Authority, DCA),由国家药品监管局(National Pharmaceutical Regulatory Agency, NPRA)作为其秘书处,以确保在马来西亚销售的药品、保健和个人护理产品的质量、安全性和有效性。DCA的职责包括药物及化妆品注册,进口商、生产商及批发场所证照签发、已上市注册产品的质量监管以及药物副作用监察。1993年,DCA开始实施对传统药物的监管。为指导药品的质量控制、检验许可和注册后活动等,NPRA发布了《药品注册指导文件》^[4](Drug Registration Guidance Document, DRGD),包括主体文件及33个附件,详细介绍了马来西亚的药品注册流程、质量控制、检查及注册后流程等。

2 中药在马来西亚的注册路径及要求

2.1 注册分类

马来西亚药品注册可以分为6个大类,分别为

新药(new drug product)、生物制品(biologics)、仿制药(generics)、健康补充剂(health supplements)、天然药品(natural products)和兽药(veterinary products),其中,天然药品包括传统药(traditional medicine)、草药产品(herbal product)、顺势疗法药物(homeopathic medicines)和具有治疗声称的天然药品(natural products with therapeutic claim)4类,见图1。中药在马来西亚通常以天然药品或健康补充剂注册。不同的注册分类将影响注册所需的材料及注册审评流程。注册材料要求及对应审评流程的严格性是由产品声称的级别(level of claims)决定的。对天然药品类别下的传统药、草药产品,及具有一般营养声称或功能性声称的健康补充剂,注册资料要求相对较少,审评也相对较快;而对具有治疗声称的天然药品,及声称降低疾病风险的健康补充剂,则需要申请人提供更全面的注册资料,且审评时长也相对较长。

2.2 注册要求及流程

2.2.1 注册资料 总体上,马来西亚作为东盟国家之一,要求按照东盟共同技术档案(ASEAN Common Technical Dossier, ACTD)格式撰写药品注册文件,包括4个部分。第1部分为行政数据和产品信息,行政资料包括申请表、产品标签、包装及说明书等,产品信息包括处方信息、作用方式、副作用等必要信息。第2部分为质量支持数据(质量文件),产品及其成分的最终状态取决于原料的质量、加工、过程控制和过程验证,以及在整个加工和生产过程中的标准;质量文件包括药用植物/成分的鉴定、标准提取物的信息、成品配方、产品稳定性和容器包装信息部分,要求体现对药材、提取物和制剂质量进行的检查。第3部分为安全性支持数据(非临床文件),要求提供全面真实的非临床数据总结和综述,包括对药理学、药动学和毒理学的综合评估;动物研究的数据应来自能够代表与产品适应证相关的人体情况的动物模型;综述中应包括非临床研究结果与临床相关性、与药物质量的联系,以及对药物安全使用的影响;产品活性成分的相关科学文献可作为补充证明文件。第4部分为安全性及有

