

[中药监管科学]

浅析日本天然药物监管体系

关宏峰¹, 吴斌^{2#}, 陈桂良^{2*}

(1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076; 2. 上海药品审评核查中心, 上海 201210)

摘要: 先前有关日本天然药物监管的研究主要集中在汉方药方面, 对日本汉方药的研究能为我国经典名方的研制和法规要求提供良好的参考和借鉴。本文旨在以天然药物这个更大的范畴作为研究对象, 从审评审批、生产监管、质量监管、上市后安全性监管等更高的维度研究其在日本的监管, 探索日本在天然药物监管方面的特点, 以期为我国中药的发展提供参考和借鉴。本文明确日本天然药物的组成、分类及基本概念; 简述药品法规监管层级; 概括天然药物的审评审批情况, 详细介绍非处方药的审评审批, 包括上市/生产许可的申请条件、申请程序、审评时限、申请类别、注册资料要求等; 此外, 还阐述了生产监管和质量标准监管的相关的历史和现状; 介绍上市后安全性监管的相关举措和成效。

关键词: 日本; 天然药物; 监管体系

中图分类号: R288

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)12-4240-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.057

天然药物是日本药品的组成部分, 它与西药具有统一的监管体系, 同样收载于《日本药局方》, 同样分为医疗用药物(处方药)和一般用药物(非处方药, OTC), 其处方药也涵盖在国民健康保险中, 被89%的西医医师使用。根据药事工业生产动态统计年报的数据, 2021年日本药品总产值91 801.8亿日元, 其中天然药物为2 086.4亿日元, 占药品总产值的2.3%, 日本天然药物中以汉方制剂为主, 占天然药物制剂总产值的90.9%。医疗用天然药物制剂产值占天然药物制剂总产值的75%, 一般用天然药物制剂占25%^[1]。

本文对日本天然药物的基本概念及其所包含的内容进行阐述, 并对日本药品法规监管体系进行介绍, 从天然药物这个更大的范畴及其监管所涉及到的各个方面进行研究, 从而识别日本在天然药物监管方面的特点, 以期为我国中药的发展提供参考和借鉴。

1 日本天然药物组成、分类和基本概念

日本天然药物可分为传统植物药制剂(汉方药)和生药制剂(非汉方生药制剂、西方传统植物药)。汉方药来源于中国古代, 基于汉方理论按生药比例组方, 其中间制剂(稠膏或干膏等)属于多种生药的混合物; 生药制剂中的非汉方药生药制剂是指按照日本民间的组方原则配制, 由一种或多种生药组成^[2]; 生药制剂中的西方传统植物药一般指单味生药制剂。生药制剂由至少一种生药中间制剂

(提取物、酊剂、流浸膏等)、切断生药或粉末生药组成。天然药物制剂的剂型一般包括颗粒、粉末、丸剂、片剂、胶囊、口服溶液剂、茶剂等口服给药途径的制剂, 偶有外用制剂, 如软膏、直肠用栓剂、贴片剂等。

上述制剂都由日本生药组成, 根据《日本药局方》, 日本生药包括植物、动物、矿物, 以及植物和动物的全形生药或药用部位的细胞内容物、分泌物或提取物, 可生用或简单加工用于疾病治疗^[3]。生药的规格包括全形生药、切断生药和粉末生药。日本所用生药中约有77%来自中国, 10.7%来自日本民间, 12.3%来自欧洲及周边地区。

2 日本药品法规监管体系

日本药品监管体系具有不同的层级, 包含了法律、法规、行政文书, 法律、法规包括条约、宪法、法律、政令(施行令)、省令(实施规则)等, 行政文书包括通达、告示、指针、指南、通知、事务联络、内规等^[4]。不同级别的文件由不同层级的机构或官员批准通过(图1)。法律、法规规定了保健卫生体系中重要的医药品及其判断标准, 行政文件主要是为了彻底落实法规的制定宗旨, 而由主管行政机关下达的相关注意事项和要求。

3 天然药物的审评审批

在审评审批方面, 日本《药机法》未区分化学合成药物与天然药物, 两者基于统一的批准体系, 均需要具有药品上市许可证、生产许可证等才能从事药品上市、生产、

收稿日期: 2024-02-20

基金项目: 中国药品监督管理局研究会课题(2023-Y-Y-007)

