

• 药事管理 •

藏药 Padma Circosan 胶囊对复方中药产品欧盟简化注册的启示

瞿礼萍¹, 曾洁¹, 黄倩倩¹, 康琪¹, 王一涛^{2*}, 邹文俊^{1*}

1. 成都中医药大学, 四川 成都 610041

2. 澳门大学中华医药研究院, 中国 澳门 999078

摘要: 欧盟 2004/24/EC 法令对传统草药药品实行简化注册, 为中药以药品身份进入欧盟提供了可能, 欧盟注册也成为实现中药国际化的重要途径。复方配伍应用是中医辨证思想指导下中药的主要临床应用形式, 如何使复方中药产品在欧盟成功注册上市则成为中药国际化的重要现实问题之一。截至 2016 年底, 欧盟各成员国已累计批准 630 个复方传统草药药品的注册申请, 藏药 Padma Circosan 胶囊是唯一的源于中国传统医药领域的获批复方产品。以该产品为注册实例, 系统剖析其审评过程与要点, 得出对复方中药产品欧盟注册的 3 点启示: 复方中药产品注册的“非临床”与“临床”申报资料要点为产品安全性资料 and 传统应用“证据”; “相关产品”的传统应用和安全性证据以及欧盟草药专论的有关资料和数据是复方中药产品在欧盟成员国注册审批的重要参考; 申请人应重视产品的“致突变性”研究 (Ames 实验) 和上市后药物警戒数据。

关键词: Padma Circosan 胶囊; 复方中药产品; 欧盟注册; 启示; 安全性; 致突变性

中图分类号: R288 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)18-4511-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.18.035

Enlightenments of Padma Circosan Capsules to registration of compound Chinese materia medica products in European Union

QU Li-ping¹, ZENG Jie¹, HUANG Qian-qian¹, KANG Qi¹, WANG Yi-tao², ZOU Wen-jun¹

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610041, China

2. Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macau 999078, China

Abstract: The European Union (EU) law 2004/24/EC has simplified the registration of traditional herbal medicines, which makes it possible for Chinese materia medica (CMM) to enter the EU as medicines. To register CMM products in the EU is an important way to realize the internationalization of CMM. Compound combination is the main clinical application form of CMM under the guidance of CMM syndrome differentiation. How to register compound CMM products in EU has become one of the important realistic topics for the internationalization of CMM. A total of 630 applications for traditional herbal medicinal products have been approved by the EU member states since the implementation of the Directive 2004/24/EC in 2005. Among these products, Padma Circosan Capsules was the only approved one originated from CMM area. The course of this product lead us with the enlightenment for the compound CMM products in three aspects: The literatures and evidence about safety and traditional use of “related product” are the core components in the non-clinical and clinical application materials for the registration of both combination and mono-component CMM products; The traditional application and safety evidence of “related products” as well as the relevant materials and data of EU monograph constitute the important content for the registration and approval of compound CMM products in EU member states; Applicants should pay more attention to the study of genotoxicity and the systematic collection of post-marketing pharmacovigilance data.

Key words: Padma Circosan Capsules; compound CMM products; registration in EU; enlightenments; security; genotoxicity

收稿日期: 2019-02-02

基金项目: 国家社科基金青年项目 (18CGJ036); 中国博士后科学基金面上资助项目 (2018M633332); 四川省科技厅软科学研究项目 (2019JDR0106); 四川省哲学社会科学重点研究基础——四川医药卫生法治研究中心资助课题 (YF18-Q11)

