

• 专 论 •

中药产品欧盟上市可行途径及法规解析

瞿礼萍¹, 邹文俊^{1*}, 姬建新², 李伯刚²

1. 成都中医药大学, 四川 成都 610041

2. 成都地奥制药集团有限公司, 四川 成都 610041

摘 要: 欧盟作为全球最大的植物药市场, 是中药产品进军国际市场的重要目标。根据欧盟现行法规, 中药产品可以食品补充剂、药品、化妆品和医疗器械的形式进入欧盟市场。通过对食品补充剂、药品固有应用 (WEU) 和药品传统应用 (TU) 申请等中药产品的主要上市途径以及相关欧盟法规进行简要解析, 明确中药产品在欧盟上市的可行途径, 以期为国内有志开拓欧盟市场的中药企业提供一定借鉴。

关键词: 中药产品; 欧盟; 食品补充剂; 药品固有应用申请; 药品传统应用申请

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)05-0603-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.05.001

Marketing approaches and regulation analysis for Chinese materia medica products in European Union

QU Li-ping¹, ZOU Wen-jun¹, JI Jian-xin², LI Bo-gang²

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

2. Chengdu Di'ao Pharmaceutical Group, Chengdu 610041, China

Abstract: As European Union (EU) is one of the largest herbal markets in the world, EU registration is an important way for the internationalization of Chinese materia medica products. According to the current EU legislation, Chinese materia medica products can access to the EU market in the form of food supplements, drugs, cosmetics, and medical devices. This article discusses the main EU marketing approaches related regulations such as application of food supplements, well-established use (WEU), and traditional use (TU) of medicine. The purpose is to clarify the feasible way of EU registration for Chinese materia medica products and to provide reference for the Chinese enterprises which are aspiring to open up the EU market.

Key words: Chinese materia medica product; European Union; food supplements; well-established use of medicine; traditional use of medicine

欧洲议会和欧盟理事会颁布的传统草药药品法令 2004/24/EC, 对欧洲草药产品市场的进一步规范具有里程碑意义。2011 年 4 月 31 日, 该法令规定的 7 年过渡期结束, 所有草药产品必须通过药品注册审批, 即要符合欧盟对药品质量、安全、有效性要求, 才能作为药品在市场销售。截止目前, 仅地奥心血康胶囊通过欧盟药品注册批准, 绝大部分中成药遭遇强制退出欧盟药品市场的尴尬局面, 业界

甚至一度误认为尚未注册成功的中成药将再无机可进入欧盟市场^[1], 而事实上中药产品可继续提出药品注册上市申请, 经批准后仍可进入欧盟药品市场销售, 或者还可以食品、化妆品等身份进入欧盟市场^[2]。因此, 本文旨在对欧盟草药产品主要的上市途径和相关法规进行全面解析, 明确中药产品进入欧盟的可行路径, 为有志进军欧盟市场的中药企业提供一定思路和参考。

收稿日期: 2013-11-26

基金项目: 国家科技部“十二五”重大新药创制专项资助项目“中药欧盟注册研究”(2012ZX09101231)

作者简介: 瞿礼萍 (1984—), 女, 临床中药学博士研究生, 主要从事中药欧盟注册相关研究。E-mail: yesuan_1984@163.com

*通信作者 邹文俊 Tel: (028)82855465 E-mail: zouwenjun@vip.163.com

1 草药产品在欧盟上市的途径及相关法规

根据欧盟已颁布涉及草药产品管理的相关法规或法令,依据产品原料特点和预期用途,草药产品可以食品、药品、化妆品和医疗器械等几种形式在欧盟市场上市销售(图1),其中食品补充剂、固有应用草药药品、传统应用草药药品是欧盟上市主要途径。与草药相关的食品法规包括:《欧盟通用食品法》[Regulation (EC) No 178/2002]、《食品补充剂法令》(Directive 2002/46/EC)、《新资源食品和成分法令》[Regulation (EC) No 258/97] 以及欧洲食品安全局(European Food Safe Authority,

