

## 【 审评规范 】

## EMA 对草药产品申请上市许可或注册的非临床资料的要求

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

**摘要:** EMA 于 2017 年 8 月发布了“公认和传统草药产品申请上市许可或注册的非临床文件的指导原则(草案)”。该指导原则指出传统和公认的草药物质或制剂, 在获得人体充分而详实经验的情况下, 单次给药和重复给药毒性、毒代动力学研究、免疫毒性以及局部耐受性试验是不必要的; 而其生殖毒性、遗传毒性和致癌性, 如果发表的文献不能用或不足, 附加非临床试验是必要的。详细介绍该指导原则主要内容, 以期对拟在欧盟上市的中草药产品有所帮助, 也对我国草药监管有所启发。

**关键词:** 欧洲药品局; 草药产品; 非临床文件; 上市许可; 药品注册; 指导原则

**中图分类号:** R282.710.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2017) 12- 1677 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.001

## EMA requirements for non clinical information on herbal products in applications for marketing authorisation/registration

XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

**Abstract:** EMA in August 2017 issued “guideline on non-clinical documentation in applications for marketing authorisation/registration of well-established and traditional herbal medicinal products (Draft)”, which pointed that it is no necessary to carry out the test of single dose and repeated dose toxicity, toxicokinetic studies, immunotoxicity as well as local tolerance of traditional and well-established herbal substances or preparations under the condition that sufficient and well-documented experience is available in humans. However, additional non-clinical testing would be necessary, if the content of the toxicity of reproduction, genotoxicity and carcinogenicity in the published literature is not available or insufficient. This article describes the guideline in detail and is expected to be a direct help to the traditional Chinese medicines and herbal medicines that are intended to be marketed in the European Union, as well as to have inspiration on the supervision.

**Key words:** EMA; herbal medicinal product; non-clinical documentation; marketing authorisation; registration; guideline

欧洲药品局(EMA)于2017年8月发布了“公认和传统草药产品申请上市许可或注册的非临床文件的指导原则(草案)”<sup>[1]</sup>。该指导原则是EMA在2006年发布的“上市许可申请(文献和混合申请)和简化注册申请草药产品的非临床指导原则”<sup>[2]</sup>的第1次修订版。“上市许可申请和简化注册申请草药产品的非临床指导原则”的出台,对中药材和中药出口欧洲市场产生一定的影响<sup>[3]</sup>。

本文按照该指导原则中“执行摘要、前言、适用范围、法律依据、非临床资料、非临床概述/专家

报告”6个标题,详细介绍该指导原则的主要内容,以期对拟在欧盟上市的中草药产品的非临床研究和注册有所帮助;也对我国监管部门加强中成药的非临床研究和监管有所启发。

### 1 执行摘要

该指导原则旨在给公认草药产品上市许可和传统草药产品注册申请的准备和评估提出建议。该指导原则应与2001/83/EC指令<sup>[4]</sup>描述的一般要求一起阅读,尤其是其附件I和EMA公布的一般方法学要求。

收稿日期: 2017-09-12

作者简介: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

该第 1 次修订版是初版发布 11 年后, 根据国家 and 欧洲程序中以及在编写《欧盟草药专论》期间使用该指导原则时所获得的经验, 对该指导原则初版的更新。同时考虑了在发布第 1 版时, 尚未出现的下列相关指导原则: 草药物质/制剂遗传毒性的评估 (EMEA/HMPC/107079/2007)<sup>[5]</sup>、传统草药产品/草药产品遗传毒性试验材料的选择 (EMEA/HMPC/67644/2009)<sup>[6]</sup>、遗传毒性杂质限度 (CPMP/SWP/5199/02、EMEA/CHMP/QWP/251344/2006)<sup>[7]</sup> 和 ICH S2 (R1) 人用药品遗传毒性试验和数据解释 (CHMP/ICH/126642/2008)<sup>[8]</sup>。该指导原则的所有部分都相应地做了修改。

## 2 前言

草药产品广泛用于欧盟内、外。这种广泛使用的草药产生了有关非临床安全性的大量文献资料, 然而, 发表的公认和传统草药制剂的非临床试验往往是不完整的或不符合现今技术发展水平的。草药制剂的复杂成分是一种额外的挑战。为了更好地了解此类产品的固有风险, 并促进持续的安全评估, 有必要规定非临床数据的最低要求。发表的毒理学资料包括科学上可接受的专论、好的临床经验 (在人体使用的时间和程度)、流行病学研究和数据以及在人体广泛传播使用获得的上市后经验, 可能有助于避免不必要的动物试验 (2001/83/EC 指令, 附件 I, 第 II 部分(1)b)。