作者简介: 瞿礼萍, 讲师, 博士后, 从事药品政策与中药国际化研究。E-mail: quliping2018@163.com

*通信作者 邹文俊, 教授, 博士生导师, 主要从事中药国际化与药品知识产权研究。E-mail: zouwenjun@163.com

王一涛, 教授, 博士生导师, 从事中药药理学与中药质量评价、医药管理研究。E-mail: YTWang@umac.mo

中医药是最有望以中国为主导取得原始创新、对世界科技和医学发展产生重大影响的学科。早在国家“九五”期间已经确立了中医药国际化发展的战略目标^[1]。中药是承载中医药理论与用药实践的重要载体，但长期以来，中药国际化面临瓶颈，进展始终差强人意。欧盟不仅是全球最大的植物药市场之一，也是植物药立法监管完善、技术标准国际认可度极高的地区，在全球具有重大影响力。开展中药欧盟注册不仅是企业占领国际市场的重要手段，更是实现中药国际化的战略重点。同时，中药的临床应用形式以复方（处方由 2 味或 2 味以上中药组成）为主，中药产品亦大多为复方制剂。相较于由单味中药组成的单方产品，复方中药产品更能体现中医药辨证用药思想的原则和特点。因而，对提升中药国际影响力而言，开展复方中药产品欧盟注册更具有现实意义和价值。

欧盟于 2004 年颁布了其现行的传统草药药品（traditional herbal medicinal product, THMP）2004/24/EC 法令，针对具有长期传统应用但缺乏现代研究证据的 THMP 实行简化注册，减免了产品通用技术文件（Common Technical Document, CTD）申报资料中的“非临床”与“临床”研究部分，只需采用文献、专家证据和安全性综述与报告，证明产品具有充分的传统应用及安全性，大大降低了注册难度。这使得包括复方产品在大量 THMP 获得了欧盟药品市场准入机会。据欧盟最新公布数据^[2]，截至 2016 年底，各成员国已经累计批准了 630 个复方 THMP 注册申请。这些产品绝大多数为欧洲本土的草药，瑞士白玛公司（Padma AG）生产的藏药 Padma Circosan 胶囊是唯一的源于中国传统医药领域的获批复方中药产品，分别获得了奥地利和英国药品主管部门的注册批准。

与中国、美国等独立国家有所不同，欧盟药品监管具有集中和分权并存的特点，其对药品上市注册审批的方式包括 2 种：一是由欧洲药品局（European Medicines Agency, EMA）负责集中审批，二是由欧盟各成员国药品主管部门（National Competent Authorities, NCAs）单独审批。2004/24/EC 法令规定 THMP 的注册申请只能递交至欧盟各成员国，由 NCAs 负责产品的审批工作。因而，国内相关发表文章通常提及的中药产品欧盟注册，实际上是在欧盟成员国进行注册。本文为了与以往表述一致，沿用术语“欧盟注册”，但实际上仍是指产品

在欧盟成员国进行 THMP 注册审批的情况。同时，欧盟对药品的管理往往是先在整个欧盟层面上，制定对各成员国具有法律约束力的法令（如 THMP 领域的 2004/24/EC 法令），对药品注册管理中涉及的基本问题作出总体要求和规定，各成员国药品主管部门则在法令所制定的框架下执行并制定相应实施细则。因此，对于了解欧盟如何审批复方 THMP，尤其是审批复方中药产品而言，目前唯一在欧盟成员国获批的 Padma Circosan 胶囊具有良好的代表性。鉴于此，本文拟立足复方中药产品如何在欧盟实现注册上市这一现实问题，通过对 Padma Circosan 胶囊这一注册实例的深入剖析，以期从中获得一些启示，为有志进军欧盟市场的中药企业提供参考和借鉴。

