

• 药事管理 •

“一带一路”背景下中药在我国与东盟国家注册制度对比研究

王琼^{1,2,3}, 张万良^{1,2,3#}, 周立红^{1,2,3}, 郭奕涵^{1,2,3}, 李俊明^{1,2,3}, 胡泽萍^{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: 中医药作为我国独特的健康资源, 在中国与东盟国家的交流往来中占主要地位, 是“一带一路”倡议重要的文化载体。鉴于中药产品在东盟医药产品出口份额中占比较低, 同时东盟国家对中医药的需求呈上升趋势, 通过实现中药产品在东盟国家的注册可以助力中医药企业“走出去”。对我国和东盟(选取马来西亚、泰国、新加坡、印度尼西亚、越南5个国家)中药注册申请通用文件和申请程序进行总结和对比, 旨在为“一带一路”倡议指引下中药产品的东盟注册提供参考, 促进中医药走向世界, 推动中医药海外创新发展。

关键词: 中药; 东盟; 通用技术文件; 注册申请程序; 技术要求对比

中图分类号: R288 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)03-1115-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.03.034

Comparative study on registration system of traditional Chinese medicine in China and ASEAN countries under background of Belt and Road Initiative

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

1. 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: As a unique and valuable health resource of China, traditional Chinese medicine (TCM) plays a major role in the exchanges between China and Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) countries and serves as a key cultural carrier of the Belt and Road Initiative. Given that the market share of TCM exports in ASEAN countries is relatively low and the demand for TCM in ASEAN countries is on the rise, the registration of TCMs in ASEAN countries can help Chinese medicine enterprises “go global”. Therefore, this paper summarizes and compares the general dossiers and application procedures of TCM registration between China and ASEAN (Malaysia, Thailand, Singapore, Indonesia and Vietnam), aiming at providing reference for ASEAN registration of TCMs under the “Belt and Road” policy, promoting overseas innovation and development of TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; Association of Southeast Asian Nations; common technical document; registration procedures; comparative analysis of application requirements

“一带一路”作为中国首倡、高层推动的国家战略, 对我国经济和贸易等各个方面产生了深远影响。近年来, 在“一带一路”合作背景下, 我国与东南亚国家联盟(简称东盟)的经贸往来不断加大,

收稿日期: 2024-08-11

基金项目: 2024年药品监管科学全国重点实验室第二批课题(2024SKLDRS0221)

作者简介: 王琼, 高级工程师, 博士, 研究方向为中药国际注册。E-mail: tsl-wangqiong@tasly.com

#共同第一作者: 张万良, 高级经理, 从事中药国际临床管理和中药国际注册。E-mail: zhangwanliang@tasly.com

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

2023 年中国对东盟医药产品出口额达 113 亿美元，其中中药类产品占比为 7.9%^[1]，提升中成药出口比例，使中药企业“走出去”，对于促进产业协作和国际贸易具有重要意义^[2]。中医药文化与中华文明相生相伴，是具有代表性的中华文化符号，很多中药的安全性在长期人用历史中已得到较好的验证，因此基于东盟国家对中医药的需求不断上升，通过实现中药产品在东盟国家的注册，以助力中医药产业高质量融入“一带一路”建设^[3]。本文通过对比中药在我国和东盟的注册申请通用文件和申请程序，对未来我国中药产业的发展及中药在东盟上市申请的国际间合作提出建议。

1 注册申请通用文件对比

1.1 东盟药品注册申请通用文件

由于东盟 10 国监管机构的基础设施相对薄弱，监管缺乏一致性和透明度，尤其是对文件资料的评估，因此构建了统一的东盟通用技术文件（ASEAN Common Technological Dossier, ACTD）^[4]。ACTD 源于人用药品注册技术要求国际协调会通用技术文件（International Council for Harmonization Common Technical Document, ICH CTD），但结构上二者存在差异。ACTD 通过 1 个档案可用于整个区域的药品注册申请，显著减少了用于文件编译的时间，同时加快了药品的审查和审批进程，增加了成员国监管机构的透明度以及降低工业成本。

1.2 我国中药注册申请文件

2002 年，原国家药品监督管理局颁布《药品注册管理办法》（试行），第 1 次明确药品注册的概念，确定中药注册分类为 11 类，其后对中药分类和新药界定均进行不断调整^[5]。根据国家药监局 2020 年第 68 号通告《中药注册分类及申报资料要求》^[6]，将中药注册分类简化为 4 类，即中药创新药、改良型新药、古代经典名方中药复方制剂以及同名同方药，此次调整标志着中药注册进入了全新发展阶段。其中中药注册申报包括 5 个部分：行政文件和

药品信息、概要、药学研究资料、药理毒理研究资料、临床研究资料。申请中基于不同注册分类、不同申报阶段以及中药注册受理审查指南的要求提供相应资料，同时中药产品申报文件中需要有中医药理论支持或研究背景。

1.3 我国中药与东盟国家申请通用文件对比

ICH CTD 资料共分为 5 个章节，涵盖产品研发、生产、临床等一系列过程，审评人员可以通过资料看出药品研发成功的全过程，以及产品所开展的所有非临床和临床研究。我国中药注册申请文件和东盟通用技术文件都是由 ICH CTD 转变而来，尽管在此过程中体现了各国向国际主流方向发展的趋势，但还是存在一定的差异。

