

浅析日本对中药的注册申报及质量要求

Analysis on the Requirements of Registration and Quality for Herbal Medicine of Japan

文/深圳市标准技术研究院 童生华

摘要

本文主要介绍了日本对中药（汉方药）的注册申报要求及质量控制要求。

关键词

中药；汉方药；注册；质量控制；农药残留；重金属

Abstract

The article mainly introduces the requirements of registration and quality control for Herbal medicine (KAMPO medicine) of Japan.

Key words

Herbal Medicine; KAMPO Medicine; Registration; Pesticide Residues; Heavy Metal

1. 中药出口日本的概况

日本是我国中药在亚洲出口的最大市场。2011年我国对日本中药贸易总额为4.2亿美元，同比增长27%。其中，对日出口额为3.89亿美元，同比增长26%。日本也是我国中药材出口最重要的市场。2011年，我国对日本共出口中药材2.1万吨，占出口总量的10.4%，对日出口额为1.8亿美元，占出口总额的23.7%。

2012年1~7月我国对日本的中药贸易总额为2.94亿美元，同比增长30%。其中，出口额为2.72亿美元，同比增长30%。出口较多的为提取物和中药材饮片。同期，我国对日本中药出口企业共有348家。其中，民营企业195家，出口额为1.03亿美元，同比增长67%，占对日本中药总出口额的37.6%。目前，我国对日本中药出口的主要省市为吉林、广东、上海、北京和浙江。

就出口现状而言，中国出口至日本的中成药大多数没有被列入医疗用药品，只能作为一般用药品由患者自费购买，因而极大影响了中成药在日本市场上的销售。同时，中成药多是由动植物产品加工而成，其进口还受到日本一些检验检疫措施的影响。此外，许多在中国属于保健食品的产品因其产品介绍中含有治疗或预防功能的内容，往往在销往日本时被日本定义为药品，必须接受日本关于药品进口和销售管理制度的严格限制。因此，我国中成药产品进入日本面临诸多困难。

而与中成药出口日本受限不同的是，我国一直都是日本最主要的中药材供应商。日本多是从我国进口药材，在国内加工成制剂后再出口到我国，是我国“洋中药”的主要来源地。近年来，药材市场发生了一些变化，日资企业来华设厂或合资办厂的现象多了起来。为了保证汉方药的质量，日资企业开始从药材基地抓起，并



建立了多个植物提取物企业，直接在药材基地进行有效成分的提取工作。

2. 汉方药的定义

中药在日本称为汉方药。汉方药是指为了汉方医学的治疗，按一定规则组合的汉药（指作为汉方医学的治疗材料使用的生药），且基于汉方医学理论，被用于药物疗法的处方剂。其中，生药是指从天然取得的草根树皮等，为了供药用，而进行了一定形式的处理。汉方药的组成成分全是生药。汉方药的处方自身作为医药品是独立的，因而，没有根据的、自己变更的处方不能视为汉方药。在多年的汉方理论指导及应用下，汉方药在发展过程中逐渐形成了其自有体系，并在日本整个医药体系当中扮演着较为特殊的角色。

汉方药与中药是同源异流，同根异枝，既有相同之处也有不同之处。他们都是自然产物，主要原料均来源于天然植物，并以传统医药理论为基础，传统用药理论为依据，大部分药方源于古方，按古方配方配制。但汉方药也不等同于中药，他们在基源或药用部位、植物资源种类与品质、用药剂量、制药企业的科研水平、药物生产及质量、药品流通、知识产权保护应用等方面存在差异。



3. 监管机构

日本负责中药注册审批及监管的机构主要是厚生劳动省和医药局。

厚生劳动省（Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW）是日本的药事主管行政部门，2001年1月1日由原厚生省和劳动省整合而成。厚生劳动省是日本负责医疗卫生和社会保障的主要部门，旗下设有11个局和7个部门，11个局主要负责日本的国民健康、医疗保险、医疗服务提供、药品和食品安全、社会保险和社会保障、劳动就业、弱势群体社会救助等职责。在卫生领域，7个部门涵盖了卫生部、食品药品监管局、国家发展改革委的医疗服务和药品价格管理、劳动社保部的医疗保险、民政部的医疗救助、国家质检总局