1 Padma Circosan 胶囊欧盟注册的基本情况

Padma Circosan 胶囊是瑞士白玛公司生产的一种复方藏药，其前身产品为该公司最畅销的产品二十八味莲花丸（Padma 28）。Padma 28 由木香、冰岛藓、印楝果、小豆蔻果、诃子、紫檀、印度枳、甜胡椒等 22 味药组成^[3]（表 1）。有毒药材乌头以及矿物药石膏也在该产品的药味组成当中。临床上，Padma 28 多被用于外周循环障碍性疾病（peripheral arterial occlusive diseases, PAOD），也被用于心绞痛、乙型肝炎、呼吸道或肺部感染、多发性硬化、牙髓炎等疾病^[4]。早在 1977 年，Padma 28 已在瑞士以药品身份上市。欧盟颁布实施 2004/24/EC 法令后，瑞士白玛公司在 Padma 28 原配方基础上去掉有毒药物乌头重新命名为“Padma Circosan”并进行简化注册，最终分别于 2010 年和 2013 年作为 THMP 在奥地利（HERB-00037）和英国（THR 39568/0001）成功获批。根据奥地利^[5]和英国^[6]药品主管部门公布的产品特性摘要（summary of product characteristics, SPC），Padma Circosan 在奥地利和英国均作为非处方药上市，剂型均为硬胶囊，用法用量为每次口服 2 粒，每日 3 次。略有不同的是，该产品在奥地利批准的适应症为传统应用于手足厥冷、刺痛和蚁行感，行走不适以及经排除严重情况下的轻度外周循环障碍性疾病，销售方式仅为药房销售；而在英国的适应症为传统应用于缓解雷诺综合征以及微循环障碍相关的下肢沉重感、疼痛、水肿、痉挛等症状，销售方式除药房销售而外，还包括其他零售渠道。

2 Padma Circosan 胶囊欧盟注册申请中“非临床”与“临床”申报资料的审评要点

由于奥地利药品主管部门官网数据库信息主要

表 1 Padma 28 的药味组成
Table 1 Medicinal composition of Padma 28

序号	中文名	英文名	拉丁名	含量/胶囊 (mg)
1	木香	costus root	<i>Saussurea costus</i> (Falc.) Lipschitz	40
2	冰岛藓	iceland moss	<i>Cetraria islandica</i> (L.) Ach.	40
3	印楝果	neem fruit	<i>Azadirachta indica</i> A. Juss	35
4	小豆蔻果	cardamom fruit	<i>Elettaria cardamomum</i> (Roxb.) Maton var. <i>minuscule</i> Burkill	30
5	诃子	myrobalan fruit	<i>Terminalia chebula</i> Retz.	30
6	紫檀	red sandalwood	<i>Pterocarpus santalinus</i> L. f.	30
7	甜胡椒	allspice	<i>Pimenta dioica</i> (L.) Merr.	25
8	印度枳	bengal quince	<i>Aegle marmelos</i> (L.) Corrêa	20
9	石膏	gypsum	<i>Gypsum Fibrosum</i>	20
10	耬斗菜	columbine	<i>Aquilegia vulgaris</i> L.	15
11	甘草	liquorice root	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	15
12	车前草	ribwort plantain	<i>Plantago lanceolata</i> L.	15
13	两耳草	knotgrass	<i>Polygonum aviculare</i> L.	15
14	蕨麻黄金草	potentilla golden herb	<i>Potentilla aurea</i> L.	15
15	丁香	clove	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. et L. M. Perry	12
16	山柰	kaempferia galangal rhizome	<i>Kaempferia galanga</i> L.	10
17	心叶黄花稔	heart-leaved sida	<i>Sida cordifolia</i> L.	10
18	缬草根	valerian root	<i>Valeriana officinalis</i> L.	10
19	油麦菜	lettuce leaf	<i>Lactuca sativa</i> L. var. <i>capitata</i> L.	6
20	金盏花	calendula flower	<i>Calendula officinalis</i> L.	5
21	樟脑	camphor oil	<i>Cinnamomum camphora</i> (L.) Sieb.	4
22	乌头	monkshood	<i>Aconitum napellus</i> L.	1

公布为德语，且未见发布 THMP 公众评估报告 (public assessment report, PAR)，因而本文依据英国药品和健康产品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 2013 年披露相关审评信息，解析 MHRA 审评 Padma Circosan 的主要内容和特点^[7]。

MHRA 确认收到 Padma Circosan 胶囊注册申请的时间为 2011 年 4 月 28 日，次月 27 日正式受理，经历 4 轮审评及答复意见、补充资料的过程后，于 2013 年 2 月 22 日批准该产品上市。依据 MHRA 发布的产品 PAR^[6]，其审评的主要内容包括产品药学、非临床和临床这 3 部分内容（表 2），这与化学药品 PAR 框架基本一致。需要说明的是，THMP 的药学部分也是欧盟审评草药药品注册申请的重要内容之一，但 THMP 与欧盟以往草药药品审批的主要区别在于安全性和有效性方面，暂不在本文的讨论范围之内。

