

· 专论 ·

澳大利亚中药监管与审批现状 及我国中药产品注册分析[△]

宋永军¹, 刘建勋^{2*}, 李浩²

1. 北京中医药大学 国际学院, 北京 100029;

2. 中国中医科学院 西苑医院 中药药理北京市重点实验室, 北京 100091

[摘要] 中药在澳大利亚归属于补充药物范畴。《澳大利亚补充药品监管指南 8.0》和《评册药物证据指南 1.1》出台后, 澳大利亚形成了完整的以风险管理为核心原则的风险评估机制, 根据补充药品应用的风险程度划分为低风险、中等风险和高风险3类。根据审批途径和申请类别, 按照国际协调人用药品技术要求理事会(ICH)的通用技术文件(CTD)的5个模块提交申请资料, 包括药品质量报告、安全性的非临床研究报告、疗效的临床研究报告、处方信息等, 并以列册药物(AUSTL)、评册药物[AUSTL(A)]和注册补充药物(AUSTR)3种途径申请审批上市。只有被列入澳大利亚治疗用品登记注册目录(ARTG)的治疗性产品才能在澳大利亚进行合法的上市销售。通过对澳大利亚补充药物监管现状的分析可以看到澳大利亚新药注册制度经过多年的发展已经比较完善, 对中药产品的注册管理值得我们深入了解和借鉴。这对于开拓我国中药企业海外市场、提高中药的技术研发能力、扩大中医药的影响力都有参考意义。

[关键词] 中草药; 澳大利亚; 补充药物; 药品注册

[中图分类号] R288 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)05-0760-06

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20200420005

Australian Herbal Medicines Regulatory Approval Procedures and Registration Analysis of Traditional Chinese Medicine

SONG Yong-jun¹, LIU Jian-xun^{2*}, LI Hao²

1. International School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Beijing Key Pharmacology Laboratory of Traditional Chinese Medicine (TCM), Xiyuan Hospital, China Academy of TCM Sciences, Beijing 100091, China

[Abstract] In Australia the demand of Chinese medicine has increased drastically over the past decades, medicinal products containing such ingredients as certain herbs, vitamins and minerals, nutritional supplements, including traditional Chinese medicines products are referred to as "complementary medicines" and are regulated as medicines by the Therapeutic Goods Administration (TGA) under the *Therapeutic Goods Act 1989* (the Act) and the supporting *Therapeutic Goods Regulations 1990* (the Regulations). Unless exempt any therapeutic product for which indications are made must be entered on the Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG) before it can be legally imported, exported, manufactured or supplied for use in Australia. Within the regulatory framework, complementary medicines are either Registered (AUSTR) or Listed (AUSTL) or Assessed listed [AUST(A)] on the ARTG categorized on their ingredients contain and therapeutic indications made for the medicine. Through the analysis of the regulatory of complementary medicines in Australia, it should be recognized that its registration system has been relatively mature after years of development. The registration of traditional Chinese medicine is worthy of our in-depth understanding and reference. It is of far-reaching significance for expanding the overseas markets of corporations, improving the research, developing capabilities, and expanding the influence.

[Keywords] traditional Chinese medicine; Australia; complementary medicines; registered complementary medicines

[△] [基金项目] 国家自然科学基金项目(81873041)

* [通信作者] 刘建勋, 研究员, 研究方向: 心脑血管疾病的中药新药研发; E-mail: liujx0324@sina.com

2020年5月,澳大利亚治疗用品监管局(Therapeutic Goods Administration, TGA)以《澳大利亚补充药品监管指南 8.0》和《评册药物证据指南 1.1》为核心,整合《补充药物海外可比机构指南》《列册补充药物适应证证据指南》等相关内容,形成了现行较为完整的以风险评估管理为核心原则的《澳大利亚列册评册补充药物和注册补充药物监管指南》^[1]。本文在充分了解研究澳大利亚补充药物管理相关法规和指南的基础上,将中药产品在澳大利亚的上市途径和审批程序进行归纳总结以供参考。通过了解澳大利亚列册评册和注册补充药物以风险评估管理为核心原则的监管模式,为中药产品的登记注册提供了参考,也为提高中药的技术研发能力和开拓中药企业的海外市场提供新思路。