的国境卫生检疫等部门的相关职能。

医药局是制定药品注册审查制度与处理临床研究、注册审查、上市药品安全性事务的机构。其下设总务科、审查管理科、安全对策科、监督指导-麻醉药对策科和血液对策科。其中审查管理科负责生产药品及销售进口药品的许可事务；办理生产和进口药品的注册事务；组织对药品和医疗用具进行再审查、再评价；日本药局方药品标准的制定等。

除了政府机构，日本还有很多社会团体从事汉方药的研究、标准制定等工作。如日本汉方生药制剂协会、日本汉方协会、日本汉方临床医会、日本生药学会等等。

4. 日本对中药的注册申报要求

中医药在亚洲各国被接受的程度最高，中医药相关政策法规也比较完善，很多亚洲国家对传统医药进行了立法。即使尚未对中医药进行立法的国家，其在民众中也有较好的认可度。

日本是中国以外的生产中药最大的国家，也是较早涉足中医药研究且技术比较领先的国家。日本从70年代末开始投入巨资对中药进行研究，并且政府明确将中药纳入医疗保险范畴，大大促进了中药产业的发展。中药以药品形式在日本销售已有五十多年的历史，早期多以补益药为主，注册申报手续也比较简单。自1976年日本将部分汉方制剂纳入医疗保险及公布210种药局处方之后，汉方制剂在日本有了很大的发展，随之的注册申报要求也更加严格。

日本厚生劳动省按照美国食品药品监督管理局的管理模式，以西药的管理方式和研究方法对汉方药进行管理，使得汉方药管理难度增大。同时，日本针对汉方药的特点制定了相关法规，如《关于如何对待医疗用汉方浸膏制剂的问题》、《医疗用汉方制剂管理的通知》、《汉方浸膏制剂的生产管理和质量管理的自定技术标准》、《日本药局方外生药规格》等。厚生劳动省把《日本药典》中收录的汉方药及汉方制剂210种、生药140种列为医疗用药在全国通行。

根据日本《药事法》，可将获得认可的药品分为“医疗用汉方制剂”和“一般用生药制剂”两类。其注册也分为医疗用汉方制剂注册和一般用汉方生药制剂注册。医疗用汉方制剂主要是指所用生药作用较强、不便于患者直接使用、需由医师监督指导的制剂，相当于我国的中药处方药；而一般用汉方生药制

剂主要经长期临床试用，认为安全、有效，所使用的生药作用相对缓和的制剂，相当于我国的中药非处方药。一般用药品所占市场份额约为10%，此类药品在普通药店有售，医院一般不经销。这类药品消费者可以自由购买，但购药费用不在医疗保险承担范围内。医疗用药品为只能在医院销售的处方药，购药费用在

表1 一般用汉方制剂申报资料

申请区分	含有新有效成分的医药品	含有新一般用成分的医药品	含有已批准的一般用医药品有效成分的医药品：含有新配方成分的医药品、属于该药效群的已批准一般用医药品功能主治或用法用量不同的医药品、属于该药效群的已批准一般用医药品有效成分组合不同的医药品	其他医药品	
起源或发现的经纬以及在国外使用状况等资料	起源或发现的经纬	○	○	○	×
	在国外使用状况	○	○	○	×
	特性及和其他医药品的比较研究等	○	○	○	○
制造方法、规格以及试验方法等资料	构造决定及物理化学性质等	○	×	×	×
	制造方法	○	×	×	×
	规格及试验方法	○	○	○	○
安全性资料	长期保存试验	○	△	△	△
	苛酷试验	○	×	×	×
	加速试验	○	△	△	△
药理作用资料	功能证明试验	○	×	×	×
	安全性药理	○	×	×	×
	其他药理	△	×	×	×
吸收、分布、代谢、排泄资料	吸收	○	△	△	△
	分布	○	×	×	×
	代谢	○	×	×	×
	排泄	○	×	×	×
	生物同等性	×	×	×	×
	其他药物动态	△	×	×	×
急性毒性、亚急性毒性、慢性毒性、致畸等资料	单词投药毒性	△	△	△	△
	反复投药毒性	○	△	△	△
	遗传毒性	○	×	×	×
	癌原性	△	×	×	×
	生殖毒性	△	×	×	×
	局部刺激性	△	△	△	×
其他毒性	其他毒性	△	△	×	×
	其他毒性	△	△	×	×
临床试验结果	临床试验结果	○	○	○	×