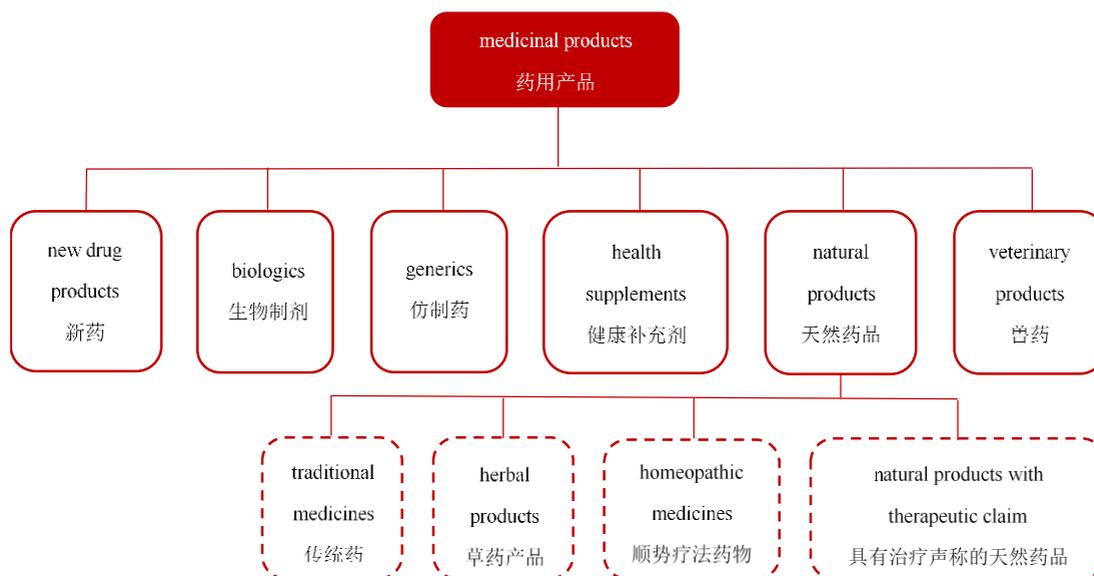


图1 马来西亚药用产品注册分类

Fig. 1 Registration category of medicinal products in Malaysia

效性支持数据(临床文件),阐述药动学、药效学、疗效及安全性研究的相关信息,提供产品进行人体研究的科学证据。此部分应描述和解释产品临床研究的总体方法,评估研究设计的性能和质量,并提供关于药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)合规性的声明。国际公认的专论和药典也可以为涉及改善健康的特定适应证提供额外支持,但仍需要相关基础研究文章或系统评价来提供进一步的证据支持。

药品在马来西亚注册时所需的资料根据产品的注册分类不同而有所差异。对于天然药物分类下的传统药和草药产品,以及具有一般营养声称或功能性声称的健康补充剂,注册所需材料包括ACTD第1、第2部分的文件。其中行政文件主要包括药品出口销售证明书(certificate of pharmaceutical product, CPP),药品生产质量管理规范(good manufacturing practice, GMP)证书,授权马来西亚当地公司/法人实体的注册持有授权书(marketing authorization)以及产品包装信息。质量资料,具体内容包括产品批生产配方、活性成分的质量标准及检验报告、2批成品的检验报告、生产工艺描述及流程图、过程质量控制(in-process quality control, IPQC)、成品质量控制(finished product quality control, FPQC)及稳定性研究报告,对于产品中所含的动物来源成分,如明胶,需要提供该成分的检验报告及BSE/TSE (bovine spongiform encephalopathy/transmissible spongiform

encephalopathy)声明,以证明其安全性。而对于具有治疗声称的天然药品,以及声称降低疾病风险的健康补充剂,申报注册所需材料的要求则更加全面和严格,需要提供ACTD全部4个部分的文件。

2.2.2 注册申请递交 产品注册申请人,即产品注册持有人(product registration holder, PRH)是取得上市许可的药品领域的公司、法人或法人实体,该方需对产品的各个方面负责,包括质量和销售授权条件的符合性,与我国的上市许可持有人(marketing authorization holder, MAH)类似。PRH必须是在马来西亚当地注册成立的公司或法人实体。产品所有人(product owner)是产品配方或工艺的合法所有人、公司或实体。如果申请人不是产品所有人,则产品所有人应以书面形式授权PRH作为产品注册持有人,负责产品的质量、安全性和有效性等所有事项,包括更新与产品和申请相关的任何信息。

产品注册申请须通过QUEST3+系统(<https://quest3plus.bpfk.gov.my/front-end/loginv2.php>)进行在线提交,申请人需先向NPRA注册QUEST会员资格,购买包含用户数字证书的USB密钥,然后登录QUEST3+系统,上传产品相关的基本信息及注册技术资料,进行产品注册。在提交申请时,每个产品分配对应号码,申请人参考此号码,获取与产品注册有关的所有通信。

2.3 马来西亚药品审评流程

马来西亚药品审评流程可分为完整审评(full

evaluation)和简化审评(abridged evaluation)。根据药品不同的注册分类,其审评对应不同的流程,所需提供的注册材料也有所不同,见图 2。对于中药产品,若申报声称降低疾病风险的健康补充剂或具

