

·药事管理·

本文引用:杨平,林丹,曲建博,宋菊,阳长明.韩国植物药注册监管情况的介绍和思考[J].湖南中医药大学学报,2019,39(10):1289-1292,封三.

韩国植物药注册监管情况的介绍和思考

杨平,林丹,曲建博,宋菊,阳长明*

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京100022)

〔摘要〕 本文对韩国植物药的法规与技术指南、注册分类、审批情况、监督管理及生产销售等进行介绍。韩国将植物药按照医学理论不同分为韩药和生药,对来自经典古籍处方的韩药产品可以减免临床试验,其重视对药材的标准化和规范化管理,用于汤剂的韩药材为许可管理。通过了解韩国植物药注册监管情况,提出应重视传统中药的研发特点和规律,重视人用经验,加强对药材及饮片的源头质量控制等。

〔关键词〕 韩国;植物药;注册监管;中药

〔中图分类号〕R951

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.10.026

Introduction and Reflection on Registration and Supervision of Herbal Medicines in Korea

YANG Ping, LIN Dan, QU Jianbo, SONG Ju, YANG Changming*

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

〔Abstract〕 This paper introduced regulations, technical guidelines, registration classification, approval, supervision, production and sales of herbal medicines in Korea. Herbal medicines in Korea are divided into Korean medicines and crude medicines according to different medical theories. Clinical trials of Korean medicinal products from classic and ancient prescriptions can be reduced. Korea attaches importance to standardized management of medicinal materials. Korean medicinal materials used in decoctions are under license management. By understanding the registration and supervision of Korean herbal medicines, it is proposed that we should pay more attention to the research and development characteristics and rules of traditional Chinese materia medica, as well as application experiences in human body, and enhance source quality control of medicinal materials and decoction pieces.

〔Keywords〕 Korea; herbal medicines; registration and supervision; Chinese materia medica

韩国是世界上为数不多仍然保留相对完整传统医学的国家之一,其传统医学称为韩医,传统药物称为韩药。韩国政府采用西方医学与韩医并存的政策,其植物药也根据医学理论不同分为韩药(한약)和生药(생약),类似于我国的中药和天然药物。韩国较为重视传统医学的发展和植物药的标准化及规范化工

作,其在韩药(生药)制剂及药材等的监督管理中的一些做法,值得研究和思考。本文通过介绍韩国植物药的法规与技术指南、注册分类、审批、监督管理及生产销售等方面的情况,以期为我国中药的注册监管提供借鉴。

〔收稿日期〕2019-09-03

〔作者简介〕杨平,女,博士,主要从事药品技术审评工作。

〔通讯作者〕* 阳长明,男,博士,主任药师,高级审评员,E-mail:yangchm@cde.org.cn。

1 韩国植物药的起源与发展

韩国的传统医学源于中国医学。早在公元前2世纪,中医药即传入朝鲜。大约在公元2世纪末,《内经》《伤寒论》等中医经典传入朝鲜,与当地传统医学结合并发展,逐渐形成了富有民族特色的朝鲜传统医学,称之为东医学^[1]。15世纪,《乡药集成方》《医方聚类》和《东医宝鉴》三部医学典籍的编纂完成,标志着朝鲜医学已经形成完整的民族医学体系^[2]。

19世纪末,西方医学传入朝鲜,朝鲜政府采取东、西医并存的政策。1951年韩国政府颁布医药法令,规定东医和西医在韩国地位相同,享受同等待遇,因而,近数十年东医学在韩国得以稳步发展。东医学在韩国又按日本国的习惯称为“汉医”或“汉方医”“东洋医学”^[1]。1969年韩国卫生部233号通知规定11种古代经典文献的处方可由药厂生产,无需进行临床或药理、毒理学试验^[3]。1986年韩国政府修改《国民医疗法》,规定将“东医”“汉医”统一称为“韩医”^[2]。1995年,韩国颁布并实施了专门针对韩药材的管理法规《韩药材供应与分配条例》,将韩药材视为韩药产品进行监管,韩药材的销售要满足药品的要求^[4]。2003年,韩国国会通过第6965号《韩国韩医药发展法案》,其核心内容是“国家支持和支援发展韩医药”,促进韩医学的普及化、现代化和国际化^[5]。2005年12月,韩国成立了“韩医药发展审议委员会”,并颁布了发展韩医药的综合战略计划《韩医药发展第一个五年综合计划》,旨在通过韩医药的科学化、产业化与国际化,提高国家竞争力^[6]。2007年,韩国建立了覆盖韩药的上市后监管系统。2010年,通过了《医疗服务法》的修订,允许西医和传统医学之间的联合,传统医学被全民健康保险覆盖^[4]。