2.1 产品“非临床”部分

MHRA 对 Padma Circosan “非临床”部分的审评较为简单，仅涉及对产品非临床概述的评价，包括 3 个方面。其一，对 Padma Circosan 前身产品 Padma 28 已有安全性研究的综述。Padma 28 在欧盟

作为药品上市销售已经超过 30 年时间，已完成良好药品实验研究规范 (good laboratory practice, GLP) 条件下的急性毒性、长期毒性和体外遗传毒性实验，且结果提示并无安全性问题。MHRA 认为 Padma Circosan 所含的 21 味药物均包含在 Padma 28 产品组方内，因而这些已完成的安全性研究能够提示 Padma Circosan 的安全性。其二，是企业在 GLP 条件开展的 Padma Circosan 全方的体外遗传毒性研究，主要为 Ames 实验，结果提示并无潜在的致突变性。其三，是企业在 GLP 条件下开展的 Padma Circosan 中部分单一成分的其他毒理学研究。尽管 MHRA 并未披露企业具体开展的实验和成分类别，但其评价后仍认为不会导致产品的安全性问题。

2.2 产品“临床”部分

MHRA 对 Padma Circosan “临床”部分的评价涉及了 3 大部分。第 1 部分是传统应用证据，对两方面的资料进行了评价。其一，是 Padma 28 的上市、销售及文献证据。据披露信息，Padma 28 的片剂在上世纪中期已进入欧盟市场，1977 年在瑞士以药品身份上市并纳入现代药物警戒体系监管，距其申请日期已超过 30 年，在波兰药品市场销售也超过 15

表 2 英国 MHRA 审评 Padma Circosan 胶囊的主要内容
Table 2 Main content of Padma Circosan Capsules reviewed by UK MHRA

评价模块	项目	评价内容
药学	草药物质 草药提取物 产品	生产、控制、包装材料、稳定性
非临床	非临床概述	Padma 28 已有的安全性研究综述 Padma Circosan 体外遗传毒性研究 Padma Circosan 部分成分毒理学研究
临床	传统应用证据	Padma 28 的上市、销售证据 Padma 28 的瑞士药物警戒数据 Padma 28 的文献证据 相关欧盟草药专论 (EUM) 和评价报告 (或草拟稿)
	安全性概述	文献综述 专家报告 相关 EUM 和评价报告 (或草拟稿)
	是否列入 GSL	对公众的危害性 滥用风险 是否需要作特别警告 广泛销售是否更方便购买者

年;同时,Padma 28 的胶囊剂也于 2008 年在瑞士获得批准。与“2.1”项的分析相同,MHRA 仍然认为包含了 Padma Circosan 所有药味组成的 Padma 28 的上述证据能够提示产品的传统应用,因而 Padma Circosan 符合 2004/24/EC 法令第 16c1 (c) 条对 THMP 须传统应用 30 年以上、其中在欧盟应用 15 年以上的要求。其二,Padma Circosan 中所含的缬草根和金盏花在产品注册申请审评期间已经制定 EUM,甘草和车前草的 EUM 亦处于公众咨询阶段,相应的 EUM 和配套的评估报告 (或草拟稿) 已经公布,MHRA 认为这些资料也能够充分支持这些组分的传统应用,亦是支持整个产品传统应用的重要辅助。第 2 部分是安全性综述,主要是产品的相关安全性研究综述和专家报告,具体信息并未被披露,但结合 Padma 28 在瑞士的药物警戒数据和上述几味药的 EUM 相关资料,MHRA 评价后认为产品并无安全性问题。第 3 部分主要是对产品是否列入英国普通销售目录 (general sale list, GSL) 的评价,这是英国评价 THMP 所特有的。根据英国现行《人用药品条例 2012 (the Human Medicines Regulations 2012)》,GSL 药物不需药剂师监督、更无需医师处方就可以购买和使用,可在药房和其他零售网点销售。而是否列入 GSL,主要评价药物是