我国中药注册申请文件格式、ICH CTD 以及 ACTD 的第 1 部分均展示了概述性基础信息。与 ICH CTD 相比，ACTD 最大的区别是将 ICH CTD 模块 2 的内容分别嵌入在第 2、3、4 部分，比如第 2 部分药学资料相当于 ICH CTD 模块 2 的质量综述和模块 3 的质量相关文件，同时在临床和非临床模块将综述和研究报告合并在同一章节阐述（表 1、2）。我国中药申请文件格式与 ICH CTD 比较接近，但我国中药申请文件中第 2 部分概要只有总结报告缺少文献综述，文献综述主要在第 4 部分和第 5 部分分别体现。

2 中药申请程序对比

根据 2023 年中国对东盟医药出口数据，东盟 10 国中与中国贸易往来占比较大的国家分别为马来西亚、泰国、新加坡、印度尼西亚和越南，因此本文将详细介绍中药在以上国家的申请程序，同时与中国中药的申请程序进行对比。

2.1 中药在东盟国家申请程序

2.1.1 中药在马来西亚的申请程序 马来西亚药品监管机构为国家药品管理局（National Pharmaceutical Regulatory Agency, NPRA），药品注册为 6 类，分别为新药、生物制品、仿制药、健康

表 1 我国中药、ICH CTD 与 ACTD 格式对比

Table 1 Format comparison of TCM in China, ICH CTD and ACTD

我国中药申请文件格式	ICH CTD 格式	ACTD 格式
第 1 部分：行政文件和药品信息	模块 1：区域性行政管理信息	第 1 部分：行政资料和产品信息
第 2 部分：概要	模块 2：通用技术文件综述	第 2 部分：药学研究资料
第 3 部分：药学研究资料	模块 3：质量综述	第 3 部分：非临床研究资料
第 4 部分：药理毒理研究资料	模块 4：非临床研究报告	第 4 部分：临床研究资料
第 5 部分：临床研究资料	模块 5：临床研究报告	

表2 我国中药、ICH CTD与ACTD申报资料要求比较

Table 2 Comparison of application data requirements of TCM in China, ICH CTD and ACTD

我国中药申报资料	ICH CTD	ACTD
第1部分：行政文件和药品信息	模块1：区域性行政管理信息	第1部分：行政资料 and 产品信息
1.0 说明函	1.1 模块1所提交文件的目录	1.1 介绍
1.1 目录	1.2 各地区的相关文件（如申请表、处方信息）	1.2 完整的ACTD资料目录
1.2 申请表		1.3 注册资料文件（申请表、标签、已批准信息）
1.3 产品信息相关材料（说明书、包装标签等）		
1.4 申请状态（如适用）		
1.5 加快上市注册程序申请（如适用）		
1.6 沟通交流会议（如适用）		
1.7 临床试验过程管理信息（如适用）		
1.8 药物警戒与风险管理（如适用）		
1.9 上市后研究（如适用）		
1.10 申请人/生产企业证明性文件		
1.11 小微企业证明文件（如适用）		
第2部分：概要	模块2：通用技术文件总结	第2部分：药学研究资料
2.1 品种概况	2.1 通用技术文件目录（模块2-5）	2.1 介绍
2.2 药学研究资料总结报告	2.2 通用技术文件介绍	2.2 质量部分总结
2.3 药理毒理研究资料总结报告	2.3 质量综述	2.3 数据资料（包括提取物和制剂）
2.4 临床研究资料总结报告	2.4 非临床综述	提取物包括通用信息、生产、表征、提取物控制、参考物质或标准、包装容器、稳定性；制剂包括描述和组成、药学开发、生产、辅料控制、终产品控制、参考物质或标准、包装容器、稳定性、产品互换等价证明
2.5 综合分析评价	2.5 临床综述	
	2.6 非临床总结	
	2.7 临床总结	
第3部分：药学研究资料	模块3：质量研究信息	第3部分：非临床研究资料
3.1 处方药味及药材资源评估	3.1 模块3的目录	3.1 目录
3.2 饮片炮制	3.2 主体数据	3.2 非临床综述
3.3 制备工艺	3.3 参考文献	3.3 非临床列表和文字的总结
3.4 制剂质量与质量标准研究		3.4 非临床安全性报告
3.5 稳定性		3.5 主要参考文献列表
第4部分：药理毒理研究资料	模块4：非临床研究报告	第4部分：临床研究资料
4.1 药理学研究资料	4.1 模块4的目录	4.1 目录
4.2 药动学研究资料	4.2 试验报告	4.2 临床综述
4.3 毒理学研究资料	4.3 参考文献	4.3 临床总结
		4.4 临床研究列表
		4.5 临床研究报告
		4.6 主要参考文献列表
第5部分：临床研究资料	模块5：临床研究报告	
5.1 中药创新药	5.1 模块5的目录	
5.2 中药改良型新药	5.2 所有临床研究列表	
5.3 古代经典名方中药复方制剂	5.3 临床研究报告	
5.4 同名同方药	5.4 参考文献	
5.5 临床试验期间的变更（如适用）		

补充剂、天然药品和兽药，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。中药在马来西亚通常以天

然药品（传统药）或健康补充剂注册。马来西亚药品审评流程可分为完整审评和简化审评，根据不同的药品注册分类和审评流程，所需提供的注册材料也不同。若申报具有降低疾病风险的健康补充剂或治疗作用的天然药品，将进行完整审评；若申报具