作者简介: 关宏峰(1982—), 女, 硕士, 主管药师, 审评员, 从事中药新药的药学评价研究。E-mail: guanhf@cde.org.cn

#共同第一作者: 吴斌(1976—), 男, 博士, 正高级工程师, 主审审评员、高级检查员, 从事药品审评及监管。E-mail: yswubin@yjj.shanghai.gov.cn

*通信作者: 陈桂良(1964—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事药品标准、药品质量控制、药品监管科学等研究。E-mail: chenguilang@yjj.shanghai.gov.cn

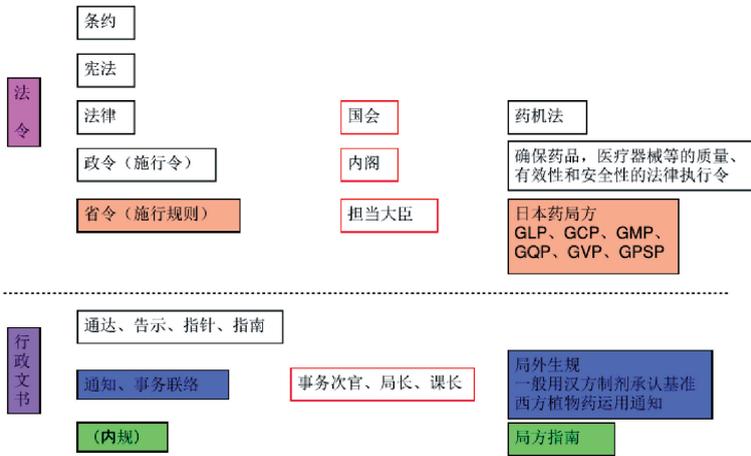


图1 日本药品监管体系

经营等相应活动^[5]。厚生劳动省及其下设的药品和医疗器械监管局负责日本药品的审评、审批，药品和医疗器械监管局设有专门的新药审评部（一~五部）、一般用制剂（OTC）/医药部外品审评部以及仿制药审评部等^[6]。对于某些收载于OTC批准标准中的药品，由都道府县（地方政府）负责审评、审批。

3.1 上市许可申请条件 药品上市申请需要申请人具备相应的资质，药品获批需要符合质量、疗效、安全性等方面要求。申请人资质包括开展相关活动的许可证和符合《药品生产质量管理规范》（GMP）的生产场地。上市许可持有人是上市药品的首要监管者、安全管理监管者、质量保证监管者，需符合《良好质量规范》（GQP）、《药物警戒管理规范》（GVP）等标准^[7-8]。GQP明确了药品质量控制方法的标准；GVP明确了上市后药品安全性控制的标准；GMP明确了生产和质量控制方法的标准^[9]。

3.2 上市/生产许可申请程序及审评时限 日本的上市/生

产许可申请一般由厚生劳动省和都道府县审批。厚生劳动省负责处方药和某些OTC的审批，都道府县负责具有统一上市批准标准的一些OTC药物的审批。然而，部分OTC药品即使符合批准标准，也要求向厚生劳动省提交申请；对于与批准标准有偏离的药品也需要厚生劳动省批准^[10]。

对于需要厚生劳动省批准的药品，申请人向药品和医疗器械监管局递交上市许可申请，药品和医疗器械监管局对注册资料进行审评^[11]，见图2；对于委托给都道府县审批的药物，其生产许可申请需要递交到都道府县药物政策部^[12]，见图3。厚生劳动省批准的药品和委托给地方政府批准的药品均需要开展GMP符合性检查，所有生产制剂的工厂都需要开展GMP符合性检查，符合性检查必须由上市/生产许可持有人申请，由工厂所在地的都道府县开展检查，若GMP检查后有缺陷需整改，都道府县会下发整改清单，整改后GMP符合性检查才算通过，颁发GMP符合性检查结果通知书^[13]。