否具有“合理的安全性”,具体从 4 个方面进行评价:(1) 导致公众危害的可能性小;(2) 滥用风险小;(3) 对其作特别警告的可能性和必要性小;(4) 该药物采用 GSL 这种更广泛的销售方式可更加方便购买者。Padma Circosan 中冰岛藓、小豆蔻果、甘草、丁香、缬草根、金盏花、石膏、樟脑油这 8 味药,在提交产品注册申请前已属于 GSL 药物,在组方中其余 13 种药味完成相关评价后,MHRA 认为 Padma Circosan 具有“合理的安全性”,获批列入 GSL。

3 Padma Circosan 胶囊对复方中药产品欧盟注册的启示

欧盟认为在草药长期的应用过程中逐渐形成了一系列反映其临床用药经验的“证据”体系。这些“证据”代表着当时传统植物药领域的科学水平,尽管已经不再满足现代方法学的要求,但经过质量和可信度评价后的传统应用文献等“证据”依然具有其科学价值,因而,不宜重复开展这些草药产品的非临床药效学和大规模的临床试验研究,以免造成资源浪费。鉴于此,2004/24/EC 法令直接减免了 THMP 的大部分毒理学、全部药效学和临床研究工作,对该产品注册申请中的非临床和临床评价模块所审查的主要内容也转变成为文献、专家证据和安全性综述与报告等资料。

3.1 与单方产品相同,复方中药产品欧盟注册中“非临床”与“临床”申报资料的要点仍是安全性资料 and 传统应用证据

尽管 MHRA 披露的 Padma Circosan 胶囊 PAR 框架与化学药品基本一致,但审评的要点截然不同。从前述可以看出,在 Padma Circosan 注册申请中,唯一开展的实验研究是产品 Ames 实验和产品中某些单一成分的其他毒理学研究。这也从产品注册的实际印证了欧盟充分认可草药的应用历史。同时,由于某些安全性问题,如遗传毒性、生殖毒性和致癌性等“三致”作用,是在临床上难以被轻易观察发现的,加之通常这些实验研究都是企业以注册为目的自行开展,少有公开发表。因而,欧盟在 THMP 注册申请过程中对这些问题尤为重视,根据产品具体情况的不同有所区别,但通常要求企业至少完成体外遗传毒性研究以证明产品并无致突变风险^[8]。可见,MHRA 对 Padma Circosan 非临床部分的评价,实质主要审查的是产品是否具有潜在安全性问题或风险。而对临床部分的评价,除了审查产品上市销售和文献证据、官方药典、学术委员会植物专论、

植物本草和医学手册、医生用药证明等反映草药临床应用的资料，并评价它们的可信度、评估草药是否具有充分的传统应用证据以外，欧盟亦十分重视其在长期应用过程中是否有安全性问题的出现^[9]。因而，产品的药物警戒信息成为了 THMP 传统应用的重要支撑材料。Padma Circosan 前身产品在瑞士上市后的不良反应报告等药物警戒学数据，即是其传统应用证据的重要组成部分。

国内有学者曾提出欧盟约定俗成只接受由少于 5 味草药组成的复方产品，并建议将药味组成控制在 3 味或以下，否则将被欧盟要求提供拆方试验以证明产品组方中每味草药分别对产品适应症所发挥的治疗作用。据欧盟披露数据^[2]，至 2016 年欧盟各成员国所批准的 630 个复方 THMP 注册申请中，由 2~4 味草药的申请数量合计 493 个，占整个复方申请总数的 78%；同时，尚有 111 个组方超过 5 味药、26 个组方超过 10 味甚至 20 味药的大复方产品获得批准。虽然这些产品当中绝大多数为欧洲本土草药，但足以说明欧盟对复方，甚至大复方草药药品是完全接受的。本文注册实例 Padma Circosan 的组方有 21 味之多，MHRA 亦并未要求提供或补充拆方实验研究资料。可见，无论单方还是复方中药产品，在满足欧盟对药品质量控制和生产条件要求的基础上，只要具有前述充分的安全性与传统应用资料和证据，均可获得欧盟 THMP 注册批准。复方中药产品欧盟注册申请中非临床与临床部分的核心内容实质仍为产品安全性资料 and 传统应用证据这 2 部分，这与单方产品是相同的。