EFSA)针对植物来源成分作为食品补充剂的技术指南^[3]。与草药产品相关的药品法规主要包括:《欧盟人用药品法令》(Directive 2001/83/EC)、《欧盟传统草药药品法令》(Directive 2004/24/EC)以及欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)针对草药药品制定的一系列技术指南。除食品和药品形式外,草药产品还可依据《欧盟化妆品法令》[EU Regulation (EC) No 1223/2009]以化妆品身份上市销售,也可以依据《欧盟医疗器械指令》(Directive 93/42/EEC)的规定,作为医疗器械上市销售。

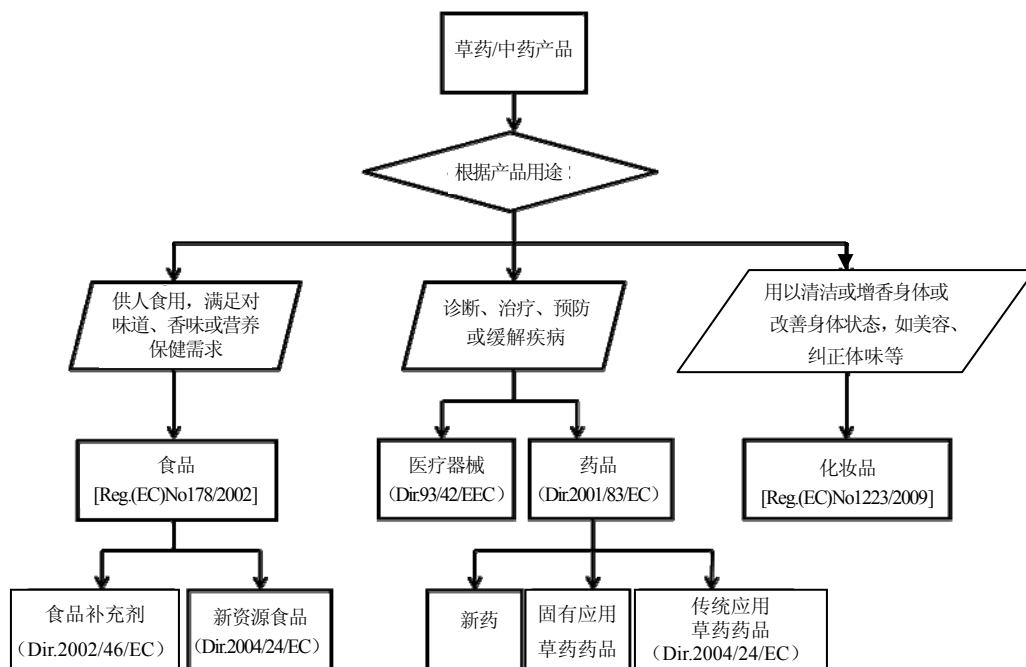


图1 草药产品进入欧盟市场的途径

Fig. 1 Ways for herbal medicine products to enter EU market

对于中药产品,尤其药食两用的中药如枸杞子,可根据相关食品或药品法令分别作为食品补充剂或药品进入欧盟市场,前者需符合食品法相关安全性规定以及有关添加剂成分、卫生学、黄曲霉毒素、杀虫剂、除草剂以及辐照残留等规定;后者需符合作为药品对质量、安全、有效性的要求。此外,如对人体皮肤具有一定改善作用的软膏类中药产品也可通过化妆品形式进入欧盟市场,而对于外用贴剂类中药产品,还可以考虑作为医疗器械进行产品注册。食品补充剂和药品是中药产品目前最主要的欧盟上市途径,因此,本文将重点介绍中药产品作为食品补充剂和药品进入欧盟市场的相关法规与要求。必须说明的是,根据欧盟 2004/24/EC 法令中相

关定义^[4],草药药品仅指植物来源的药品,含动物或矿物原料的中药产品尚不能作为欧盟草药药品上市销售,因而本文所述中药产品仅限于以植物为原料的中药产品。

2 中药产品作为食品补充剂在欧盟上市

根据《食品补充剂法令》(Directive 2002/46/EC)规定^[5],食品补充剂是指补充正常膳食的食品、浓缩的营养素或其他具有营养或生理效应的物质,它可由单一成分或混合物组成,以胶囊、片剂、丸剂和其他相似的形式,或以分装在能够计量容器中的液体或粉末形式出现。食品补充剂的原料可包括维生素、矿物质、氨基酸、必需脂肪酸、膳食纤维、各种植物及草药提取物等。