有营养/功能性声称的健康补充剂或天然药品(传统药类),则进行简化审评。

对于传统药申请要求提供处方来源及传统使用证据,所申报药材/活性成分需要在天然药品数据库中,同时新药材加入数据库前开展安全性和有效性评估。根据《天然药品注册指南》(Guideline on Registration of Natural Product)^[7],以下药物或成分在产品注册中属于禁用成分,如乌头、白雀木、颠茄、大麻、麦角、秋水仙、毛地黄、麻黄、莨菪、半边莲、罂粟、毒扁豆、毛果芸香、藜芦、龙葵、马钱子、长春花等。同时有不良事件报道的植物及成分也在禁用范围内,包括马兜铃属、小檗属植物、合生花、千里光属、千金藤属等。天然药品的申报适应证具有限制,在注册过程中不能声称治疗以下疾病/症状,包括肾脏类疾病或缺陷、心脏类疾病或缺陷、糖尿病、癫痫、瘫痪、肺结核、哮喘、麻风病、癌症、耳聋、药物成瘾、疝气、眼部疾病、高血压、精神障碍、不孕不育、性冷淡、性功能障碍等。

在产品注册过程中,申请人需为当地注册成立的公司或法人实体,在 NPRA 注册 QUEST 会员并购买包含用户数字证书的 USB 令牌,使用 QUEST 3+系统进行在线提交。在通过 NPRA 资料完整性审核后,可在 30 d 内支付申请费用进入数据审评阶段。完整审评的药品需提供全套 ACTD 资料,审评时长为 245 个工作日;简化审评药品仅提供 ACTD 资料第 1 和第 2 部分,审评时长为 116 个工作日(单方产品)或 136 个工作日(复方产品)。产品注册时间依据法规为 6 个月,但实际时间需要根据产品及申报的具体情况而定,一般为 6 个月至 1 年以上,注册费用为 1 200 RM(约 2 000 元人民币),注册有效期为 5 年。目前芪参益气滴丸和荆花胃康胶丸等产品在马来西亚按照天然药品(传统药)注册。

2.1.2 中药在泰国的申请程序 泰国药品监管机构为泰国食品药品监督管理局(Thailand Food and Drug Administration, TFDA),根据法案(Drug Act, B.E.2510)^[8],注册药品可简单分为传统药(traditional drug)和现代药(modern drug)2类,其中现代药分为非处方药(household medicine)、处方药(ready packed drug)、危险药品(dangerous drug)和特殊管理药品(specially-controlled drug)。中药在泰国可以按照传统药和现代植物药 2 种途

径进行注册。

传统药注册程序相对比较简单,除薄膜包衣剂类产品,一般《中国药典》收录的产品可以按照传统药途径注册,且注册过程认可中国 GMP 证书。传统药申报适应症有较多限制,不能声称治疗以下疾病/症状,如癌症、高血压、动脉硬化、精神障碍、糖尿病、急性传染病、艾滋病、心脏病、麻风、霍乱、肾脏疾病等。产品配方中不得含有危险成分或含量超过规定限度的成分,如含有重金属汞、砷、硼、硫,防腐剂和超标农残,以及含有马钱子、巴豆、轻粉、红粉、朱砂等成分。传统药注册在获得检验样品进口/生产许可证后,申请销售许可证的资料包括药品生产许可证、GMP 证书、药品自由销售证明、产品配方、工艺流程、方解(传统方剂和相关文献,或者依据中医理论阐明处方的组成)、源自官方文件的有效性资料、产品包装信息等。TFDA 审批时长约 180 d,产品注册费用为 1 万元人民币,产品注册证书时间按照泰历表示,有效期为 5 年,目前养血清脑颗粒、元胡止痛滴丸等产品在泰国按照传统药注册。

现代植物药注册相对要求较高,需要提供临床试验报告,同时生产商需要通过 PIC/S GMP 认证。该类产品适应证可声称预防或者治疗急性、严重疾病,如心血管疾病、肾脏疾病、高血压、糖尿病和癌症等。现代植物药注册申请流程包括:(1)申请检验样品进口/生产许可证,资料包括申请表、产品配方(只含有效成分)、文献资料、药品标签和包装。(2)申请销售许可证,资料包括申请表、药品生产/进口许可证、样品、药理毒理学研究资料、临床研究资料、产品配方、文献资料、标签和包装资料、制备方法、过程控制、产品规格、活性成分分析证书、质量控制方法、包装、贮存条件、稳定性研究、GMP 证书。药品注册申请提交的临床试验报告要求至少来自 1 个设计良好的多中心、随机、双盲、对照临床研究,最好提供 2 个相互独立的临床试验^[9]。

2.1.3 中药在新加坡的申请程序 新加坡药品监管机构为卫生科学局(Health Science Authority, HSA),注册分类包括治疗性药品(therapeutic products)、补充健康产品(complementary health products)、化妆品(cosmetic products)、医疗器械(medical devices),其中治疗性药品包括新药和仿制药 2 类,补充健康产品包括健康补充剂(health supplements)、中成药(Chinese proprietary

medicines)、传统药 (traditional medicines) 3 类。中药产品在新加坡按照中成药进行注册。注册剂型包括片剂、丸剂、胶囊剂等 (不包含注射剂), 成分包含来源于植物、动物、矿物的一种或多种活性成分。