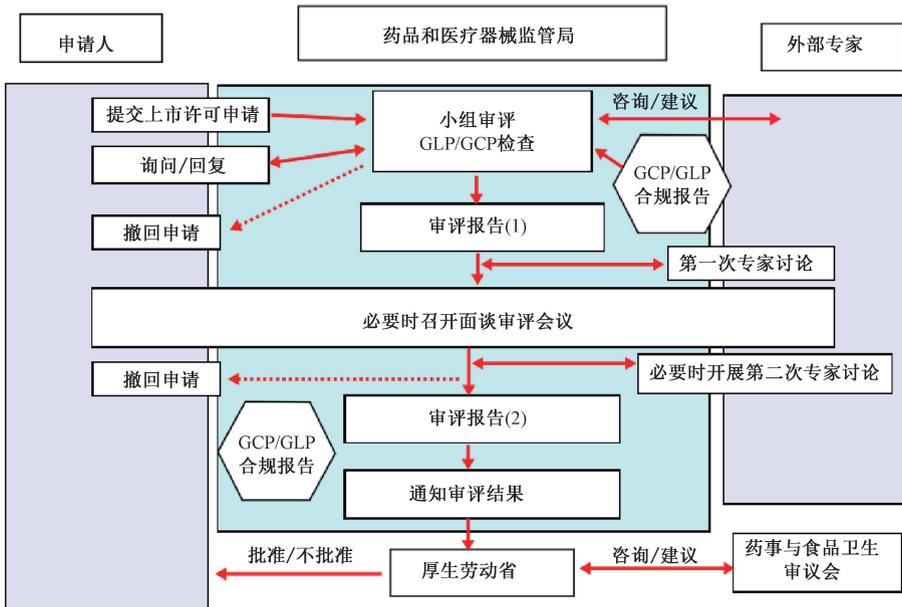


图2 厚生劳动省审批的药品上市许可申请程序

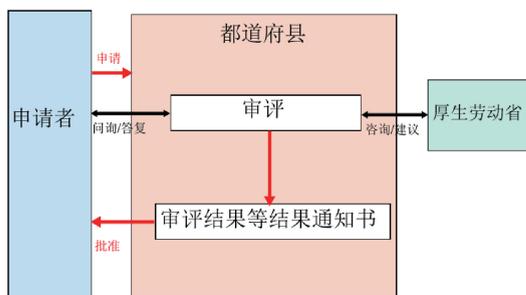


图3 都道府县审批的OTC药品生产许可申请程序

药品和医疗器械监管局审评处方药新药的中位审评时限约为12个月^[6]，审评OTC新药大约需10个月；都道府县审评OTC药品的时限约为2~3个月^[12]。

3.3 上市/生产许可申请的分类及注册资料递交 药品上市/生产许可根据药品本身的风险及服用过程中可能的风险等，分为处方药及OTC药品。OTC药品是根据药剂师或其他医务人员提供的信息由使用者自行选择使用的药品（需要指导的药品除外），适用于治疗、预防轻型疾病或促进健康等，其作用缓和，安全性相对较高，因此，与处方药相比，OTC药品的上市/生产批准申请所需的资料通常被简化。OTC申请是天然药物的主要申请形式。

3.3.1 处方药 1985年至1986年，日本政府以长期的临床经验确证了汉方药的有效性和安全性为理由，通过与经典汤剂及其生产工艺进行对比确保质量等效性为依据，批准了传统应用疗效确切的医疗用汉方药共148种，并建立了医疗用汉方药批准标准，同时将这些汉方药列入国家健康保险。此后，汉方药进入与西药批准体系一致的审批模式，但由于生药及汉方药制剂通常为多成分系统，申请新的天然药物时，很难与化药的单成分分类体系相适应。新汉方制剂和新植物药（在国外而非日本使用的药品）等一般按处方药申请，几乎需要提供所有的注册资料。但在目前的科学发展条件下，无法对天然药物数百上千种成分中的每一种成分开展药理学研究。对于汉方制剂，若与化学药品相同的方法，实施以有效成分为主体的有效性、安全性、质量评价以及与原研药的等效性评价是极其困难的，新医疗用汉方制剂的审批之路十分坎坷^[14]。自从20世纪80年代至今未批准新的医疗用汉方药。不过，2021年7月19日厚生劳动省发布了《新剂型汉方药生物等效性指导原则》^[15]，为汉方药的研发和创新开辟了一条新的途径。