2001/83/EC 指令允许上市许可文献申请中使用已发表的文献。传统草药产品简化注册将以专家报告、文献数据和新的试验 (如果有必要) 为依据。这些法律规定绝没有放宽 2001/83/EC 指令附件所提出的安全性证据的要求。与患者或消费者安全性相关的各个方面, 都必须由适当的文献或适当的文献综述所覆盖, 在上市申请的非临床摘要或注册过程的专家报告中必须谈及, 并应提交缺乏这种数据理由。对使用时间周期 (有时长达数世纪) 很长的草药制剂的文献数据的具体特征描述的要求, 需要申请人和主管当局查阅有关如何起草和评价这种申请的另外的指导原则。

## 3 适用范围

该指导原则给予上市许可的文献申请的公认草药产品非临床数据最低要求指导, 以及对传统草药产品简化注册的专家报告中应涉及的和为证明安全性可能必须附加的非临床安全性试验的非临床安全性方面问题给予指导。

该指导原则也可用于起草欧洲联盟草药专论或列入传统草药物质目录的评估框架。

## 4 法律依据

2001/83/EC 指令第 10a 条明确规定, 如果申请人根据 2001/83/EC 指令的附件 I 第 II (1) 部分所述规定, 提交已发表的科学文献的详细参考资料证明, 该药品的活性物质在欧盟内已公认药用至少 10 年, 并且依据附件 I 所列条件具有确切疗效和可以接受的安全水平, 申请人无需提供药理和毒理试验结果。

2001/83/EC 指令的第 2a 章对传统草药产品简化注册做出了具体规定, 该药长期药用至少有 30 年 (包括在欧盟内至少 15 年)。根据第 16c 条, 注册申请应在其他项目中附有安全数据综述和专家报告 (详见“传统草药产品注册申请准备采用的 CTD 格式的指南原则” (EMA/HMPC/71049/2007 Rev. 2)<sup>[9]</sup>。主管当局可根据附件 I 要求, 评估安全性所需的附加数据。如果传统使用注册申请涉及第 16F 条第 1 段所列目录中包含的草药物质、制剂或其复方, 那么可不提供第 16c(1)(b)(c) 和 (d) 条规定的的数据。第 16e(1)(c) 和 (d) 将不适用。然而, 申请人应该谈到与传统草药终产品, 尤其是辅料及其对安全性影响有关的方面<sup>[10]</sup>。

## 5 非临床资料

### 5.1 一般原则

任何评估都必须基于草药物质或草药制剂的定义。即使一个“完整”的质量文件在起草非临床文档时尚未获得, 草药物质或草药制剂的基本植物和植物化学特性必须确定。必须考虑可能使用的不同草药制剂和草药制剂复方的差异, 并为具体的、单一的和具有良好特征的草药制剂记录人体获得的经验。如果合理, 可使用密切相关的提取溶剂 (例如不同浓度的乙醇/水混合液) 的同一种草药物质的药物提取率 (Drug extract ratio, DER) 或密切相关的 DER。

提交的非临床文件应基于科学文献的广泛文献检索, 包括植物疗法和传统草药的手册和专论以及电子数据库检索。搜索方案和搜索结果必须列入该文件。如果欧洲草药产品委员会 (HMPC) 支持草药物质或草药制剂列入欧盟草药专论或目录的评估报告存在争议, 这些争议可被看作是从评估报告所述文献检索特定时间开始的广泛文献检索的时间起点。应该评价不符合当前技术发展水平 (如,

GLP 要求)的非临床研究的可靠性。应该避免盲目地重复动物试验。

特别是,应评估动物研究的预期效应是否会改变受益/风险评估,并影响准予市场许可或注册。

公认的草药产品或传统草药产品中的许多草药制剂具有可接受的安全性,因为有长期药用和(或)食用依据。然而,在发现或怀疑安全问题的情况下,可能需要进行非临床研究。某些特定的非临床研究(如,遗传毒性研究或成品的局部耐受性研究)的缺乏或不完整,也可能产生安全问题。应提供这种额外的研究,以支持上市许可或注册。

在 2001/83/EC 指令所述的条款中提及有在人体获得的充分而详实经验的情况下,传统和公认的草药物质或制剂的单次给药和重复给药毒性、毒代动力学研究、免疫毒性以及局部耐受性试验是不必要的。同样,如果没有理由预测特定的风险,药理学试验,包括主要和次要的药理学、安全药理学以及药动学是没有必要的。必须讨论草药物质或制剂和其他药用产品之间的药代动力学相互作用的可能性。非临床概述或专家报告必须涉及这些方面,并说明为什么有记录的医疗经验可证明草药物质或制剂使用安全是合理的,尽管没有提供这类试验(见附件 I,第 2(1)c 部分)。