医疗保险承担范围内，市场份额达90%。

4.1 注册依据

医疗用汉方制剂要根据2005年3月31日付药食发第0331009号《关于医药品批准申请时应该注意的事项》和1980年6月25日付药审第804号《关于医疗用汉方制剂的处理》注册。另外，申请时还应参考1985年5月31日付药审第120号《和标准汤剂的比较试验资料》。从申请处方时提交的文献等来看，已经有充分的使用经验，但作为新医疗配合剂，还必须提交显示配合该有效成分根据的资料。关于汉方制剂，可以用古书籍引用作为该处方组合的根据；一般用汉方制剂，申请210处方的汉方药时，按照2005年3月31日付药食发0331015号通知别表2-(2)之(4)的要求提交资料，在与专门委员商讨后进行审查；210处方以外的申请，按同表之(3)的要求提交资料。



4.2 生产销售批准申请书

生产销售批准申请书中包括一般名称栏、销售名称栏、成分和分量或者本质栏、制造方法栏、用法用量栏、功能主治栏、贮藏方法和有效期栏、规格和试验方法栏、备注栏，以及生产销售品种的生产场所名称、住址、许可/认定区分等内容。

为了申报品种顺利审批，各栏内容必须严格按照要求填写。特别需要注意的是销售名称栏，该栏一般为处方名加上剂型名，不能是分类名称、强调特定功能主治的名称、夸大功能主治等的名称；成分和分量在本质栏要记载1日投与量，记载浸膏处方量要先列出浸膏的质量，然后列举制备该浸膏所需的原料生药名称以及质量，在浸膏的别指规格中，要设定包括制法、含量规格、性状、确认试验、纯度试验、干燥减量、灰分、酸不溶性灰分、浸膏含量、定量方法等项目。

一般用汉方制剂申请书填写参考《一般用汉方处方指南》、《日本药局方外生药规格》给出的210处方，原则上不含有毒、剧毒药；用法以及用量栏记载一日用量；功能主治栏原则上记载一切症状，并记载适应症，参照《一般用汉方处方指南》所记载内容；制造方法栏原则上全生药混合提取浸膏，提取溶剂为水

或30%以下的乙醇，特殊溶剂、特殊工艺生产时，需提交试验资料；规格以及试验方法栏依据浸膏的别指规格设定，追加制剂规格，并考虑添加剂的影响；备注栏记载包装单位和申请处方的出处等。

4.3 申报资料

(1) 医疗用汉方制剂申报资料

包括5部分资料（按照CTD模块）：

A. 申请书等行政情报以及提交文件的情报：申请资料目录、生产销售批准申请书、证明文件（负责批准申请资料收集、制作业务的负责人的陈述书，GLP和GCP资料，共同开发合同等）、知识产权状况、起源或发现的经过以及开发的经过、在国外使用状况、同品种同效果品种一览表、提交文件方案、关于一般名称文件、毒剧药等指定审查资料的总结、生产销售后调查基本计划案、提交资料一览表及其他资料。

B. 资料概要：目录、序言、关于品种质量的概括资料、关于非临床概括评价资料、关于临床的概括评价资料、临床试验概要以及概要表（药理、药物动态、毒性）、临床概要（生物药剂学试验以及分析法、临床药理试验、临床有效性、临床安全性、参考文献、各个试验总结）。

C. 关于品种质量的文件：资料目录、数据或报告

表2 残留农药含量限制
(日本汉方医药制造商协会制定)

化学分类	农药名称	最高残留限量 (ppm)
有机氯类化合物	BHCs	0.2
	DDTs	0.2
有机磷类化合物	对硫磷	0.5
	甲基对硫磷	0.2
	甲噻硫磷	0.2
	马拉硫磷	1.0
合成除虫菊酯	氰戊菊酯	1.5
	氯氰菊酯	1.0