中成药注册申请资料包括产品标签、以照片展示的产品样本、原产国销售的产品标签、制造商执照或证书、GMP 证书、产品注册证书、原产国签发的自由销售证书、有毒重金属及卫生学检验报告、贮存条件/容器、产品质控指标资料、产品成分表以及产品不含任何化学药或活性合成物质的书面声明、产品在其他销售国家的分类、传染性海绵状脑病 (transmissible spongiform encephalopathy, TSE) 的书面声明、发酵物质的信息。由于麻黄、红曲米、硼砂、半边莲、制附子、延胡索中含有列入新加坡毒药法令 (Poisons Act 1938)^[10]的成分, 因此包含此类成分的中成药需要提交由认证实验室出具的定量检测报告。同时出于安全性考量, 中成药中不得含有马兜铃酸^[11], 若含有动物性成分需符合 TSE 指南的规定, 以降低 TSE 污染的可能性^[12]。根据《中成药产品批准申请指导原则》(Guidelines on CPM Product Listing)^[13], 中成药产品不能用于以下 19 种疾病/症状, 包括失明、癌症、白内障、毒瘾、耳聋、糖尿病、癫痫或抽搐、高血压、精神失常、肾脏疾病、麻风病、月经失调、瘫痪、结核病、性功能、不育症、阳痿、性冷淡、生育。

在产品注册过程中, 申请人需为新加坡当地公司, 注册申请通过 PRISM 电子呈报系统进行注册申请提交^[14]。产品审评时限为 60 个工作日, 分为 3 个阶段: 1) 核实阶段, 中成药产品申请提交至 HSA 后, 核实人员对申请表及附属文件的完整性以及准确性进行审核; 2) 审评阶段, 审评员将从技术角度对申请进行全面审评, 包括标签的声称及生产工艺等; 3) 管理决定阶段, 批准人员评估审评员的建议及产品相关信息后, 将发出正式批准或拒绝通知书给申请者。新加坡中成药申报不需要缴纳费用, 目前藿香正气滴丸、柴胡滴丸、复方丹参滴丸、复方银花解毒颗粒、芪苈强心胶囊、莲花清咳片、麻芩消咳颗粒、银杏叶丸等产品获得批准。

2.1.4 中药在印度尼西亚的申请程序 印度尼西亚药品监管机构为食品和药品监管局 (Badan Pengawas Obat dan Makanan, BPOM), 产品注册类别包括药品 (化学药、生物药)、传统药和功能食品。传统药主要分为 3 类。1) Jamu: 印度尼西亚本土的

传统药物, 安全性和有效性基于经验和传统应用; 2) 标准草药 (Standardization herbal medicines/Obat Herbal Terstandar): 安全性和有效性通过临床前研究 (毒理学和药效学) 进行验证; 3) 植物药 (Phytomedicines/Fitofarmaka): 基于经验的科学药物, 安全性和有效性通过临床前和临床研究进行验证。中药产品在印度尼西亚按照传统药进行注册。

传统药的申请不需要按照 ACTD 格式撰写, 仅提供第 1、2 部分资料即可。其中第 1 部分包括生产商 GMP 证书扫描件、生产商营业执照副本扫描件、原产国签发的自由销售证书、经销商授权书、注册授权书, 胶囊剂产品需证明胶囊壳成分为牛源性且明胶来源于非牛海绵状脑病地区, 并提供清真认证 (Halal 证书)。第 2 部分技术文件包括有效成分和所有辅料的配方表、生产工艺、原辅料质量标准 and 检验报告、成品质量标准和检验报告、批生产记录、稳定性报告 (通常提供 3 个批次)、包装标签以及 3 批次样品。如果产品中的药材/成分不在传统药电子注册系统 (Aplikasi Sistem e Registrasi Obat Tradisional dan Suplemen Kesehatan, ASROT), 需要提供内检报告以及支持安全性和有效性的数据。同时 BPOM 对传统药包含的药材/成分具有限制, 例如乌头、黑升麻、马兜铃、青蒿、菖蒲、大麻、麦角、洋地黄、麻黄、贯叶金丝桃、杜松、半边莲、马钱子等, 以及含有铜、铅、砷、汞的矿物质, 如雌黄、雄黄、朱砂等^[15]。

在产品注册过程中, 申请人为当地注册成立的公司或法人实体, 通过 ASROT 系统填写注册表, 收到预注册付款单邮件 (付款有效期 10 个工作日), 上传付款证明后进入初步评审阶段, 资料初步审查符合后收到注册付款单邮件 (付款有效期 10 个工作日), 上传付款证明进入评审阶段。印尼传统药注册耗时比较长, 尽管法规注明为 300 个工作日内完成, 但实际注册时间要根据产品配方及申报时的具体情况而定, 一般为 2 年以上。注册费用为 USD 800 (约 5 500 元人民币)。目前养血清脑丸、复方丹参滴丸、连花清瘟胶囊等产品在印尼按照传统药完成注册。

2.1.5 中药在越南的申请程序 越南药品监管机构为越南卫生部下属的药品管理局 (Drug Administration of Vietnam, DAV), 产品注册类别包括化学药品、植物药、疫苗、生物制品、原料药和化妆品。中药产品可根据具体情况按照植物药在越

南药品管理局申报, 或按照传统药在传统医药管理局申报。其中按照传统医学理论或者民间经验配制的, 具有传统或者现代剂型的药品(如经典名方中药复方制剂)可在传统医药管理局进行注册; 以药材为原料且通过现代科学证据证明的中药产品通过药品管理局进行注册。中药粉针剂和注射剂需要以化学药品身份在 DAV 进行申请。