3.3.2 OTC药品 根据上市基础和创新程度等不同，日本将OTC药品申请分为8类^[10]，见表1。

2014年日本发布的《关于非处方药指南和承认基准的注意事项（平成26年6月12日药食发0612第6号通知和第1号通知）》明确了有关一般用汉方药和非汉方药生药制剂的批准标准，包括活性成分的种类和剂量、剂型、用法用量、适应症、包装单位等信息。只要成分（组成生药）和剂量、用法用量、适应症在该标准范围内，就可以通过数百年以上的使用经验来保证其安全性和有效性，符合一般用汉方药（294种汉方制剂处方）和非汉方药生药制剂

表1 日本OTC药品的批准申请分类

表示项排序	具体内容
(1)	新有效成分医药品(直接申请OTC药品)
(2)	新给药途径医药品
(3)	3-1 新效能医药品
	3-2 新剂型医药品
	3-3 新用量医药品
(4)	BTC(OTC)新有效成分医药品(转换OTC药品)
(5)	5-1 BTC(OTC)新给药途径医药品
	5-2 OTC(BTC)新效能医药品
	5-3 OTC(BTC)新剂型医药品
	5-4 OTC(BTC)新用量医药品
(6)	OTC(BTC)新配合剂
(7)	7-1 OTC类似处方配合剂
	7-2 OTC类似剂型医药品
(8)	其他OTC药品(承认基准品目等)

(33种非汉方生药)批准标准的品种^[16]，可按第(8)类申请，通常无需提供非临床和临床数据，仅需提供药理学研究资料，例如特性、与其他药品（如提取物与标准汤剂）的比较、质量标准等，可能需要提供长期和加速稳定性试验^[2]；对于一般用汉方药批准标准中收录的汉方药，可以自主确定成品剂型、制定制备工艺及质量标准，并按照第(7)类申请生产许可。而且只要在制备工艺中使用水为提取溶剂即可免除药理和临床研究^[17-18]。对于非OTC汉方制剂批准标准的处方，可按照第(6)类申请，一般需要开展临床试验；若申报的非汉方生药制剂含有新的活性成分，需按第(1)类申请，通常需要提供整套资料，包括药理学、药动学、致癌性、局部刺激性或其他毒性（视情况而定），无需提供生物利用度研究资料，需要提供临床试验结果和标签等资料。

1970年至2018年，日本已针对16类非处方药治疗领域制定了许可标准，并将这些OTC品种委托给地方政府审批，其中包括2017年4月实施的《一般用汉方制剂生产销售批准标准（厚生劳动省大臣2017年第91号通知）》^[19]以及2018年4月实施的《一般用生药制剂生产销售批准标准（厚生劳动省大臣2017年第358号通知）》^[20]。这项OTC药品批准标准制度，减少了药品和医疗器械监管局在OTC药品审评方面的工作量，减轻了制药企业的开发负担，加快产品上市速度^[12]。

对于国外已上市的民族药尤其是来自于西方的传统植物药，可以在日本按照OTC药物批准标准。根据2007年《西方传统植物药作为OTC药物的申请指南》中的批准标准，此类药物应该属于在原产国经过成熟的药品法规批准的OTC药品，其有效性和安全性应该是基于良好临床试验设计（包括一些临床文献）基础上作出的科学评价。如果有效性和安全性数据已经在具有成熟药品法规的原产国得到评价，这些数据可以应用于日本的批准中，但需要提供在日本国民中的安全性数据。产品的质量必须与临床试验验证适应症安全性和有效性的药品质量相当，同时需要提供植物基原鉴定、生药、中间制剂及终产品的质量

基于上述标准,日本于2011年1月批准了红葡萄叶提取物胶囊剂为OTC药品,用于治疗小腿及脚踝肿胀,久坐或久站导致的下肢静脉功能紊乱伴有沉重、疼痛、疲劳^[21]。