3.2 “相关产品”的传统应用和安全性证据在欧盟注册中具有重要价值，且复方中药产品的处方可在“相关产品”基础上合理简化

根据 2004/24/EC 法令第 16c (1) 条，欧盟规定 THMP 注册所需提交资料中的第 3 项为“所注册产品或相关产品 (corresponding product) 药用超过 30 年 (包括在欧盟应用超过 15 年) 的文献或专家证据” (简称 30/15 年证据)。即“相关产品”的传统应用证据可直接用于 THMP 的注册当中。法令第 16c (2) 条对这类产品的特点作了进一步规定，即除辅料外具有与注册产品相同的活性组分，具有与注册产品相同或相似的适应症、相同的剂量、相同或相似的给药途径。据 MHRA 披露的 Padma Circosan 胶囊 PAR 内容，该产品申请资料中临床部分关于法令第 16c (1) 条规定的 30/15 年证据几乎

均为其前身产品 Padma 28 的相关资料和数据，例如上市证明文件、药物警戒数据、销售数据等。除此以外，在其临床安全性综述和非临床安全性概述当中，也运用了大量 Padma 28 已有研究数据和文献，如急性毒性、长期毒性和体外遗传毒性实验数据以及药物警戒数据和临床安全性文献等。这里的 Padma 28 满足第 16c (2) 条规定的特点，是注册产品 Padma Circosan 胶囊的“相关产品”。可见，相对于单方产品，“相关产品”的传统应用和安全性相关数据和文献在复方 THMP 注册过程中可能发挥更为重要的作用。复方中药产品开展欧盟注册过程中“相关产品”数据是不容忽视的关键部分。

同时，欧盟允许复方中药产品的处方在“相关产品”或原方基础上合理简化，这是关系到复方中药产品欧盟注册及“相关产品”资料如何在其中充分应用的另一值得关注的问题。欧盟草药药品临床评价指南^[9]明确指出，随着人们对医学认识的加深，在临床应用过程中出于减毒或去除无效组分的考虑，复方草药的组成是可能发生简化的。也就是说只要不删减主要活性组分且保持剂量不发生明显改变，该简化则可被视为合理可接受的情况。可见，欧盟允许复方 THMP 的处方在“相关产品”或原方基础上进行合理简化。比较 Padma Circosan 与其“相关产品”Padma 28 组方发现，Padma Circosan 的药味组成减少了 1 味有毒中药乌头，其余各药的含量和比例保持不变。乌头在 Padma 28 的组方中并非主要活性成分且含量极低，其药材含量仅占产品 0.25%，该删减的目的是为了降低产品的安全性风险。因而，MHRA 认可 Padma 28 为 Padma Circosan 的“相关产品”，Padma 28 的有关资料具有代表性，并接纳其所有资料和数据作为 Padma Circosan 注册申请审查中的重要部分。因此，在开展复方中药产品欧盟注册中应当正确理解欧盟“相关产品”的概念，确定“相关产品”并全面收集“相关产品”有关的资料和数据，将对其注册申请具有重要价值和促进作用。

3.3 欧盟草药专论及配套评价资料在复方中药产品欧盟注册中的应用价值

欧盟草药专论 (EUM) 是欧洲药品局下设的草药药品委员会 (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC) 组织评价制定，反映欧盟对草药安全性与有效性科学评价意见及结论的官方类指南性质文件。本课题组前期已系统分析了 EUM 可作为企业申报资料的组成部分或药审部门审批的基础

与依据等法定价值,并提出中药在欧盟注册中应当充分利用已制定的 EUM 并积极参与传统中药 EUM 的评价制定工作,以进一步推动其注册进程^[10-11]。对于单方中药而言,EUM 的应用无疑是可行的。而对于复方产品,虽然欧盟在其草药药品临床评价指南中指出仅仅依靠单味药的应用证据并不足以支撑复方的传统应用^[9],但是从前述对 Padma Circosan 的实例分析可见,单味药 EUM 及配套评价资料亦可成为支撑产品具有充分的传统应用和良好安全性的重要佐证。目前欧盟已经针对欧洲地区常用中药进行评价,制定发布了干姜、姜黄、没药、贯叶金丝桃、小茴香、亚麻子、葫芦巴、甘草、蒲公英等中药的 EUM 及配套评价资料^[12]。及时跟踪并系统收集相关药味的 EUM 资料,不仅直接促进单方中药产品的欧盟注册,而且对复方中药产品也是有益的资料补充和重要佐证。