由于欧盟各成员国对构成食品补充剂的成分认识不统一,2002/46/EC法令仅对作为食品补充剂中维生素和矿物质制定了具体规定,并列出相关名单。而对含其他成分如植物或草药提取物的食品补充剂,目前尚未在欧盟层面做出具体要求,由各成员国根据本国进一步细化的相应法规进行管理。2008年,欧盟委员会根据2002/46/EC法令要求向欧盟理事会和欧洲议会提交的关于该法令对维生素、矿物质成分以外的其他成分规定的报告中进一步显示,欧盟委员会目前仍不会对其他食品补充剂成分(含草药成分)在2002/46/EC法令中进行具体规定和要求^[6]。因此,目前中药产品要在欧盟以食品补充剂的形式上市,在遵循2002/46/EC法令总体原则的基础上,其具体规定为欧盟各成员国制定。

欧盟并非孤立对食品补充剂进行管理,而是将其蕴含于欧盟整体的食品监管体系中进行综合管理,除Regulation (EC) No 178/2002、2002/46/EC法令外,食品补充剂还需遵循一系列相关法规的要求。如对于食品补充剂的功能声称,需符合《食品营养与健康声称法令》(Regulation EC/1924/2006)中有关“营养声称”(Nutrition claims)和“健康声称”(Health claims)的规定^[7];食品补充剂的标签应按2000/13/EC法令对标签的规定,标明其成分种类、名称和每种成分的数量、日摄入量,以及超出该量的安全性警告;并声明不是食品的替代品;当产品的说明类似于医学产品的说明时,要指明“该产品并非医学产品”等;食品补充剂不得含有任何对产品具有预防、治疗或治愈人类疾病特性的声称^[8]。此外,Regulation EC/852/2004、Regulation EC/396/2005、Regulation EC/1881/2006等还对食品补充剂中微生物、农药残留及其他特定污染物如硝酸盐、黄曲霉毒素、铅、镉、汞、二噁英等的最高限量做出规定。

需注意的是,如果中药产品在1997年以前已在欧盟广泛使用,可直接根据上述食品补充剂相关法规进行申请,此种途径相对容易。否则,根据《新资源食品和成分法令》[Regulation (EC) No 258/97]^[9],1997年5月15日以前未在欧盟广泛使用的任何食品补充剂将纳入新资源食品管理,申请者须提交产品的科学资料(成分组成、营养价值、代谢特点、预期用途、生产工艺等)以及详细安全性评价报告,经欧洲食品安全局(EFSA)及相关管理机构严格审批通过其风险评估后,再由EFSA向欧盟食品链及动物

健康常设委员会(Standing Committee on the Food Chain and Animal Health, SCFCAH)提交含有证明食品所含成分在其使用条件下服用安全的科学数据资料,根据SCFCAH意见决定最终是否批准上市。

3 中药产品作为药品在欧盟上市

2001/83/EC法令是欧盟现行的基本药品法,该法令涵盖65/65/EEC在内的10余部法令,并对欧盟各成员国人用药品法规的差异进行统一,对其在EMA及各成员国的注册、生产、销售、说明书、广告及包装标签等均提出了系统的要求。随着欧盟法规的进一步完善,又陆续颁布了包括传统草药法令2004/24/EC在内12部法令对2001/83/EC进行修改和补充。2012年11月,欧盟发布了2001/83/EC法令的合并版本。根据法令第1条,草药药品是一种或多种草药物质、一种或多种草药提取物,以及一种或多种草药物质与一种或多种草药提取物复方作为活性组分的任何一种药用产品^[4]。按现行2001/83/EC和2004/24/EC法令,中药产品要在欧盟以药品身份获得上市批准,可采用全文本(Complete dossier)、固有应用(well-established medicinal use, WEU)和传统应用(traditional medicinal use, TU)申请3种方式实现。欧盟的药品注册申请统一采用通用技术文件(common technical document, CTD),涉及5部分,即模块1——地区性行政管理资料;模块2——研究内容概要和综述;模块3——质量研究报告;模块4——非临床研究报告;模块5——临床研究报告。中药产品若采用全文本申请,须按法令完成模块3、4、5中所有研究项目,包括药品理化、生物或微生物、药理、毒理和临床试验研究,基本等同于对新化学物质类药品的要求,这对于成分复杂的中药产品而言,可行性很小,中药产品欧盟上市途径主要应为后2种。