**表3 天然药材中残留农药含量限制
(日本药典)**

化学分类	农药名称	最高残留限量 (ppm)
有机氯类化合物	BHCs	0.2
	DDTs	0.2

表4 农药含量的检测限制与定量限制

化学分类	农药名称	检测限制 (ppm)	定量限制 (ppm)
有机氯类化合物	α BHC	<0.0001	<0.0001
	β BHC	<0.0001	<0.0001
	γ BHC	<0.0001	<0.0001
	δ BHC	<0.0001	<0.0001
	o,p' -DDT	<0.0001	<0.0001
	p,p' -DDT	<0.0001	<0.0001
	p,p' -DDD	<0.0001	<0.0001
	p,p' -DDE	<0.0001	<0.0001
有机磷类化合物	对硫磷	0.0019	0.0063
	甲基对硫磷	0.0021	0.0070
	甲噻硫磷	0.0039	0.0013
	马拉硫磷	0.0025	0.0083
合成除虫菊酯	氰戊菊酯	0.0060	0.0200
	氯氰菊酯	0.0110	0.0370

告书、参考文献。

D. 非临床试验报告书：资料目录、试验报告书、参考文献。

E. 临床试验报告书：资料目录、临床试验一览表、临床试验报告书、参考文献。

(2) 一般用汉方制剂申报资料

一般用汉方制剂申报资料见表1。其中○表示必须提交，△表示必要时提交，×表示不需提交。

5. 日本对汉方药的质量控制

日本对进口中药的质量要求非常严格。如对于进口中药饮片(生药)大多进行以下项目的试验：①对外观性状纯度按生药规格通则进行鉴别；②化验检查项目有灰分、酸不溶灰分、水分、含菌量等；③浸膏量的测定，如水浸膏、醇浸膏、醚浸膏等；④精油含

量测定。

对于中成药的质量要求及主要检查项目有：①外在质量如色泽、颗粒大小是否均匀、有无霉变及沉淀等；②重量偏差；③崩解时限；④灰分、酸不溶成分；⑤重金属、砷盐及其它有机毒性成分；⑥干燥失重；⑦浸出物含量；⑧显微鉴定指标，如主要组成成分不全或超出等；⑨有效成分含量，含菌量。以上检查结果如与日本制定的标准对比，不符合者即判定为不合格。不合格退货，会造成国际市场上不良影响。

近年来，国际上十分关注中药中重金属、农药残留及黄曲霉素的含量问题，对进口中药均有明确规定。日本相关机构对汉方药及天然药材中的重金属及残留农药方面的管制相当细致，对实验方法、标准溶液配制、分析方法步骤、装置及测定条件等方面制定了严格的操作细则。日本要求中药中重金属铅(Pb)的限量为：≤20 ppm，砷化合物(As₂O₃)的限量为：≤2 ppm。

日本汉方生药制剂协会于2005年5月19日和20日分别发布《关于中药材残留农药的行业自检标准》、《中药材农药残留量测定法》、《关于中药制剂残留农药的行业自检标准》和《中药制剂农业残留量测定法》，并于2005年6月27日正式实施。4个行业标准将黄芪、远志、甘草、桂皮、细辛、山茱萸、苏叶、大

枣、陈皮、枇杷叶及牡丹皮11个中药材有机氯类农药残留量提高到总BHC为0.2 PPm、总DDT为0.2 ppm(见表2)。此标准与《日本药典》对天然药材中农残的限量要求一致(见表3)。同时，标准还将含有上述11个中药材和人参、红参及番泻叶共14个中药材品种的所有制剂的农药残留标准均进行了提高，并确定了相应的检测方法(具体标准限量见表4)。这4个行业标准在2006年4月修订的第15版日本药典中被正式收录为国家标准。

上述4个标准不仅涉及了14个中药材品种，同时将涉及所有含有上述14个中药材品种的制剂，共300多个品种中药(汉方药)。由于日本汉方生药制剂协会不仅是生产商的行业组织，同时也是经营我中药进口商的行业组织，该协会所制定的上述标准与办法将对我国中药出口产生长远影响，值得企业关注。T