2 韩国植物药的注册监管

2.1 法规、标准与技术指南

韩国制定了较为全面的植物药法规、标准和技术指南。相关的法规文件主要有《药事法》《韩国韩医药发展法案》《韩药(生药)制剂等的审批和通知条

例》《天然新药研究开发促进法》《韩医药教育法》《地方天然医药和韩医药振兴计划》等。药品标准方面主要有《韩国药典》(Korean Pharmacopoeia, KP)和《韩国草药典》(Korean Herbal Pharmacopoeia, KHP)。相关技术指南主要有《生药(韩药)临床试验的一般考虑指南》《临床生药(韩药)制剂质量评价指南》《韩药(生药)制剂CTD指南》《韩药材GMP评价指南》《生药质量管理指南》《韩药(生药)制剂非临床试验指南》《韩药(生药)提取物质量管理指南》《韩药(生药)制剂成分研究指南》等。

2.2 注册分类

韩国植物药根据医学理论基础不同分为:韩药和生药。韩药基于传统的韩医理论制造,包括韩药材(一般经过简单加工,如水洗、干燥切片等)、汤剂(供韩医院使用)和韩药成品;生药则基于现代西医理论,包括原料(原药材、药用部位)、提取物和生药成品。

韩国食品药品安全部(Ministry of Food and Drug Safety, MFDS)负责制定韩药政策与韩药上市后监管;韩国国家食品药品安全评价研究院(National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, NIFDS)负责食品和药品的审评工作。根据《韩药(生药)制剂等的审批和通知条例》(2015年9月修订,英文版本)^[7],韩药(生药)的注册分为四大类:I新药,需要全套的研究数据,包括综述、质量、稳定性、毒理、药理、临床等研究资料;II需要提交数据的药物,包含改变处方、组成、规格、剂量、剂型、给药途径等的药物。根据不同情况,除质量、稳定性等研究数据,还需要提交或不需提交药理、毒理和临床试验资料;III《顺势疗法药典》所列原料药,仅需提供原料药的质量资料和综述资料;IV其他,包括仿制药、韩药书中处方、记载在韩药书中的原料(不在KP和KHP中)等,仅需提交质量资料和综述研究资料。

2.3 审批情况及上市品种信息

根据MFDS官方网站药品信息(截至2019年8月24日)^[8],韩药(生药)共有6221个文号,其中有

效文号 5 451 个(含非处方药 4 802 个,注射剂 44 个)。韩药材共有 28 542 个文号,原料共有 1 378 个文号。

韩国 2017 年药品批准报告^[9]中显示 2014 年~2017 年韩国批准韩药(生药)的数目分别为 24、27、31、44 个。2017 年批准的 44 个品种中,需提交数据药物 2 个,仿制药 11 个,韩药书处方药物 18 个,原料 4 个,韩药材 9 个。按照韩国植物药注册分类,除了 2 个属于“II 需要提交数据的药物”外,其余均属于“IV 其他”。2017 年批准/通知植物药的数量占韩国所有批准/通知药物的 3.9%。2010 年~2017 年韩国共批准韩药(生药)新药 3 个,其中 2010 年批准进口新药 2 个(进口国:欧盟),2013 年批准进口新药 1 个(进口国:瑞士),2014 年至今无植物药新药批准。

2.4 监督和管理

韩国重视韩药及相关产业,逐步将韩药纳入药品监管体系,传统的韩药产品在 1980 年前已经纳入,1980 年后将单味草药浸膏粉纳入,2000 年后将韩药原料纳入监管,2013 年纳入 GMP 管理。汤剂作为韩医院制剂,目前不受药品事务控制。韩药原料即韩药材(相当我国的饮片)提供给韩医院制作汤剂,受药品监管,但与成品药不同。韩国政府非常注重保护本国医药品市场。对进口药材原料质量检验极其严格,对中药进口管理是建立在现代医学管理之上的,因此中成药入韩相当困难。

韩国对药材的管理和质量检验比较严格。主要体现在:(1)药材使用品种注重基原,一名一药,重视产地,药材栽培严格按照 GAP 管理;(2)韩药材的加工(相当我国的饮片)为许可申报,实施 GMP 管理,获得 GMP 认证的韩药材企业 152 家(截至 2016 年底);(3)药材安全性标准要求高,2004 年韩国公布了《药材(生药)中的重金属、农药残留的标准(草案)》,2007 年发布了“关于草药中重金属的规范和测试方法”修正提案及“关于草药中二氧化硫残留物的规范和测试方法”的修正提案。2008 年正式实施新的中药材霉菌 B1 标准。2011 年韩国食药局发布