有治疗作用的天然药品,则将进行完整审评;若申报具有一般或营养声称、或功能性声称的健康补充剂或一般的天然药品,则进行简化审评。

在申请人 QUEST3+ 系统提交产品资料后,首先

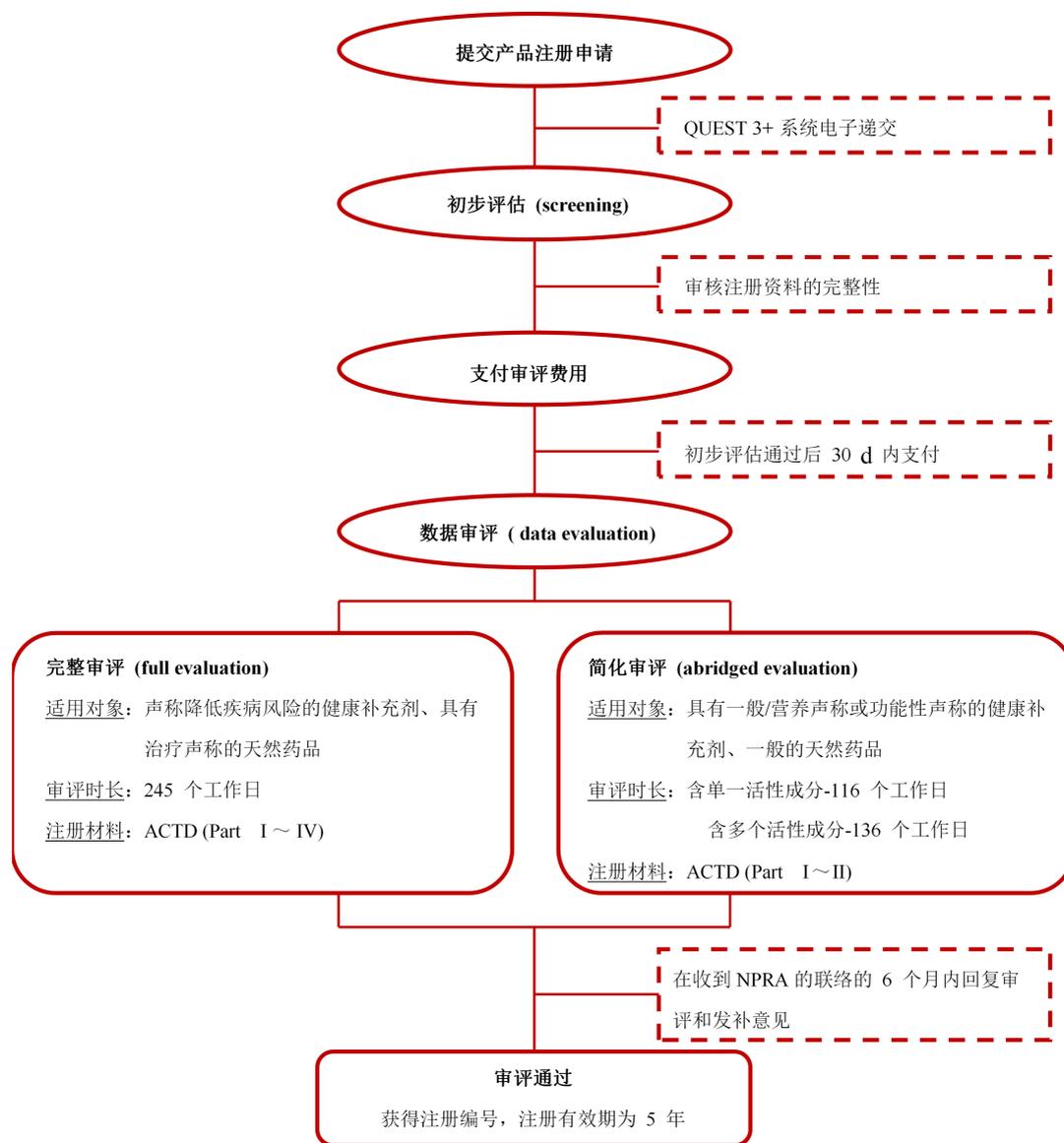


图 2 中药在马来西亚的审评流程

Fig. 2 Evaluation procedure of traditional Chinese medicines in Malaysia

进入产品验证(product validation)阶段,NPRA 对提交申请的产品的品名、剂型、配方等基本信息进行审查。通过验证后,对于需完整审评的产品,NPRA 还将开展 GMP 检查,确保产品在遵守国际药品检查合作计划组织 (Pharmaceutical Inspection Convention/Co-operation Scheme, PIC/S) GMP 指南的场地生产。此后,进入到初步评估(screening)阶段,NPRA 首先会审核确定申报资料的完整性,若通

过评估,NPRA 会向申请人发送通知函,要求在通过评估的 14 d 内提供实验样品,以在马来西亚当地被 NPRA 认可的机构进行产品检验;同时,申请人需要在通过初步评估的 30 d 内支付申请费用。费用支付确认后,将进入数据审评(data evaluation)阶段。对于进行完整审评的健康补充剂及天然药品,审评时长为 245 个工作日,申报时需提供符合 ACTD 格式的第 1~4 部分资料;对于进行简化审评的一般健