越南药品注册参照 ACTD 格式提供完整的技术资料, 包括产品标签、说明书、相关证书以及非临床和临床有效性安全性资料等。其中第 1 部分行政文件包括: 注册申请表 5A/TT、注册人授权书、药品标签、药品原料和说明书样本、产品特性概要 6A/TT 等, 该模块文件使用越南语书写。第 2~4 部分(药学、非临床、临床)的文件可使用越南语或英语。此外, 越南对药品出口销售证明有严格要求, 需要进行公证和认证, 以证明该产品在药品生产国上市销售, 且生产商符合本国 GMP 要求^[6]。

在产品注册过程中, 符合 ACTD 要求的申请资料在卫生部在线公共服务网站 (<https://dichvucong.moh.gov.vn/>) 进行电子递交, 提交申请后可通过系统缴费并查询申请状态。越南药品管理局/传统医药管理局在收到完整的注册资料后, 向申请人签发文档受理函并进入评审阶段, 一般注册周期为 2~3 年, 产品注册费用约为 1.5 万元人民币。目前中药产品安宫牛黄丸在越南传统医药管理局按照传统药注册, 藿香正气滴丸、穿心莲内酯滴丸、荆花胃康胶丸、养血清脑颗粒、复方丹参滴丸在越南药品管理局按照植物药注册。

2.2 我国中药申请程序

我国中药注册分为 4 类, 即中药创新药、改良型新药、古代经典名方中药复方制剂以及同名同方药。基于中药产品具有广泛的人用历史, 同时很多中药源于临床经验方, 因此中药新药重视“人用经验”对安全性、有效性的支撑作用, 国内药品审评按照中药特点、规律和临床实践, 构建中医药理论、“人用经验”和临床试验相结合的审评证据体系。目前国内中药产品申报资料包括 5 个部分: 行政文件和药品信息、概要、药学研究资料、药理毒理研究资料、临床研究资料。根据中药注册受理审查指南^[7]规定, 对于中药产品申报资料的格式、目录及项目编号不能进行改变, 如果对应项目无相关信息或研究资料, 项目编号和名称需要保留, 可以在项下注明“无相关研究内容”或“不适用”。

在申报资料递交后, 国家药品监督管理局药品审评中心进行签收并开展形式审查(5 个工作日)。符合形式审查要求的资料, 药品审评中心出具《受理通知书》和《缴费通知书》, 待缴费完成后进行技术评审。根据药品注册收费标准^[8], 中药创新药和中药改良型新药按照新药注册标准缴费, 注册费用为 43.2 万元^[9]。古代经典名方中药复方制剂和同名同方药按照仿制药注册标准缴费, 其中需要临床试验的注册费用为 31.8 万元, 无需临床试验的注册费用为 18.36 万元, 以上产品注册有效期均为 5 年。2016—2023 年, 我国共有 38 个中药新药获批(表 3), 近年来随着注册流程的不断完善以及审批效率的不断提高, 中药新药审批的时间呈现逐年缩短的趋势。

2.3 中药在我国与东盟国家申请技术要求对比

中药在我国与东盟国家申请主要存在注册文档、产品适应证、稳定性考察、禁用成分等方面的不同(表 4)。在 GMP 和临床试验方面, 东盟国家认可中国的 GMP 和临床研究, 因此可以通过国内已上市中药产品的临床研究, 进行东盟国家传统药注册以扩大产品注册基数。

2.3.1 东盟国家产品注册文档和我国中药不同 我国中药注册文档主要执行《中药申报资料要求》(2020 年 68 号通告), 东盟国家采用 ACTD 进行申报, 在实际操作方面各国还存在不同, 马来西亚和越南均采用 ACTD, 印度尼西亚和泰国的传统药不要求全套 ACTD, 新加坡对于 ICH CTD 和 ACTD 均认可。

2.3.2 东盟国家对于传统药物申请适应证和我国中药不同 东盟国家对于传统药物适应证有限制, 如马来西亚规定天然药品类产品不能用于治疗包括肾脏类疾病或缺陷、心脏类疾病或缺陷、糖尿病、癫痫、瘫痪、肺结核、哮喘、麻风病、癌症、耳聋、药物成瘾、疝气、眼部疾病、高血压、精神障碍、不孕不育、性冷淡、性功能障碍等。泰国要求涉及癌症、高血压、动脉硬化、精神障碍、糖尿病、急性传染病、艾滋病、心脏病、麻风、霍乱、肾脏疾病等产品无法进行传统药注册。新加坡禁止中成药产品用于包括失明、癌症、白内障、毒瘾、耳聋、糖尿病、癫痫或抽搐、高血压、精神失常、肾脏疾病、麻风病、月经失调、瘫痪、结核病、性功能、不育症、阳痿、性冷淡、生育等 19 种疾病/症状。

表3 2016—2023年国内获批上市的中药品种

Table 3 Traditional Chinese medicine varieties approved for listing in China from 2016 to 2023