2011-27 号公告,对韩国“生药等残留污染物标准”再次进行修订。该标准制定的限量标准约 3 000 余条,覆盖了 500 余种药材及其制剂^[10]。

(4)药材质量检测要求较高,韩国《进口医药品等管理规定》中“进口中药材检验方法”规定对进口中药材实施三类检验:①感官检验,通过感官检验药材的性状、杂质、包装等是否符合标准;②精密检验,通关后实施,检验项目从 1998 年起增至 200 多种,使我国向韩出口中药材的难度加大;③有害物质检验,范围包括所有进口中药材,检验项目包括重金属、农药残留量、真菌毒素、微生物等^[11]。其国内种植的药材要先经过农产品检验,再进入品质检验后方可流通。

2.5 生产、进出口及使用

目前,韩国韩药(生药)产品的生产企业约 206 家,以生产颗粒剂、片剂、液体剂、传统方剂为主,还涉及化妆品、保健食品等。韩国进口的药材主要是本地未产或产量不能满足需求的品种,大部分药材原材料从中国和其他国家进口,同时也从中国进口少量的中成药。在药材出口方面,韩国采取以拳头产品出口,以名牌高价取胜,着重包装和宣传的战略。例如,高丽参需在指定的区域内种植,并有专门的技术指导,统一收购加工,由国家专营专卖,国际市场上价格约为中国人参的 9 倍^[12]。

根据 MFDS 的统计^[13],2017 年韩药材生产企业共计 124 家,产品数量 455 个,产值 162 304 百万韩币,约合人民币 9.5 亿,不到化学药品产值的 1%。其中有 9 694 千美元出口他国,仅占国内韩药材产值的 7%左右。韩药材大部分来自进口,2017 年约有 1.3 亿美元韩药材为进口,约占韩药材国内产值的 88%,前三个进口国及进口额分别为中国(0.5 亿美元,约占进口总额的 42%)、俄罗斯(0.3 亿美元)和新西兰(0.2 亿美元)。韩药材种植品种比较单一,2017 年韩国产值前 10 韩药材总计 80 209 百万韩币,占韩国韩药材产值的 49%。鹿茸饮片排名第 1,高丽参排名第 4。

韩药在韩国受到普遍信任,近十几年来,韩医发

展较快。在韩国,2001年使用传统医学的人数占总人口的69%,2008年上升到86%。在韩国既有西医院,又有韩医医院,二者互不兼容。西医师不能开中药,韩医师也不能用西药及西医诊疗手段。2010年,《医疗服务法》的修订,允许西医和传统医学之间的联合,传统医学被全民健康保险覆盖。目前针灸、艾灸、拔罐、68种单方制剂、56个处方制剂和3种物理疗法都已被由政府提供的全民健康保险覆盖。由商业保险公司提供的传统/替代医药(traditional medicine/complementary and alternative medicine, TM/CAM)保险完全覆盖韩医^[4]。

3 对我国中药注册监管的启示

3.1 重视人用经验在中药注册审批中的作用

韩国将韩药和现代植物药分开管理,对于传统韩药等采用简化注册程序,无需提供临床试验或药理、毒理学数据。而对于其他植物药新药,一般需要提供完整的临床和非临床试验数据。我国经典名方制剂,虽有基于人用经验的考虑,可减免临床试验,但尚未见有品种申报和上市。其他类中药新药注册要求经过规范的临床前和临床试验研究,获得临床有效性和安全性数据,缺乏对人用经验有无的明确要求和评估。从保证中药新药上市后安全、有效性来说,其要求无疑是相对科学合理的。特别是随着科学技术、社会发展的进步,对于药品安全性、有效性的要求越来越高,有必要对药品进行研究以满足对于药品安全性、有效性的了解。但对于来源于真实世界研究(real world research, RWR)、具有丰富可靠的临床应用经验的中药新药来说,其高品质的人用经验应该得到充分的重视,以促进这些安全有效方剂更快上市从而惠及更多患者。这既是根据中药复方制剂源于临床-证于实验-回归临床的研发路径,考虑到其安全性和有效性已有一定保证的实际情况,也是根据目前研究现状,提出的传承创新的研究思路、审评策略。从评价角度来说,既要重视人用经验在评价中的作用,但也要考虑到人用经验来源的不同、质量的优劣以及可用于评价的权重等

情况。建议根据不同申报情况,如来源于临床的中药复方制剂和经过纯化的制剂(如有效部位、有效成分制剂),以及有无临床应用经验、临床数据质量的优劣等,提出不同技术要求,促进中药传承创新。