4 天然药物的质量监管

药品的质量保证尤为重要,药品只有在维持一定的质量情况下,才能讨论其有效性和安全性。天然药物与化药的一个重要区别在质量控制方面。由于天然药物基原的多样性、成分的复杂性、含量测定方法的局限性以及所控制成分与有效性之间的弱关联性问题,导致其质量控制的难度加大。日本在上市后产品的质量监管方面采取了有效的措施。早在1960年至1975年日本就初步完成了汉方药制剂生产的规范化、标准化过程,大大提高了汉方药制剂的质量。规范化主要是指在生产监管方面所建立的从原材料接收到终产品销售的全过程质量控制(如GACP、GMP等);标准化则体现在对生药及其制剂的批准标准和质量标准的建立。这些措施保证了天然药物的全面质量控制,从而确保天然药物质量的持续稳定,包括确保生药原材料的稳定供应和质量保证,以及持续生产出质量稳定的终产品。

4.1 生产过程监管

4.1.1 生药的原药材控制 日本生药主要来自于中国,日本在生药的药用植物栽培、采收、加工方面无官方规定,主要通过检验有效成分、农残、有害元素等进行控制以及企业自行对种植过程、采收、加工等进行管控,如有些汉方药企业以日本汉方生药协会公布的相关规定为基础和中药材生产质量管理规范等作为参考制定药材栽培、生产管理标准。

日本药用植物的种植主要以2003年9月世界卫生组织发布的《药用植物栽培和质量控制指南》为依据,于2014年由日本汉方生药制剂协会公布起草了《药用植物的栽培、采集、加工指南》^[22]。在标准实施中,尽量通过选育优良品种、规范种植、与农户签订协议、成分监测等措施确保药材的充分供应及质量稳定,同时在预防农残与重金属污染方面,采取尽量不使用化肥及农药等措施。截至2022年,日本已经建立了68个生药的《中药材生产质量管理规范》(GAP)基地^[23]。

4.1.2 GMP控制 日本上市的所有药品必须遵循GMP进行生产,汉方制剂或生药制剂还额外制定了相应的GMP自主标准。

为适应医药品发展的趋势,厚生劳动省于1972年成立了GMP研究小组,经征求意见、修订、对生产企业调研等过程,于1976年开始以行政指导的方式实施《医药品生产管理和质量管理标准实施细则》,对各地的GMP实施情况进行调查,并对实施不完全的厂家进行重点指导。1980年厚生劳动省颁布了《医药品生产和质量管理规则》,开始全面实施GMP。GMP不像以前那样只强调最终产品的质量,而是从生药开始对医药品生产的各个环节进行严格的质量管理。日本于1987年颁布了《医疗用汉方浸膏剂生产管理和质量管理标准(汉方GMP)(PAB/IGD通知第72

号)》,1992年颁布了《一般用汉方制剂和非汉方生药制剂生产管理和质量管理标准(PAB/IGD通知第23号)》。2007年日本汉方生药制剂协会将上述2个标准进行了合并,发布了《汉方制剂和非汉方生药制剂生产管理和质量管理基准》(自主标准)(PFSB/CND行政通达)》。此后,为了加强对生药的控制,日本将生药磨成粉末或切断的过程纳入GMP管理,增加了“开展切制或粉碎操作的生药在产地的生产管理和质量控制”的自主标准,其中主要涉及到生药的追溯问题,建立了生药控制经理用于管理生药的原材料及生药的供应来源等。此外,还要求对生药、提取物、汉方制剂、生药制剂开展黄曲霉毒素检验等。这些内容形成了2012年日本制药工业协会制定的《生药、汉方制剂、生药制剂的生产和质量控制标准》^[24]。

4.2 质量标准监管 日本生药及相关药物的标准主要载于《日本药局方》及《非日本药局方生药标准》(俗称局外生规)中。

4.2.1 《日本药局方》载的生药和相关药物 《日本药局方》是日本关于药品质量标准、标准、检验方法的公开、官方法典,是确保药品质量满足科学、技术进步和医疗需求所必需的标准,也是对其载药品提出的最低质量要求。《日本药局方》每5年更新一次,更新前有2次增补(增补I和II)。

《日本药局方》中生药和相关药物主要由日本制药工业协会起草,经研究团体和工作组讨论,并将结果递交给生药委员会审核。为了标准化和控制药品特性和质量,厚生劳动省在听取药事与食品卫生审议会的意见后建立并公布《日本药局方》。厚生劳动省至少每10年就《日本药局方》有关研究和更新工作咨询药事与食品卫生审议会。