1 澳大利亚中草药市场现状

澳大利亚对中医药理论的认同程度较高,是海外第一个为中医立法并将中草药直接按药品注册与化学药同等管理的西方发达国家。在澳大利亚,包括中草药在内的补充药物在药房药店、中药房、亚洲食品店、大型超市和保健品店随处可以买到,市场销售渠道简单通畅。人们对中草药的需求不仅局限于治疗疾病,而是将其作为日常保健“治未病”的一部分。

据联合国商品贸易统计数据库显示,2009年澳大利亚中草药进口量仅为0.38万t,总金额为1746万美元,而2018年进口量为1.80万t,进口额达3706万美元,平均进口量年增长约9.8%,且一直保持着稳步增长的趋势^[2]。截至2019年12月,2500万人口的澳大利亚开业的中医针灸诊所和中药房就有4000多家,全国中医药从业者注册人数为4939人,70岁以上的中医针灸师为249位。其中,2008人在新南威尔士州执业,为注册人数的41%,其余分布在维多利亚州、昆士兰州、西澳、南澳和堪培拉等地^[3]。澳大利亚市场上的中药主要是中药饮片、中成药、中药颗粒剂及功能饮料。在澳大利亚的一项调查显示,52%的受访者在过去1年中至少使用了1种非医疗处方的补充疗法,超过57%的受访者表示在没有医疗工作者指导下使用补充疗法,50%的受访者报告在使用补充疗法的同一天服用了常规药物^[4]。一项针对澳大利亚药物使用的全国性调查显

示,46.3%的参与者报告在调查当天使用补充药物,87.4%的参与者同时使用常规药物和补充疗法药物并且获得了良好的疗效^[5]。另一项针对381名癌症患者的调查发现,65%的癌症患者报告他们使用过至少1种形式的补充疗法^[6]。在化疗之前、期间和之后服用中草药的癌症患者高达90%,受访者认为中草药提供了一定保健作用,并且仅有不到3%的受访者表示使用中草药会产生不良反应。3015名年龄在15岁(含)以上的澳大利亚受访者中70%的人经常使用补充药物以增进健康状况^[4]。

TGA是执行药品审批及监管的机构,负责评估新药、颁发药品制造许可、监督药品生产过程等工作,以确保在澳大利亚上市药品的安全、有效。TGA下设的补充药品和非处方药处负责传统药物及中草药药品的监管,是中草药申请审批上市的主管部门。澳大利亚药品监管以《治疗用品法案 1989》《治疗用品管理条例 1990》《PIC/S药品生产质量管理规范(GMP)指南》(2017年1月1日,PE009-13)和《PIC/S GMP指南》(1972年的“PIC基本标准”)等法规为基础。根据药品类别,TGA制订了一系列有关药品监管法规的指南性文件。《澳大利亚补充药品监管指南 8.0》和《评册药物证据指南 1.1》是现行补充药品监管指南的核心基础,对包括中草药在内的补充药物的申请审批上市,医疗用品立法、研究开发、价格控制、临床研究、生产许可证发放等多个方面作出详细具体的规定^[7],程序清晰、标准明确。澳大利亚作为英语文化和传统西方发达国家,与欧盟、美国等多国存在互认协议。中草药在澳大利亚通过审批上市意味着该药更可能进入欧美等多国市场。

2 我国中药产品在澳大利亚上市的意义和价值

现行《澳大利亚补充药品监管指南 8.0》2018年版和《评册药物证据指南 1.1》2018年8月修订版规定了进出口制造产品在供应澳大利亚市场之前,任何治疗性产品必须根据其成分和药物适应证,在澳大利亚治疗商品目录(ARTG)上注册登记。这2份监督管理指南将中药产品按照注册药物、评册药物和列册药物进行分类管理并对申请上市进行了详细具体的规定与要求,程序清晰、标准明确。澳大利亚GMP是美国药品监督管理局(FDA)和世界卫生组