固有应用草药药品是指在欧盟药用已超过10年、具有明确的草药定量使用数据、具有能充分反映草药安全有效的科学文献的草药产品^[10]。这类产品在申请上市许可时,其非临床和临床研究报告可采用相应的科学文献替代其非临床和临床试验数据,以证明具有确切疗效和可靠的安全性。该科学文献资料可包括公开发表的对照或非对照临床试验、药物流行病学研究、队列研究或观察性研究等,也可以使用WHO专论、德国E委员会专论、ESCOP专论等。需注意的是,申请者所提交的科学文献或资料必须足以支撑上述药品相关法令对模块4和5

中所有项目的要求,如药理、药物代谢、毒理特点,以及人体药物代谢、药效和各种临床试验研究情况等。如果申请者所提交的文献资料无法达到管理当局的最低要求,则需补充部分试验数据以达到相关要求^[11]。

传统应用草药药品在 2004/24/EC 法令中首次得到定义,满足产品适应症应属自我药疗范畴、剂型为口服/外用或吸入制剂、按特定剂量服用、有充分的传统应用资料证明产品在特定条件下使用无害且在药品申请日之前已有 30 年以上药用历史(含在欧盟药用超过 15 年)等条件的草药药品属于该药品^[4]。欧盟针对该类产品制定了简化注册程序,其非临床和临床研究报告可直接用安全性文献综述和传统应用证据替代,申请者不需提供科学文献资料逐一支撑申报资料模块 4 和 5 中的每个项目。传统应用证据作为传统应用草药药品申请最重要的前提条件,欧盟各成员国对其认定总体原则是一致的,具体认定办法各成员国根据具体情况进行规定。如英国药品和健康产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)认为该传统应用证据可以是已在欧盟上市的草药药品信息、官方或医师的医疗配方、产品公开的说明书资料、公司档案资料(如宣传册、销售单、发票等)、教科书等。

4 中药产品欧盟上市可行途径的比较

4.1 食品补充剂与药品

根据现行法规,若中药产品以食品补充剂的形式进入欧盟市场,产品被纳入食品法规体系进行管理,不需达到《欧洲药典》要求和在欧盟 GMP 条件生产,不需要进行上市前的审批注册,上市后也不需进行欧盟药物警戒研究,具有相对较为容易、投入少的特点。但按此种途径进入欧盟后,产品不能宣传有效性,不能纳入医疗保险体系,销售有限。相反,若作为药品进入欧盟市场,产品需按《欧洲药典》要求完成产品质量研究、建立符合欧盟 GMP 要求的生产车间,并根据固有应用或传统应用草药品上市申请的需要,提交相应的科学文献或安全性综述和传统应用证据以满足欧盟对药品有效性和安全性的要求,产品上市后需纳入欧盟药物警戒系统,难度较大、投入多。但作为药品进入欧盟主流市场,不仅可能进入医疗保险体系,实现销售的实质突破,更在提高我国中药产品国际地位发挥重要作用。

需注意的是,根据 Regulation (EC) No 258/97 如果中药产品在 1997 年以前未在欧盟广泛使用,即

使符合食品补充剂的所有要求,仍须纳入新资源食品管理,开展大量安全性试验证明其安全性,在某种程度上甚至比采用传统应用药品申请的障碍更大^[2]。对于如何证明产品在 1997 年以前已在欧盟广泛使用,该法规并未做具体规定,2012 年欧盟消费者保护总署(DGSANCO)发布的一项指南显示,可采用产品作为食品的销售信息,如发票与欧盟销售金额报道等其他销售相关资料,产品进出口的官方单据,以及有可靠来源的食谱或烹饪书籍等^[12]。中药产品应选择食品或药品哪种途径,宜根据企业自身定位和产品具体特点和在欧盟使用情况进行个例分析决定。