《日本药局方》从第1版就开始收载生药,从第13版(1997年)开始将生药单列为第II部分“生药专论”,从第15版(2006年)开始收载汉方制剂的中间制剂^[25],第17版第II增补本有关生药的专论中收载了324种生药产品,其中生药176种、其他生药113种(如粉末、油、生药中间制剂等)、汉方制剂中间制剂35种,这35种汉方药中间制剂占汉方药总销售额的70%^[26](日本一般会销售排名靠前的处方优先列入《日本药局方》)。《日本药局方》有关生药专论中载的品种需符合相应质量标准。生药及其相关药物的检验项目中有一些与化学药通用,还有一些是专门针对生药制剂及相关制剂的检验项目、规程、仪器。

4.2.2 《非日本药局方生药标准》 日本制定了一般用汉方制剂的审查内规(即210个处方)和一般用医药品生产销售批准标准,但由于其中的有些生药的基原和外观很难标准化,无法为这些生药建立像《日本药局方》那样的官方标准。因此,1978年通过“厚生劳动省药务局审查课长通知”发布了《非日本药局方生药标准》,收载59种生药,作为《日本药局方》的补充,被官方认可作为参考标准以确保日本生药的质量,此后分别于1989年、2012年、2015年、2018年、2022年进行了新增,期间有大约45个较成

熟的生药标准被收载于《日本药局方》中。2012年10月，厚生劳动省首次对《非日本药局方生药标准》进行了重大修订，发布《非日本药局方生药标准 2012（PFSB/ELD 第1030-1号通知）》；此后，经过非日本药局方生药标准委员会的思考、建立工作组、编撰、征求意见等环节，发布2018年版和2022年版《非日本药局方生药标准》，后者共收录97条生药产品，包括生药、生药粉末及中间制剂。与《日本药局方》收载生药标准相比，《非日本药局方生药标准》通常无性状描述（包括显微特征）、无成分含量限度和/或效价单位、无含量测定或成分含量等检验项目^[27-28]。

5 上市后安全性监管

药品上市后安全性监管是为了正确管理药品生产和销售后的风险，关注确保药品安全性和有效性需要特别考虑的事项。计划和实施有关安全性和有效性的信息收集、研究和试验，为最大限度地降低使用药品所带来的风险而开展的相关活动，并从获益-风险平衡的角度评估这些结果，在此基础上采取必要的措施。GVP和《上市后监管质量管理规范》（GPSP）是日本实施上述措施所要遵循的2部省令，规定了企业、医疗机构、医师、药剂师等在上市后监测方面的职责^[29]。

厚生劳动省于2004年出台GVP，2005年正式开展药物警戒实践，2012年增加了风险最小化计划（RMP），对药品研发至上市审批销售的全生命周期进行风险-获益评估，并以此为基础实施必要的安全对策。2018年4月，新修订版GPSP开始施行，其中强化了对于医疗信息数据库的利用，利用数据库信息有目的地制定最佳安全性监视活动。GPSP和GVP规定了所有药品需要收集文献信息和医务工作者提交的药品不良反应报告，新药需要实施“上市后调查”，为申请再审查、再评价的药品实施“使用成绩调查”“上市后临床试验”等。上述活动产生的监管结果成为制作药品说明书或面向医务工作者或患者的用药指南、向患者及其家属提供该药治疗前及治疗中的注意事项并告知药品不良反应的初期症状等内容的依据^[30]。厚生劳动省从2003年7月30日开始在其网站公开不良事件数据，这些数据来源于医护人员报告。药品和医疗器械监管局于2004年开始在其网站提供药品安全性信息。针对收集的不良事件，药品和医疗器械监管局开展相关研究调研，并根据结果将其作为说明书安全性相关事项，提示患者相关风险及预防措施等。例如2013年在黄连解毒汤、加味逍遥散、辛夷清肺汤等药品说明书中提示肠系膜静脉硬化不良事件，2014年在茵陈蒿汤、2018年在所有含有栀子的汉方制剂以及栀子作为生药的药品中进行相关注意事项提示。