织(WHO)之后全球最早实施的药品生产标准,现行的澳大利亚GMP版本实际上也是欧盟及亚太地区等40多个国家共同采用的标准^[8],是国际上采用国家最多的标准。我国中药产品如能通过澳大利亚中草药上市登记注册和TGA认证,会提高我国中药企业的国际化水平和中药产品国际注册、管理水平,具有极大的社会价值和经济效益。首先,获得澳大利亚市场上市许可准入权和澳大利亚的GMP认证证书可获得与澳大利亚有GMP互认协议(MRA)国家的GMP认可^[7];其次,易于获得目前与澳大利亚有相认(CV)关系的53个国家和国际组织的认可^[8],易于进入与澳大利亚有CV关系PIC/S成员国的注册上市许可^[9],亦易于获得其他英联邦国家的注册上市许可;第三,在澳大利亚中草药被批准为药品,企业可以得到国家或所在地方政府有关获得发达国家注册认证产品优惠政策,提高企业和产品形象及影响,同时也可以接受这些认可国家公司产品的委托加工生产。

TGA产品注册证书的获得将对我国中药企业的国内、国际市场营销开发具有重要意义。因此,本研究在充分了解澳大利亚药品管理相关法规和指南的基础上,归纳总结中药产品在澳大利亚的上市途径和审批程序,以供参考。

3 澳大利亚药品监管分类及审批程序

澳大利亚联邦政府1989年通过的《医疗用品管理法》是政府部门对药物生产、销售进行管理的法律基础和依据。从药品注册要求的角度看,药品被分为登记类药物(listed medicines,澳大利亚中医多称之为列册药物)和注册类药物(registered medicines)2种。从药品成分和服用风险角度分类,澳大利亚将药品分为处方药(prescription drug)、非处方药(OTC)和辅助药物(complementary medicine)3种。辅助药物又称传统药物(traditional medicines)或替代药物(alternative medicines),包括维他命、草药、顺势疗法和自然疗法所使用的药物等。中药也被列入辅助药物中^[10]。尽管目前辅助药物在澳大利亚通常被视为化学药或西医治疗方法的“自然替代品”,通常作为列册药物注册。但是近年来具有良好疗效、成分明确的中药复方(如中国中医科学院西苑医院治疗血管性痴呆的塞络通胶囊)也逐渐作为注册

药物进行注册,体现了中药国际化的发展趋势。

3.1 列册药物

列册药物只可含有TGA发布的允许使用配料一览表中的原料,其产品不能标注其安全性、质量和有效性已经过TGA评估审核,只可用于低风险类适应证,并且审批资料由申请者依法规要求自认证提交。在申请过程中,申请者通过TGA药品申请在线门户,将列册药物申请加入澳大利亚治疗产品注册目录(ARTG)的全部资料完成递交、更改和后续维护所需的必要工作,共需7个步骤^[11]:1)获取TGA商务服务在线申请门户的访问权限及客户身份号码;2)在TGA商务服务在线申请门户中提交申请药物的详细信息;3)根据列册补充药物监管规定,TGA系统对申请材料进行初步验证;4)申请人根据医疗药品法,以电子方式签署一份法定声明,确定申请资料中提供的信息正确无误,然后通过系统提交;5)支付申请费;6)在申请资料通过TGA系统审核后,所申请药品将被录入ARTG;7)最后申请者收到TGA电子邮件确认函,此药品已完成申请,可以正式上市。此时,将分配给该药物1个列册药物(AUSTL)号码,并为该药品生成列册药品证书(certificate of medicine listing)和TGA的上市条件细则,程序简单清晰。但TGA会对上市前列册药物随机进行合规性抽查审核,以确保申请者的产品自认证属实。从上可以看出列册药物的申请较为简单、快捷,这是我国中草药产品目前最应先考虑在澳大利亚申请上市的途径。

3.2 注册药物

注册药品相对要求较高,其含有成分及毒性标准具有一定的限制,包含低、中、高3级风险的适应证,可以在标签或宣传上声称其产品的安全性、质量和有效性已经过独立机构评估审核,审批必须全程完整地进行TGA上市前评审程序,但在出现安全性问题时还要进行上市后核审。申请程序共14个步骤^[11]:1)获取TGA商务服务系统权限,系统初步核验申请材料;2)药品成分如果含有非TGA认定的药物活性成分,则需改为非处方药或处方药途径进行申请,如有专利成分则需先获得专利成分注册号,如果含新名称的成分,则需另行表格递报给TGA并在申请中附函说明,检查是否符合毒性药物