4 结语

欧盟颁布实施 2004/24/EC 法令以来,已经批准 1 000 余个 THMP 注册申请。其中,已有地奥心血康胶囊、豨莶草片、板蓝根颗粒和丹参胶囊 4 个由国内中药企业生产的单方中药产品,相继在欧盟成员国获得上市批准,标志着中药国际化取得了阶段性的成果。但是,对于更能体现中医药辨证用药思想原则和特点的复方中药产品而言,尚无 1 例在欧盟成员国成功获得批准上市。藏药 Padma Circosan 胶囊是目前在欧盟成员国获批的唯一源于中国传统医药领域的复方产品,本文对这一欧盟注册实例深入剖析认为,复方中药产品、甚至药味在 5 味以上的大复方产品具备其欧盟注册的可行性;复方中药与单方产品一样,其欧盟注册中“非临床”和“临床”申报资料的要点仍然是产品安全性资料和传统应用证据,且“相关产品”的传统应用和安全性证据以及 EUM 有关资料和数据可成为其关键组成部分,更是欧盟成员国药品主管部门审批过程中的重要参考。同时,重视“三致”作用(尤其致遗传毒性作用)的研究以及全球范围内产品上市后不良反应报告等药物警戒数据的系统收集,以充分证明产品并没有潜在的风险且在长期应用过程中亦无安全性问题发生,这些也是国内中药企业开展欧盟注册应当尤为重视的问题。

参考文献

[1] 邹健强. 关于中药现代化第二阶段发展目标任务的思考 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2002, 4(3): 3-5.

- [2] European Medicines Agency. Uptake of the traditional use registration scheme and implementation of the provisions of Directive 2004/24/EC in EU Member States [EB/OL]. [2017-04-18]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106706.pdf.
- [3] Schwabl H, Vennos C. From medical tradition to traditional medicine: A Tibetan formula in the European framework [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 167: 108-114.
- [4] 陈玥舟, 张文彭, 朱建平, 等. 藏药 Padma 28 在国外的临床研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2012, 7(34): 646-650.
- [5] Austrian Medicines and Medical Devices Agency. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS [EB/OL]. [2010-09-29]. https://aspreister.basg.gv.at/aspreister/faces/aspreister.jspx?_afLoop=1110439651982617&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=1bti7jwh3y_9.
- [6] Medicines and Healthcare Products Regulatory agency. Padma Circosan Capsules THR 39568/0001 UKPAR [EB/OL]. [2013-04-23]. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesresources/con266120.pdf>.
- [7] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. How to apply for a traditional herbal registration (THR) to market a herbal medicine (remedy) in the UK [EB/OL]. [2016-09-22]. <https://www.gov.uk/guidance/apply-for-a-traditional-herbal-registration-thr>.
- [8] Committee on herbal medicinal products. Non-clinical documentation for herbal medicinal products in applications for marketing authorization [EB/OL]. [2006-09-07]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-documentation-herbal-medicinal-products-applications-marketing-authorization_en.pdf.
- [9] Committee on herbal medicinal products. Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products [EB/OL]. [2017-09-19]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500239383.pdf.
- [10] 瞿礼萍, 王文珺, 周祯祥, 等. 基于“欧盟草药专论”解析中药欧盟注册关键问题 [J]. 中草药, 2014, 45(24): 3509-3514.
- [11] 瞿礼萍, 施 晴, 曾慧敏, 等. 深度解析草药专论对中药欧盟注册的价值与重要性 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1916-1920.
- [12] Committee on herbal medicinal products. Overview of assessment work-Priority list [EB/OL]. [2018-07-26]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017724.pdf.