康补充剂和天然药品,仅需116个工作日(含单一活性成分的产品)或136个工作日(含多个活性成分的产品),且仅需提供符合ACTD格式的第1~2部分资料内容。在审评过程中,申请人需在收到NPRA联络的6个月内回复审评和发补意见。最终在审评通过后,产品将获得对应的注册编号(product registration number, PRN),注册有效期为5年。

3 中药在马来西亚注册申报的关键点

目前已有多款中药产品进入马来西亚市场,结合马来西亚天然药品的注册要求及笔者多年的中药产品国际研发与注册经验,针对产品处方、药学研究、有效性和安全性及行政信息4个方面,总结中药在马来西亚申报过程的关键点。

3.1 处方成分适用性

首先,马来西亚DRGD天然药品注册指南中明确列出了禁止或限制使用的药材成分,注册产品处方中不可含有该清单中的药材。同时,注册产品处方中的药材必须在马来西亚天然药品允许使用的药材数据库中,在申请注册前需对此进行确认。要关注如果处方中的成分不在允许使用的药材数据库中,需提交药材的植物分类学信息、药用植物种植和采集质量管理规范(good agricultural and collection practices, GACP)信息、提取物制备工艺、药材及提取物的安全性信息(如相关文献或安全性研究报告等)、药材传统使用证据(如相关权威著作、各国药典专论等)、药材在其他国家的注册和使用情况(如在其他国家允许使用的证据资料、含有该药材的产品的国际注册情况等),以及各1批药材的检测报告,申请将其纳入允许使用的药材数据库,该过程耗时2~3个月。在中药产品申请在马来西亚注册的过程中,可以前置此项工作,既可评估注册工作的可行性,也可以加快产品的注册审批时间。

3.2 产品药学研究

由于中药制剂涉及单味或多味药材提取物及非药用成分的混合,因此药学研究文件中需说明产品配方、提取过程及制剂生产过程,明确药材及提取物的具体用量、提取物组成的计算方式等。

在产品规格方面,马来西亚药监局对于产品规格要求与国内不尽相同。如软胶囊剂在国内注册时,通常以胶囊内容物重量作为规格标准,而马来西亚药监局将内容物和软胶囊壳视为整体,因此需要根据既往生产批次研究计算,设定平均囊重为规格标准。

在稳定性研究方面,由于马来西亚处于炎热潮湿气候带(IVB),因此除了在国内上市时根据WHO II区条件[温度(25±2)°C,相对湿度(60±5)%]的考察结果,还需要提供WHO IVB区条件[温度(30±2)°C,相对湿度(75±5)%]下2批已完成的真实时间研究(real time study)的稳定性考察结果,包括加速稳定性和至少6个月的长期稳定性。

3.3 有效性和安全性考察

中药以天然药品或健康补充剂注册过程中,需向马来西亚药监局说明产品剂量、适应证以及处方合理性等。通常,具有较高国际认可度的专论可以作为有效性和安全性的有力支持证据。通过已完成的III期临床研究报告、相关Meta分析文献、以及基于中医药理论的产品方解资料,也可以支持证明产品有效性。

在产品安全性方面,可提供该药材纳入允许使用的植物成分数据库时所用的相关安全性资料及对应的批准信息,以及该产品在国内的III期临床研究报告,阐述该成分和产品的安全性。

3.4 行政信息关键项

产品注册时需提供的系列行政文件,其中CPP为审评关键点之一。CPP需由NPRA认可的机构出具,在办理前应确认办理机构是否在其认可的机构清单中。同时CPP中产品处方组成需要与申报文件中的信息保持一致,例如,需关注其中“产品名称”和“商品名”与所注册主体文件中产品名称的一致性,避免NPRA对行政文件中的产品身份产生疑问。

4 马来西亚药品注册管理对中药注册的启示

4.1 合理选择注册分类

中药可以多种身份进入马来西亚市场。含有氨基酸、维生素、矿物质等成分的产品可以采用健康补充剂的身份注册,但健康补充剂仅限口服剂型可注册。而更多的情况下,中药在马来西亚是以天然药品的身份注册,特别是其中传统药这一注册分类,该分类适合于配方来源于传统医学典籍的产品,而且由于其使用不需要临床医生的处方,可以获得更为便捷的应用。中药也可以具有治疗声称的天然药品为注册分类(此处“治疗声称”是指未已在建立的药典或专论中记录的声称,或不是该成分传统用途的声称,也包括有科学依据证实的用于缓解症状或帮助治疗疾病的传统用途),这类产品的注册监管更为严格,需要提供人体研究、非临床数据和历史经验等证明产品及其成分的功效,并