标准附录的条件；3)在生产方面确保已有 GMP 认证且仍在有效期；4)中药依据《澳大利亚补充药品监管指南 8.0》风险等级(1类为最低，5类最高)确认申请类型，如果没有合适的类别，可参考通用技术文件(CTD)模块3、模块4和模块5中提交的关于质量、安全和疗效的数据要求，以确定适当的申请类别；5)根据相关指南及技术要求，确定并充分理解相关的技术、法规和指南中的具体细节要求，包括CTD模块1-药物的一般档案要求、申请信函及完善的通用技术文件；6)如果有需要的话可为药品标签上使用限制性的表述提出豁免申请；7)申请资料的准备，根据一般档案要求和数据要求编制电子档案，包括模块1和技术模块，每个CTD模块材料需要提交单独的PDF文档，且文档须可搜索，并且包含书签或超链接，其次每个模块必须使用药品通用技术文件CTD中的标题和编号，包含申请所需的所有信息和数据资料；8)提交预备会议，在申请资料提交前，可安排一次与TGA办公室进行沟通的预备会，这有助于申请公司准备高质量的申请资料；9)填写并提交申请后获得一个相应编号，便于查看进展情况；10)缴费，TGA将在筛查期间评估其费用，根据提供的资料(如申请中是否包含有临床验证或毒理学数据等)，必要时将向申请者寄出关于附加费用的发票或者退还一定数额的评审费；11)材料核查，TGA通过检查，确保已填写的申请表提供了足够的信息和数据，判断选择的申报评估途径是否合适；12)评估审核申请，TGA对所提交的申请资料从药物质量、安全性、有效性、介绍资讯和质量数据等几方面进行评估，对药物质量的评估包括所有成分的特性、杂质和稳定性，并考虑生产流程是否符合GMP，质量控制以确定药品的质量是否一致，确认药物在其建议保质期内具有适当质量的稳定性数据，对安全数据的评估包括使用历史、药理学和药动学、药物相互作用、毒理学、临床试验、不良反应报告，对疗效性数据评估包括以确定其是否支持适应证和声称(claim)或陈述，TGA在评估中可能会向专家咨询委员会征求意见；13)TGA作出决定；14)完成申请，如TGA决定审批通过，则申报的注册补充药物即被纳入ARTG，收到书面通知并获得注册证书。至此整个注册药品审批程序结束。

3.3 评册药物

评册药物可允许使用TGA发布的允许使用配料一览表中原料，但不含有有毒药物一览表中成分，可以申请低风险和中等风险的适应证。其有效性需TGA上市前评估审核，但安全性和质量由申请者自评，TGA会随机或有针对性地进行上市后合规性抽查，但不对有效性重新审评。《评册药品证据指南1.1》规定，申请评测药物包括以下7部分：1)预提交，首先确保所申请的产品符合评册药物途径的资格要求，对产品的成分、适应证和说明表述、提交的证据以及标签进行检查，其次根据确定药品申请的类别准备档案材料，可与TGA安排一次沟通会，对准备一份高质量更完整的申报材料有帮助；2)提交，通过TGA商业服务系统提交申请资料并获得一个编号；3)初审，TGA将对申请资料进行初审，以确定其是否符合行政要求和基本技术资格要求，是否遵守评册补充药品中的法规要求，是否符合CTD模块1以及档案材料一般规定要求；4)评审，初审且缴纳初审费后，TGA将对申请中的有效性技术数据进行审核，确定其是否可支持药品的适应证、说明及表述和药品标签等内容，TGA可根据《治疗用品法案1989》第31章要求申请者提供更多信息，以澄清或解释在评审过程中发现的问题。同时，TGA也可能向补充药物咨询委员会(ACCM)等专家委员会征求意见；5)决定，TGA将审查与申请相关的所有文件，包括档案、评估报告、对信息请求的答复和专家咨询委员会的建议，根据法案第26AE节决定是否将该申请药品纳入ARTG，并给予书面通知；6)终审，TGA将在ARTG中列出药品，产品授予唯一的AUSTL(A)编号，该药物的上市日期为上市证明书所指明的日期；7)药品列入ARTG后，TGA将在官网公布药品的基本信息，药品名称、适应证和说明表述等。除缴纳年费外还会随时可能被随机进行上市后合规性审查审核^[12]。