1991年起，厚生劳动省启动了针对8个已上市医用汉方制剂的有效性和质量可控性的再评价工作，规范和统一了说明书中相关内容表述^[31]。由于日本在上市后安全性方面的严格监管，其在上市后的研究、监测等结果，都能及时反映在药品说明书的安全性信息中，使同一个汉方制剂处方的说明书中“注意事项”描述基本一致，更好地指导

患者用药。

6 结语与展望

日本在天然药物法规监管方面建立了完善的体系，但其在医疗用天然药物的审评审批方面缺乏灵活性。在医疗用天然药物与化学药新药统一的审评审批制度下，未充分考虑到天然药物制剂的特殊性，导致三十多年来无新的天然药物获批。我国在中药的监管方面，吸取了这方面的经验，充分了解了化学药与中药复方制剂的不同，深入探索中药的特点，建立了与化学药不同的审评审批标准和质量监管体系，为中药的创新开辟了新的思路。

日本对具有生产销售标准的一般用汉方制剂及生药制剂，实施简化审评审批程序。我国近年来对“按古代经典名方目录管理的中药复方制剂”实施了简化审评审批制度，减轻了制药企业的开发负担，加快产品上市速度。

日本的生药、汉方制剂、生药制剂GMP中专门设立了生药控制经理的岗位，强调了生药质量控制的重要性。我国在药品GMP附录5的中药制剂中也建立了专职负责中药材和中药饮片质量管理的人员，有助于从源头控制中药质量。

日本药品上市后安全性监管制度确保了上市后药品得到适当的再评价、再审查、再研究，并针对监测结果采取必要的措施。这些措施都将有利于将信息及时、准确地反映在药品说明书或者药品使用指南中，提示患者正确用药，及时监测，尽量避免用药风险。我国也规定持有人应加强对安全性风险的监测、评价和分析，并要求及时对中药说明书中的“禁忌”“不良反应”“注意事项”进行完善。上述项目中的任何一项在《中药注册管理专门规定》施行之日起满3年后申请药品再注册时仍为“尚不明确”的，依法不予再注册。

参考文献：

- [1] 厚生労働省. 漢方製剤等の生産動態[EB/OL]. (2023-03-17) [2023-08-20]. <https://www.nikkankyo.org/serv/movement/R03/all.pdf>.
- [2] Layla S, Hikoichiro M, Shinsuke T, et al. Establishment of application guidance for OTC non-kampo crude drug extract products in Japan [J]. *J Intercult Ethnopharmacol*, 2017, 6(3): 333-338.
- [3] 厚生労働省. The Japanese pharmacopoeia eighteenth edition [EB/OL]. (2021-06-07) [2023-08-20]. <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000943877.pdf>.
- [4] 一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会. やさしい医薬品医療機器等法-医薬品・医薬部外品・化粧品編[S]. 2版. 2020: 14-22.
- [5] 日本製薬工業協会. Pharmaceutical regulations in Japan[EB/OL]. (2020-01-01) [2023-08-20]. <https://www.jpma.or.jp/english/about/parj/eki4g6000000784o-att/2020ech02.pdf>.
- [6] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Outline of PMDA-Profile of services[EB/OL]. (2021-08-01) [2023-08-20]. <https://www.pmda.go.jp/files/000241469.pdf>.