序号	名称	产品类型	获批年份	适应证
1	金花清感颗粒	中药 6.1 类	2016	流行性感冒
2	丹龙口服液	中药 6.1 类	2017	中医热哮证
3	金蓉颗粒	中药 6.1 类	2018	乳腺增生
4	关黄母颗粒	中药 6.2 类	2018	更年期综合征
5	芍麻止痉颗粒	中药 6.1 类	2019	抽动秽语综合征
6	小儿荆杏止咳颗粒	中药 6.1 类	2019	轻度急性支气管炎
7	莲花清咳片	中药 6.1 类	2020	急性气管-支气管炎
8	筋骨止痛凝胶	中药 6.1 类	2020	膝骨关节炎
9	桑枝总生物碱片	天然药物第 5 类	2020	2 型糖尿病
10	虎贞清风胶囊	中药 1.1 类 (原中药 6.1 类)	2021	痛风性关节炎
11	解郁除烦胶囊	中药 1.1 类	2021	抑郁症
12	七蕊胃舒胶囊	中药 1.1 类	2021	慢性非萎缩性胃炎
13	玄七健骨片	中药 1.1 类	2021	膝骨关节炎
14	益气通窍丸	中药 1.1 类	2021	过敏性鼻炎
15	益肾养心安神片	中药 1.1 类	2021	失眠
16	银翘清热片	中药 1.1 类	2021	风热感冒
17	芪蛭益肾胶囊	中药 1.1 类	2021	糖尿病
18	坤心宁颗粒	中药 1.1 类	2021	更年期综合征
19	清肺排毒颗粒	中药 3.2 类	2021	寒湿疫毒
20	化湿败毒颗粒	中药 3.2 类	2021	湿毒侵肺
21	宣肺败毒颗粒	中药 3.2 类	2021	湿毒郁肺
22	芪胶调经颗粒	中药 1.1 类	2022	气血两虚证
23	参葛补肾胶囊	中药 1.1 类	2022	抑郁症
24	黄蜀葵花总黄酮提取物/口腔贴片	中药 1.2 类	2022	口腔溃疡
25	淫羊藿素软胶囊	中药 1.2 类	2022	肝细胞癌
26	广金钱草总黄酮胶囊	中药 1.2 类	2022	输尿管结石
27	苓桂术甘颗粒	中药 3.1 类	2022	健脾利湿
28	散寒化湿颗粒	中药 3.2 类	2022	化湿解毒
29	参郁宁神片	中药 1.1 类	2023	抑郁症
30	小儿紫贝宣肺糖浆	中药 1.1 类	2023	小儿急性支气管炎
31	通络明目胶囊	中药 1.1 类	2023	糖尿病视网膜病变
32	枳实总黄酮片	中药 1.2 类	2023	功能性消化不良
33	香雷糖足膏	天然药物 1.1 类	2023	糖尿病足溃疡
34	小儿豉翘清热糖浆	中药 2.2 类	2023	小儿风热感冒
35	枇杷清肺颗粒	中药 3.1 类	2023	肺风酒刺
36	济川煎颗粒	中药 3.1 类	2023	肾虚便秘
37	一贯煎颗粒	中药 3.1 类	2023	滋阴疏肝
38	百令胶囊	中药 4 类	2023	肺肾两虚

因此这也限制了中药产品在东盟国家的注册范围。我国中药产品是在中医药理论指导下通过“医理-药-病-人”的统一而发挥药效学作用，对于产品申报适应证没有限制。

2.3.3 东盟国家药品稳定性考察条件和我国中药

不同 由于地理位置不同，我国药品稳定性考察主要在 WHO-II 区条件下进行，而东盟国家稳定性研究在 WHO-IVb 区条件下进行。为了进行稳定性研究的规范和统一，东盟颁布了《传统药物稳定性研究和半衰期的指南》^[20]，进行具体考察内容及试验

表 4 中药在我国与东盟国家申请技术要求对比

Table 4 Comparison of traditional Chinese medicine application requirements in China and ASEAN countries

项目	中国	马来西亚	泰国	新加坡	印度尼西亚	越南
注册身份	中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药	天然药品(传统药)、健康补充剂	传统药、现代植物药	中成药	传统药	传统药、植物药
适应证限制	无	有	有	有	有	无
禁止成分/剂型	无	有成分禁止清单	有成分禁止清单	有成分禁止清单	有成分禁止清单	无
稳定性考察	II [(25±2)℃, 60%±10%]	IVb [(30±2)℃, 75%±5%]	IVb [(30±2)℃, 75%±5%]	IVb [(30±2)℃, 75%±5%]	IVb [(30±2)℃, 75%±5%]	IVb [(30±2)℃, 75%±5%]
注册文档要求	中药申报资料要求(2020年68号)	ACTD	传统药非 ACTD, 现代植物药 ACTD	ICH CTD 和 ACTD 均可	非 ACTD	ACTD
GMP 适用性	中国 GMP	认可中国 GMP	认可中国 GMP	认可中国 GMP	认可中国 GMP	认可中国 GMP
注册周期	2~3年	6~12月	传统药 180 d	60个工作日	2年	2~3年
注册费用	中药创新药和中药改良型新药为 43.2 万元	天然药品(传统药)为 2 000 元	传统药为 1 万元	无注册费用	5 500 元	1.5 万元
注册申请人	中国境内企业	马来西亚本土企业	泰国本土企业	新加坡本土企业	印尼本土企业	越南有办事处的生产企业或者越南代理商
临床试验要求	中药创新药和中药改良型新药需要开展随机双盲、安慰剂对照的临床研究	认可中国已有临床(随机双盲、安慰剂对照)	传统药不需要开展临床, 现代植物药可以提交中国已有的临床研究	不需要开展临床	不需要开展临床	认可中国临床

设计的指导。

2.3.4 东盟国家传统药注册成分要求和我国中药不同 东盟国家对于传统药注册成分有禁止/限制的要求, 如马来西亚对乌头、麻黄、马钱子、长春花、马兜铃属等植物及成分禁用。泰国要求中成药配方中不得含有危险成分或含量超过规定限度的成分, 如重金属汞、砷、硼、硫和含有防腐剂及农药残留量超标的产品, 以及马钱子、巴豆、轻粉、红粉、朱砂等成分的产品。新加坡对列入毒药法令的成分如麻黄、红曲米、硼砂、半边莲、制附子、延胡索禁用。同时印尼药监局对乌头、黑升麻、马兜铃以及含有铜、铅、砷、汞的矿物质(如雌黄、雄黄等)禁止或限制使用。我国中药是以中医药理论为指导, 有独特的理论体系和应用形式, 成分来源包括植物药、动物药及矿物药, 因此对于产品成分并无特别限制。