评册药物的要求相比注册药品简单、方便、要求较低，但是对于列册药品而言却又有一定的限制和要求。对于具备一定研究基础的中药品种可以进行考虑，因此评册药物的申请对于部分国内企业的中药产品而言，也不失为一个很好的在澳大利亚申

请注册和上市的渠道。

4 澳大利亚对不同类别药品的监管要求

澳大利亚药品监管政策经过多年的发展,逐步建立了一套相对比较完善的卫生保障系统和药品监管系统。药品监管部门在法律规定的范围内履行监督和管理职能,主要体现在:对药品(包括注册、列册和评册药物)实行注册审批和上市前的评估,制定药品开发、维护和监管制度;按照国家标准对药厂实施 GMP 认证和检查;通过药物不良反应检测报告对上市药物进行监管;对于中草药产品,同样按照标准进行监管,但是申请不同的种类则监管的要求不同,以“注册药物”最为严格。表 1 为 ARTG 对列入澳大利亚治疗登记目录的中草药监管要求^[7]。

5 中药产品在澳大利亚上市存在的问题及对策

目前,澳大利亚市场上销售的中药,主要由 20 余家贸易公司进口然后分销到诊所、药店、超市等。受新型冠状病毒肺炎疫情影响,澳大利亚与全球经济都严重放缓,但对悉尼 10 余家中药房走访中得知,中草药销量是疫情之前的 2 倍以上,澳大利亚人追求健康、未病先防的主动意识明显加强。因此,推动我国中药产品在澳大利亚注册、扩大澳方市场对促进中药产品的国际化具有重要意义。但目前存在的主要问题是中药企业对开拓海外市场的经

验不足、途径不畅,投入亦远远不够。我国中药产品在澳大利亚及其他发达国家注册药物很少,尤其是注册药物。其原因可涉及政策、注册法规、技术要求、市场分析与开拓等多个方面。

中药产品在澳大利亚注册的对策:1)除去国际环境、国家政策这些会使中药企业产生足够动力的因素外,对澳大利亚中草药相关法规尤其是注册登记规程缺乏系统性研读,是国内中草药企业进入澳大利亚市场遇到的首问题。中医药企业、科研机构和政府相关部门,应重视对澳大利亚补充替代药品体系的研究,主动和 TGA 沟通并充分获得他们的支持与协助。2)注册类别定位要准确。不同类别的中药产品对其所含成分和治疗的适应证均有不同的要求标准,如注册药品则可使用除毒药标准附表 4、8 或 9 中成分外的任何补充药物成分,其适应证为较高的风险等级,还同时涵盖中等风险和低风险的适应证,因此注册药物的安全性、质量和功效均需经过 TGA 上市前评估,但市场价值亦最高。3)加强中药生产技术及质量控制。进入澳大利亚的药品生产企业必须取得 TGA 认可的 GMP 证书,同时要求药材的生产质量管理要有良好的 GMP、以及药物临床试验质量管理规范(GCP)和药物非临床研究质量管理规范(GLP)等国际标准。中药企业对中药材种植管理、炮制与提取、质量检测、药理药效毒理评价、GCP/GLP 标准、ISO20000 认证等,从剂型、药理、毒理、有效成分等都要建立与澳大利亚法律规