- [7] 厚生労働省. 医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令[EB/OL]. (2021-08-01) [2023-08-20]. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81aa6392&dataType=0&pageNo=1.
- [8] 厚生労働省. 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令[EB/OL]. (2021-08-01) [2023-08-20]. <https://www.mhlw.go.jp/web/tlockeyword?keyword=%E5%AE%89%E5%85%A8%E7%AE%A1%E7%90%86&dataId=81aa6391&dataType=0&pageNo=1&mode=0>.
- [9] 厚生労働省. 医薬品、医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令[EB/OL]. (2021-04-028) [2023-08-20]. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81aa6647&dataType=0&pageNo=1.
- [10] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 日本における生薬・漢方製剤基準の策定, 桂嘉宏[EB/OL]. (2018-06-21) [2023-08-20]. <https://www.pmda.go.jp/files/000225004.pdf>.
- [11] 丁 腾, 李 耿, 张 红, 等. 日本汉方药产业发展现状分析及思考[J]. 中国现代中药, 2018, 20(7): 785-790.
- [12] 陈 宁, 杨建红, 潘红波, 等. 美国和日本非处方药专论路径研究及对我国的启示[J]. 中国药事, 2020, 34(11): 1239-1246.
- [13] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 医薬品及び医薬部外品並びに再生医療等製品に係る区分適合性調査申請における製造工程の区分の考え方について[EB/OL]. (2021-07-13) [2023-08-20]. <https://web.pref.hyogo.lg.jp/kf18/seizou/documents/20211292.pdf>.
- [14] 袴塚高志. 医療用漢方製剤の承認申請について[J]. YAKUGAKU ZASSHI, 2017, 137(2): 163-165.
- [15] 厚生労働省. 医療用漢方製剤において剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性評価に関する基本的考え方について[EB/OL]. (2021-07-19) [2023-08-20]. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc6067&dataType=1&pageNo=1.
- [16] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンスについて[EB/OL]. (2015-12-25) [2023-08-20]. <https://www.pmda.go.jp/files/000209984.pdf>.
- [17] 杨 瑾, 加茂智嗣, 能瀬爱加. 汉方药在日本的发展现状[J]. 中草药, 2016, 47(15): 2771-2774.
- [18] 陈雪梅, 蔡秋杰, 张华敏. 日本汉方药概况及其对我国中医古代经典方剂研发的启示[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2018, 42(2): 1-4.
- [19] 厚生労働省. 一般用漢方製剤製造販売承認基準について[EB/OL]. (2017-04-01) [2023-08-20]. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-yakushokuhinkyoku/0000160072.pdf>.
- [20] 厚生労働省. 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令第八十条第二項第五号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する医薬品の種類等の一部を改正する件(厚生労働省告示第358号)[EB/OL]. (2017-12-21) [2023-08-20]. <https://www.japal.org/wp-content/uploads/2018/06/20171221kokuji358.pdf>.
- [21] 厚生労働省. 外国において一般用医薬品として汎用されている生薬製剤を一般用医薬品として製造販売承認申請する際の取扱いについて(薬食審査発第0322001号)[EB/OL]. (2007-03-22) [2023-08-20]. <https://www.mhlw.go.jp/web/tloc?dataId=00tb3378&dataType=1&pageNo=1>.
- [22] 日本漢方生薬製剤協会. 日漢協版 GACP[EB/OL]. (2014-10-01) [2023-08-20]. <https://www.nikkankyo.org/create/create1.htm>.
- [23] Yukihiro G. Regulatory science of natural products[J]. *J Nat Med*, 2022, 76(4): 732-747.
- [24] 日本製薬工業協会. 生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準(日本製薬団体連合会自主基準)について[EB/OL]. (2012-02-16) [2023-08-20]. <https://www.pmda.go.jp/files/000157373.pdf>.
- [25] Hikoichiro M, Takatoshi N, Kazuyuki S. Regulation of traditional herbal medicinal products in Japan[J]. *J Intercult Ethnopharmacol*, 2014, 158: 511-515.
- [26] 袴塚高志. 日本薬局方における生薬の標準化[J]. YAKUGAKU ZASSHI, 2020, 140(6): 783-788.
- [27] 厚生労働省. 日本薬局方外生薬規格 2018[EB/OL]. (2018-01-01) [2023-08-20]. https://web.pref.hyogo.lg.jp/kf18/documents/kunituchi301214_be.pdf.
- [28] 厚生労働省. 日本薬局方外生薬規格 2022[EB/OL]. (2022-01-01) [2023-08-20]. <https://www.yakusankyo-n.org/pdf/non-jps-2022.pdf>.
- [29] 厚生労働省. 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令[EB/OL]. (2021-08-01) [2023-08-20]. <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=416M6000010013520210801503M60000100015>.
- [30] 贾国舒, 梁 毅. 日本药品上市后风险管理计划研究及对我国的启示[J]. 中国药房, 2021, 32(19): 2305-2313.
- [31] 薛斐然, 刘炳林, 周 贝. 日本汉方制剂说明书与我国中成药说明书对比浅析[J]. 中国现代中药, 2017, 19(6): 877-879.