4.2 药品固有应用申请和药品传统应用申请

中药产品通过固有应用和传统应用申请方式进入欧盟药品市场,在产品质量与生产、上市后药物警戒方面的要求,均与其他药品相同,主要区别在于固有应用申请通过科学文献资料,尤其是临床研究数据资料,证明产品有效性和安全性,而传统应用申请通过传统应用证据和专家报告证明产品传统应用和安全性。前者对疗效的要求更高,难度也更大,对适应症也无限制;而后者更强调产品安全性,适应症一般限制在自我药疗范畴。对于中药产品而言,由于缺乏国际认可的科学文献,选择传统应用申请可能相对更为适合,但因为在适应症和剂型方面存在诸多限制,仅对部分中药产品适用。鉴于此,建议国内企业可分阶段开展中药产品的欧盟注册,首先进行传统应用申请,选择欧洲容易接受的草药适应症如月经不调、月经痛、更年期综合症、感冒等领域中的特色中药进行注册,提高中药产品在欧盟的认可度。同时,选择中医药优势领域,加强相应中药产品的基础研究,开展符合现代规范临床试验研究与重视高质量学术论文的发表,为进行欧盟固有应用申请奠定坚实基础。

此外,除食品补充剂和药品 2 种途径,中药产品尚可通过医疗器械或化妆品的途径进入欧盟市场。若产品为口服制剂,可主要考虑作为食品补充剂或药品方式;若为外用制剂,除药品途径而外,还可考虑是否可作为医疗器械、化妆品上市。

5 结语

在草药或植物产品备受关注的今天,欧盟作为全球最大的草药市场,是中药产品进军国际市场的首选。值得一提的是,荷兰药品审评委员会(MEB)已于 2012 年 3 月正式批准地奥心血康胶囊作为传统草

药药品在荷兰上市,并成为第一个来自欧盟境外获得批准的传统植物药品^[13]。本文主要对中药产品以饮食补充剂、固有应用申请和传统应用申请的不同上市途径进行了介绍,以期对我国相关企业有所借鉴。中药产品究竟应选择何种途径进入欧盟市场,不仅要取决于产品本身,同时也取决于企业对市场的期望、自身规模、投入和法规研究等因素的综合考量。

参考文献

- [1] 张 跃. 中成药欧盟注册的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.
- [2] Efferth T, Greten H J. The european directive on traditional herbal medicinal products: friend or foe for plant-based therapies [J]. *J Chin Integr Med*, 2012, 10(4): 357-361.
- [3] European Food Safe Authority. Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements [J]. *EFSA J*, 2009, 7(9): 1249.
- [4] The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2004/24/EC amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use [S/OL]. 2004-03-31. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0085:0090:en:PDF>.
- [5] The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2002/46/EC on the approximation of the laws of the member states relating to food supplements [S/OL]. 2002-06-10. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:183:0051:0057:EN:PDF>.
- [6] Commission of the European Communities. Report on the use of substances other than vitamins and minerals in food supplements [S/OL]. 2008-12-05. http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/supplements/documents/COMM_PDF_COM_2008_0824_F_EN_RAPPORT.pdf.
- [7] The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1924/2006 on nutrition and health claims made on foods [S/OL]. 2006-12-20. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:404:0009:0025:EN:PDF>.
- [8] The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2000/13/EC on the approximation of the laws of the Member States relating to the labelling, presentation and advertising of food stuffs [S/OL]. 2000-03-20. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:109:0029:0042:EN:PDF>.
- [9] The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 258/97 of the European parliament and of the council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients [S/OL]. 1997-01-27. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1997:043:0001:0006:EN:PDF>.
- [10] The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use [S/OL]. 2001-10-06. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20121116:EN:PDF>.
- [11] Committee on Herbal Medicinal Products. Guideline on non-clinical documentation for herbal medicinal products in applications for marketing authorization (bibliographical and mixed applications) and in applications for simplified registration [S/OL]. 2006-09-07. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003576.pdf.
- [12] Sanco D G. "Human consumption to a significant degree" information and guidance document [J/OL]. 2012-10-09. http://ec.europa.eu/food/food/biotechnology/novelfood/documents/substantial_equivalenc_en.pdf.
- [13] The Medicines Evaluation Board (MEB). First authorisation of traditional herbal medicine from outside the European Union [S/OL]. 2012-03-22. http://www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-medicines/actueel/First_Authorisation_of_Traditional_Herbal_Medicine_from_outside_the_European_Union/default.htm.