3 中国-东盟未来中药注册及国家间合作的建议

3.1 借助“一带一路”平台促进中药产品在东盟国家注册

中医药作为我国独特的健康资源, 在中国与古丝绸之路沿线国家尤其是东盟国家的交流往来中占重要地位, 是“一带一路”倡议重要的文化载体。

印度尼西亚、马来西亚、泰国、新加坡、越南等国家都与中国有较多的卫生文化交流。1995年泰国公共卫生部设立泰-中医学交流中心用以支持中医药发展, 2000年新加坡议会通过《中医法案》, 2017年由世界中医药学会联合会主办、泰国中医师总会承办的第十四届世界中医药大会暨“一带一路”中医药文化周在泰国曼谷举行。

因此借助“一带一路”平台, 在《“十四五”中医药发展规划》以及《落实中国-东盟面向和平与繁荣的战略伙伴关系联合宣言的行动计划(2021—2025)》的指导下, 通过高质量发展传统医药, 以推动中药类产品在东盟国家的注册和应用, 助力中医药企业“走出去”。针对东盟不同国家的药品管理制度, 可以推动已上市中药产品以药品、保健品、功能食品等多种方式在东盟国家注册, 提高产品注册基数和品牌知名度。同时在产品申报中将基于东盟国家具体条件开展研究, 如 WHO-IVB 区温湿度条件下的稳定性、针对胶囊剂产品在穆斯林国家提供清真证明(Halal 证书), 以及动物源性成分无 TSE 的声明等。

3.2 加强中国-东盟中药审评的团队建设和交流

东盟地区高温多雨, 属热带气候, 植物资源多

样性丰富,是南海丝绸之路的咽喉路线,我国自古以来与该区域有诸多交流。近年来,传统医药已成为中国-东盟卫生合作的重点领域。2004年,东盟成立传统药和健康补充剂产品工作组,主要进行技术要求的协调并探索可能的互认机制,同时在不影响东盟区域人群公共健康和安全的条件下,消除传统药和健康补充剂的贸易技术壁垒。因此中国和东盟国家审评团队可以进一步加强建设和交流,共同促进中药和东南亚传统医药的注册和发展,以及在保证产品安全有效的基础上,实现传统药产品在中国-东盟的互认机制,促进具有长期人用经验的传统医药可以得到更广泛的应用。

3.3 促进中国-东盟文化和技术交流助力“一带一路”

中国和东盟国家都拥有丰富的传统医药资源,通过建立中国-东盟文化和技术交流,双方可以充分发挥优势推动进一步合作。1) 加强中国与东盟的医药行业内交流,通过信息沟通、会议展览、业务培训等各类活动,使中国-东盟区域内医药企业有更多合作机会,在此基础上建立互利共赢的国际国内“双循环”合作平台,促进中医药产品“走出去”。2) 推广中国与东盟医药行业间企业合作的成功经验,建立标准化协调机制,助力“一带一路”的发展。3) 加强民间组织对中医药产品的推广,促进区域医药行业获得更大的发展,例如新加坡的中医立法对于传统医药的继承创新和人才培养起到了较好的推动作用,印度尼西亚由于当地华侨华人的使用和推动,目前有几十万传统医学工作者,越南也开展了丰富多样的中医药文化交流体验活动,同时中医药在柬埔寨、菲律宾、文莱等国家也都得到了不同程度的发展。因此借助“一带一路”政策的契机,加强中国与东盟国家的技术和文化交流,以促进更多中药产品“走出去”,助力“一带一路”高质量发展。