表 1 中草药列入 ARTG 途径的监管要求

途径	成分	适应证	应用	证据	说明	上市后合规性抽查
AUSTL	只能从 TGA 发布允许的配料表中原料。成分不得包含在毒物标准一览表中成分	从允许的适应证列表中提取出的低级风险适应证	满足所有立法要求的自我认证	药品申请商提供自认证的证据	表述和展示中产品不能标注产品已由 TGA 评估	会随机或有针对性地选择产品进行审查,以确认申请商的自认证是属实的,包括审查支持索赔的证据
AUSTL(A)	只能从允许的配料表中提取。成分不得包含在毒物标准一览表中	主要是中级和低级风险的适应证,可超过允许显示列表,但不是高级适应证	质量和安全性由申请商自我认证, TGA 对疗效性上市前评估	须由 TGA 经过上市前评审的有效性证据	申请者能够在标签和其他宣传材料上表明标注产品的功效性已经过独立评估	会随机或有针对性地选择产品进行审查,以确认申请商的认证是否正确。有效性证据不会在上市后进行常规重新评估
AUSTR	许可成分表中的一种成分和或毒物标准附表 4、8 或 9 除外	评估上市药物途径的高级适应证,以及中、低级适应证	TGA 全面完整的上市前评估	安全性、质量和疗效必须由 TGA 在上市前进行评估	能够在标签和其他宣传材料上表明标注产品的安全性、质量和疗效性已经过独立评审	可有选择性地进行审核,如果药品存在安全性问题

注:均要求按照 GMP 标准制造,按模块 1 评估上市药品的行政管理信息。

范接轨的各项标准。4) 加强中药企业的市场开拓与维护意识。对于澳大利亚这种中药接受比较广泛的国家, 我国中药企业要有占领市场和维持市场秩序的意识与能力, 应深度参与澳大利亚政府对当地中医药行业全部法规标准的制定、修订和细节的实施维护, 积极、主动地与澳大利亚中医药管理局和当地中医中药协会合作。此外, 争取我国加强中医药出口的鼓励政策, 例如银行贷款、企业退税、政府补贴等, 促使中药企业及产品进入澳大利亚及国际中医药市场。

通过上述分析, 应当认识到澳大利亚新药注册制度经过多年的发展已经比较完善, 中草药产品的注册管理值得深入了解和借鉴, 其对于开拓我国中药企业的海外市场、提高中草药的技术研发能力、扩大中医药的影响力都有深远的意义。

参考文献

- [1] Therapeutic Goods Administration. Complementary medicines [EB/OL]. (2020-05-30) [2021-04-19]. <https://www.tga.gov.au/publication/australian-regulatory-guidelines-listed-medicines-and-registered-complementary-medicines>.
- [2] United Nation. Commodity trade statistics database[EB/OL]. (2019-11-30)[2020-04-19]. <https://www.comtrade.un.org>.
- [3] Australia Chinese Medicine Board. Report registrant data December 2019 [EB/OL]. (2020-01-30) [2020-04-19]. <https://www.chinesemedicineboard.gov.au>.
- [4] MACLENNAN A H, MYERS S P, TAYLOR A W. The continuing use of complementary and alternative medicine in South Australia: Costs and beliefs in 2004[J]. *Med J Aust*, 2006, 184(1):27-31.
- [5] MORGAN TK, WILLIAMSON M, PIROTTA M, et al. A national census of medicines use: A 24-hour snapshot of Australians aged 50 years and older[J]. *Med J Aust*, 2012, 196(1):50-53.
- [6] OH B, BUTOW P, MULLAN B, et al. The use and perceived benefits resulting from the use of complementary and alternative medicine by cancer patients in Australia [J]. *Asia-Pac J Clin Oncol*, 2010, 6(4):342-349.
- [7] Therapeutic Goods Administration. Complementary medicines [EB/OL]. (2018-08-30) [2020-04-19]. <https://www.tga.gov.au/complementary-medicines>.
- [8] Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S 2019 [EB/OL]. (2019-12-20) [2020-04-19]. <https://picscheme.org/en>.
- [9] 郑永侠, 杜婧等. 国际药品检查组织(PIC/S)申请加入程序及对我国的启示[J]. *中国医药工业杂志*, 2019, 50(9):1059-1064.
- [10] 任建勋, 刘建勋. 澳大利亚登记(列册)药物申请和评估流程及对中药新药研究的启示[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(21):4265-4267.
- [11] Therapeutic Goods Administration. ARGCM [EB/OL]. (2018-08-30) [2020-04-19]. <https://www.tga.gov.au/publication/australian-regulatory-guidelines-complementary-medicines-argcm>.
- [12] Therapeutic Goods Administration. ALMEG [EB/OL]. (2019-11-30) [2020-04-19]. <https://www.tga.gov.au/publication/assessed-listed-medicines-evidence-guidelines>.

(收稿日期: 2020-04-20 编辑: 戴玮)