3.2 强化药材/饮片源头质量控制

韩国重视对药材质量的标准化和规范化管理,重视对药材的品质评价以及农药、重金属等有害物质的检测。我国药材/饮片种类数量繁多,种植养殖及生产过程环节较多,供应链长且复杂,尚难以纳入有效管理,药材/饮片质量问题较为突出。建议加快对药材/饮片全过程质量控制及可追溯管理体系的建设,重视药材的生态化、规范化种植养殖,重视对药材的产地、品种、生长年限、外观性状的品质评价,加强对药材/饮片质量标准的完善,建立满足不同用药需求的质量评价标准。应加强对药材/饮片生产、加工、贮藏等环节中农药、兽药、重金属及有害元素、真菌毒素等污染物的防控和监测。结合实际生产过程和研究结果建立相应的安全性检测指标。

3.3 加强对传统中医药的传承与发展

韩国比较重视传统医药,善于保护和发扬传统医药文化,除了建立韩医院和研究机构外,还建立了较多韩医药相关的博物馆,采取了较多宣传和保护措施。我国作为中医药的发源地,更应尊重、挖掘、发展、宣教和利用好中医药自身的发展规律和优势,增加民族自信心和民众信任感,研制安全有效的高质量中药。韩国最好的韩药材和韩药产品是在国内使用,韩国民众更信任本土产品而不是进口产品。我国在发展中药国际化的同时,更重要的是做好国内市场,全球中药消费的最大市场是国内,树立国内中药品牌意识,将最好的中药留在国内,让国内人民可以放心和信任中药产品,保证人民群众的身体健健康,才能更好地发展中医药事业。

4 结语

韩国的传统医药与我国传统中药具有相似之处,了解韩国植物药的注册监管情况,对我国中药注册管理具有一定的借鉴意义。作者认为可借鉴韩国

传统药注册管理要求,进一步重视人用经验在中药注册审评中的权重,根据其有无临床应用经验、临床数据质量的优劣等,提出不同技术要求;加强对药材及饮片的源头质量控制;加强对传统中医药文化的传承与发展。同时,应注意韩国在植物药(含传统药)的应用、产业发展现状和规模均与我国存在较大差距,在借鉴韩国等国外植物药、传统药注册管理经验时,更重要的是要结合我国实际情况,制定符合中药特点的注册管理制度和技术评价要求。

参考文献

- [1] 王尚勇,孔丹妹.中医药在各国和地区的现状(上)[J].亚太传统医药,2006(8):7-8.
- [2] 赵进喜,肖永华,朱立,等.浅谈韩医教育及韩医医院[J].国际中医中药杂志,2015,37(1):8-11.
- [3] 吴伯平.韩国草药及其制剂的现状和法规[J].中国中医药信息杂志,1994,1(2):12-15.
- [4] 苏芮,陈岩,孙鹏,等.西太平洋地区 TC249 的 4 个 P 成员国传统医药立法现状[J].中国中医药信息杂志,2014,21(11):4-7.
- [5] 徐俊,李强.韩医药发展法案[J].国际中医中药杂志,2006,28(5):259-260.
- [6] 徐俊,李强.韩医药发展第一个五年综合计划[J].国际中医中药杂志,2006,28(6):323-324.
- [7] Ministry of Food and Drug Safety, Regulation on Approval and Notification of Herbal (crude) Medicinal Preparations, Etc.[EB/OL]. (2015-09-21). https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_27/view.do?seq=70932&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=2.
- [8] 식품의약품안전처, 의약품등정보검색 [DB/OL]. (2019-08-24)<https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug>.
- [9] Ministry of Food and Drug Safety, 2017 Drug Approval Report [DB/OL]. (2018-05). <https://www.mfds.go.kr/docviewer/skin/doc.html?fn=3bf81e0f3d384ddb01a9083f40e943df&rs=/docviewer/result/data0013/328131/201908>.
- [10] 代汉慧,陈冬东,彭涛,等.韩国中药材管理概况[J].中医药管理杂志,2013,21(1):8-9.
- [11] 肖诗鹰.中药在韩国[J].中国现代中药,2001,3(9):46-47.
- [12] 于志斌,罗扬,刘张林.中国人参产业的尴尬局面谁之过[J].中国现代中药,2010,12(10):45-46.
- [13] Ministry of Food and Drug Safety, 2018 Food & Drug Statistical Yearbook [DB/OL]. (2018-12-21). <https://www.mfds.go.kr/docviewer/skin/doc.html?fn=20190315023430612.pdf&rs=/docviewer/result/stat0016/30714/1/201908>.

(本文编辑 杨 琰)