阐明活性成分/草药成分与所声称的治疗效果之间存在一致的联系。

4.2 以多维证据材料支持中药的安全有效

首先,产品中每味药材成分的安全有效是产品安全有效的保障,符合要求的药材成分需要被收录入马来西亚的药材数据库,才能进行后续申报。为了证明药材及产品的安全有效,可以引用多种材料作为支持证据。具有较高国际认可度的草药/植物药专论,如WHO、德国联邦药品和医疗器械机构(Bundesinstitut Für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM)下属的Commission E、欧洲植物疗法科学研究合作组(European Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP)、欧盟草药专论等,这些专论通常由国际药品监管当局发起制定,反映了对草药/植物药的安全性及有效性的科学评价意见及结论,可作为有力的支持证据^[5-6]。其次,对中药产品、药材及所含有的活性成分的有效性、安全性相关的研究论文、非临床研究报告和临床研究报告也是可靠的科学性证明依据。此外,若药材或产品收录或来源于医学典籍,也可提供相关的文献资料,证明其在传统医学理论体系中的安全有效应用。比如侧重于适应证和安全性的医学、药理学、药理学、生药学、植物疗法、草药等手册,以及相关产品资料(药物警戒、产品说明书、销售目录等)。

5 结语与展望

中药在马来西亚注册,首先要确保产品药用成分在允许使用的药材库中,然后按照监管要求递交能够充分证明产品质量、有效性及安全性的ACTD格式注册文件。评审过程中的意见通常具有相关性和逻辑性的,例如由产品质量标准控制项目变更关联到产品稳定性研究检测项目变更,由处方药材安全性关联到产品安全性等,需要根据产品实际情况对NPRA提出的疑问及时给予答复。

目前中药在马来西亚的注册大多是以健康补充剂或天然药品项下传统药来申报。对于已经在国内上市的明星产品,若具备充分的质量、安全性和有效性研究资料,则可以选择以具有治疗声称的天然药品申报,以扩大其在马来西亚市场的应用范围。

中药在疾病治疗中的积极作用日益凸显,在世界范围内得到了愈加广泛的认可和应用,以植物药

材为重要组成部分的中药走向国际是国家战略导向。马来西亚具有较为完善的药品监管体系,且对中药具有较高的接受度和认可度,是中药国际化的重要市场之一。通过对中药在马来西亚注册经验的总结,希望有更多中药产品能够经过充分的质量控制、有效性和安全性研究,以权威的专论支持及扎实的研究证据,获得马来西亚注册批准,助力中药国际化进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胡以仁,黄保民,丁颖,等. 中医药在马来西亚的发展状况及建议[J]. 中医药导报, 2016, 22(19): 4-7.
Hu Y R, Huang B M, Ding Y, et al. Chinese medicine development in Malaysia and related proposals [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 22(19): 4-7.
- [2] 兰太进,孔鹏云,郭宏伟,等. 马来西亚草药与中国相应传统药物的比较研究[J]. 中草药, 2021, 52(8): 2480-2492.
Lan T J, Kong P Y, Guo H W, et al. A comparative study on medicinal herbs from Malaysia and China [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(8): 2480-2492.
- [3] T&CM Modalities & Definitions. Traditional Complementary Medicine (T&CM) [EB/OL]. (2023-07-26) [2024-01-28]. <https://globinmed.com/tcm/>.
- [4] National Pharmaceutical Regulatory Agency. Drug Registration Guidance Document (Third Edition, Sixth Revision October 2023) [EB/OL]. (2024-01-02) [2024-01-28]. <https://www.npra.gov.my/index.php/en/drug-registration-guidance-documents-drgd-e-book.html>.
- [5] 杨洋,赵胜楠,张笑天,等. 草药/植物药专论在中药国际注册中的重要性研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3392-3396.
Yang Y, Zhao S N, Zhang X T, et al. Significance of herbal/botanical monograph in international registration of Chinese medicine [J]. Chin J Chin Mater Med, 2022, 47(12): 3392-3396.
- [6] 瞿礼萍,施晴,曾慧敏,等. 深度解析草药专论对中药欧盟注册的价值与重要性[J]. 中草药, 2017, 48(9): 1916-1920.
Qu L P, Shi Q, Zeng H M, et al. Analysis on value of Community Herbal Monograph in registration of traditional Chinese medicinal products in Europe [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(9): 1916-1920.

[责任编辑 刘东博]