4 结语

中医药文化与中华文明相生相伴,是具有代表性的中华文化符号。中药产品在中国和东盟国家传统药市场具有较大的发展潜力,在“一带一路”政策的指导下,通过加强中国-东盟医药行业合作、提高注册产品基数和品牌知名度、增进中国-东盟技术和文化交流,是促进更多中药产品“走出去”的必然趋势,同时也是助力“一带一路”高质量发展的重要手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国医药保健品进出口商会. 2023年中国对东盟医药出口和主要市场分析 [EB/OL]. (2024-02-02) [2024-08-02]. <https://www.ccmhpic.org.cn/Pub/1757/183509.Shtml>.
- [2] 中国产业海外发展协会. 中国-东盟: 医药行业及企业合作商机 [EB/OL]. (2023-03-24) [2024-08-02]. <http://www.ciodpa.org.cn/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=18&id=12691>.
- [3] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院办公厅关于印发“十四五”中医药发展规划的通知 [EB/OL]. (2022-03-29) [2024-08-03]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2022-03/29/content_5682255.htm.
- [4] Association of Southeast Asian Nations. ASEAN Common Technical Dossier [EB/OL]. (2016-12-01) [2024-07-23]. <https://asean.org/wp-content/uploads/2017/03/68.-December-2016-ACTD.pdf>.
- [5] 朱卓辉, 李雨, 江海兰, 等. 基于多源流理论的中药分类注册政策研究 [J]. 中国药事, 2023, 37(8): 881-889.
- [6] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告(2020年第68号) [EB/OL]. (2020-09-28) [2024-07-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200928164311143.html>.
- [7] National Pharmaceutical Regulatory Agency. Guideline on registration of natural products [EB/OL]. (2023-01-01) [2024-07-10]. <https://www.npra.gov.my/easyarticles/images/users/1047/drgd/APPENDIX-7--Guideline-on-Registration-of-Natural-Products.pdf>.
- [8] Thailand Food and Drug Administration. Drug Act, B.E.2510 (1967) and amendment 2001 [EB/OL]. (2001-09-01) [2024-07-16]. [https://en.fda.moph.go.th/media.php?id=516855014203990016&name=Drug%20Acts%20B.E.2510%20\(1967\)%20and%20amendment%202001.pdf](https://en.fda.moph.go.th/media.php?id=516855014203990016&name=Drug%20Acts%20B.E.2510%20(1967)%20and%20amendment%202001.pdf).
- [9] Thailand Food and Drug Administration. Guidelines on Preparation of Documents for Herbal Products Application [EB/OL]. (2012-04-01) [2024-07-08]. <https://en.fda.moph.go.th/media.php?id=516845997025009664&name=Guidelines%20on%20Preparation%20of%20Documents%20for%20Herbal%20Products%20Application.pdf>.
- [10] Singapore Statutes Online. Poisons Act 1938 [EB/OL]. (2021-12-31) [2024-07-17]. <https://sso.agc.gov.sg/Act/PA1938>.
- [11] Health Science Authority. Questions and answers on Chinese proprietary medicine (CPM) [EB/OL]. (2021-03-01) [2024-08-02]. https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/hprg-tmhs/chinese-proprietary-medicines/cpm-qna.pdf?sfvrsn=7ccc3b3e_4

- [12] Health Science Authority. Guidelines for minimizing the risk of contamination of transmissible spongiform encephalopathy (TSE) in Chinese proprietary medicines, health supplement & traditional medicines [EB/OL]. (2022-07-01) [2024-07-17]. https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/hprg-tmhs/tse-guidelines.pdf?sfvrsn=8b87c50e_4.
- [13] Health Science Authority. Guidelines on CPM product listing [EB/OL]. (2024-07-01) [2024-08-03]. https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/hprg-tmhs/chinese-proprietary-medicines/pl_fsc_guidelines_chi.pdf?sfvrsn=9150adc2_16.
- [14] Health Science Authority. Apply for Chinese proprietary medicines product listing [EB/OL]. (2021-06-29) [2024-07-17]. https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/hprg-tmhs/prism/cp_p_n_ec.pdf?sfvrsn=5eae736e_4.
- [15] Badan Pengawas Obat Dan Makanan. Kriteria Dan Tata Laksana Registrasi Obat Bahan Alam [EB/OL]. (2023-04-01) [2024-07-26]. <https://registrasiotskk.pom.go.id/preview/file/eyJpdjI6IiAyR0dEanIzZzc0bmsvQVNtbVR2T1E9PSIsInZhbHVlIjoiNUswOXZSzhTU2l6ZnMycWVqSjdaSmN6aVNnYUo1bTVDV1ZkQVI5MWIxR2RBVEt2amN6emJkTDc2d3hCVTVNbHBXc1VxSFBmZ2t1N3g1OUITNko0NUJTSWZ2c0JaTUV1ZDJmZzNUNmhodDg9IiwibWFjIjoiNDQxNmQ0MGY1YTkyOGQwOGU5OTBlZTI0NzlhMTk0NWYxZDZlOTAwM2YyZTQwZjYxMzJkODIyMjA2OWFiYjk1MyIsInRhZyI6Ij9/eyJpdjI6IiMTdWVWFMcWNuQlINWmhaZlZHYmc9PSIsInZhbHVlIjoiMXIhaEY0WHdyeTJyck5pZVI2ZFowdHlHb2hRYnRCd3JpY1RxcV0wrMXFJSkhpZUFZUWJtWnFtc9rcFIxbGg1YjQxNzgrR1hiVDd5SWNqMGxnM1B0V2c9PSIsIm1hYyI6IjE0ODU3MGEzNmZjYmRhYmVlMjhjZDcwYmRhYTZiYzRmM2Q1ZjAyOTZhMDA1YzI3ZTU4ZWE4ZGNmYTdhOGNhYTlILCJ0YWciOiIifQ==>.
- [16] Ministry of Health of Vietnam. The Circular on registration for marketing of drugs and drug raw materials (08/2022/TT-BYT) [EB/OL]. (2022-09-05) [2024-08-07]. <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/EN/The-thao-Y-te/Circular-08-2022-TT-BYT-marketing-authorization-of-drugs-and-medicinal-materials/535436/tieng-anh.aspx>.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药注册受理审查指南(试行) [EB/OL]. (2020-10-21) [2024-07-25]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/regulatview/9af1c5bfc224e2d2d0b47c0cf2857d88>.
- [18] 国家药品监督管理局. 药品注册收费标准. [EB/OL]. (2020-06-30) [2024-07-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20200630211101986.html>.
- [19] 国家药品监督管理局. 药品注册收费实施细则. [EB/OL]. (2020-06-30) [2024-07-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20200630211101986.html>.
- [20] Association of South East Asian Nations. Guidelines on stability study and shelf-life of traditional medicines [EB/OL]. (2013-11-01) [2024-07-15]. <https://asean.org/wp-content/uploads/2017/09/ASEAN-Guidelines-on-Stability-and-Shelf-Life-TM-V1.0-with-disclaimer.pdf>.

[责任编辑 潘明佳]