总的来说,长期使用过程中收集的文献记载的经验,将是对传统和公认的草药产品非临床评估的主要依据。为此,应特别注意临床上难以检测或甚至无法检测的作用。这些作用包括生殖毒性、遗传毒性和致癌性。为评估草药物质或制剂,必须讨论其分离组分数据的相关性。如果发表的文献不能用或不足,公认的和传统的草药物质或制剂附加非临床试验是必要的。鼓励利益相关者和有兴趣的各方以合作方式,研究可比的草药制剂,如用不同浓度乙醇从相同草药物质制备的提取物和用可比的 DERs 进行研究<sup>[6]</sup>。

## 5.2 遗传毒性

应评估草药制剂潜在的遗传毒性,因为药物警戒和长期使用不能用作没有遗传毒性作用的证据。可从许多活性物质获得遗传毒性数据;然而,其质量往往不能满足安全评估的要求。如果不能做充分评估,那么就需要进一步的遗传毒性试验。

只有在结果的相关性不明确或结果提供怀疑原因的情况下,才需要重复研究。对于这种情况,可以考虑以下几个方面:

结构相关的问题:当评价密切相关的活性物质时,应注意单一组分(如,黄樟素)、草药或草药制剂的已知遗传毒性。如果遗传毒性基于特殊的结构成分或归因于一组成分,则应做相关检测。

现有数据的外推:如果有草药物质或草药制剂遗传毒性(阳性或阴性)的数据,可以根据具体情况外推到其他草药物质或草药制剂。必须提供比较植物化学特点或解释括号法和矩阵法设想应用的数据。必须给出不期望差异改变遗传毒性的详尽的理由。

建议现有遗传毒性数据不足的物质,首先做体外试验<sup>[4]</sup>。用不同菌株组合和代谢活化的细菌回复突变试验,初步评估遗传毒性是合适的。

在做试验设计和试验方案时应考虑这种试验的局限性(如,混合物或抗菌活性物的试验)。已表明细菌回复突变试验可用于检测相关的遗传变化和大多数遗传毒性的啮齿动物致瘤物。在大多数情况下,体外阴性的草药制剂在体内也表现出阴性结果。在体外试验呈阳性结果的情况下,可通过适当的研究方法(主要是体内方法)澄清其结果<sup>[8]</sup>。在 HMPC 另外的指导原则中,全面地介绍了完整的试验方案<sup>[5-6]</sup>。

## 5.3 致癌性

在没有怀疑致癌潜能的情况下,不需要致癌性研究。然而,即使怀疑有致癌作用,也不一定要进行致癌性研究。在决定致癌性研究时,应考虑的一些要点如下:

根据遗传毒性研究结果怀疑并可能要在进一步的遗传毒性研究中澄清(主要是体内研究)吗?

是根据可能的表观遗传机制的怀疑吗?

现有科学数据(非临床、临床、流行病学、上市后等)的程度和质量足以驳斥对预期使用的怀疑吗?

现有的科学数据(非临床、临床、流行病学、上市后等)的程度和质量足以对草药产品的预期受益做出积极的效益-风险评估吗?

## 5.4 生殖和发育毒性

有关生育力的生殖毒理学研究通常没有必要,除非有被关注的理由。可能需要更详细评估的实例,包括激素样作用以及其他内分泌紊乱或传统使用影响生育力的文献报告。必须根据植物化学特性,剂量学、给药途径,使用持续时间等,讨论草药物质或草药制剂这些数据的相关性。

应评估潜在的胚胎-胎儿和围产期-产后发

育的生殖毒理学。生殖毒性数据是从许多衰老的物种获得的, 这些数据往往不可靠。在结果意义不明确且有怀疑理由的情况下, 需要重复这些试验。如果在科学文献中发现生殖毒性(非临床、临床、流行病学、上市后、传统应用)的阳性信号, 则有必要进一步研究生殖毒性, 申请人有正当理由的除外。

如果满足下列标准之一, 动物生殖毒理学试验是没有必要的: 提供了上市后研究结果或足够有力的流行病学数据或上市后安全研究; 系统和全面的科学文献检索结果和上市后经验的评估没有发现生殖毒性的阳性信号, 而且草药产品不拟用于妊娠和哺乳期女性; 有妊娠妇女和和新生儿的研究结果; 该药不拟用于可能妊娠的女性。

临床概述应涉及可能妊娠和妊娠女性的问题。这种资料评价和说明书应遵循相关的 EMA 指导原则。

## 6 非临床概述/专家报告

要依据 CTD 格式描述 2001/83/EC 指令的附录 I 要求的所有部分<sup>[11]</sup>。当不进行草药制剂的非临床试验时, 专家必须提出理由。如果预期草药产品与其他药品合用, 则必须阐明潜在的相互作用。如果文献涉及的草药制剂与拟上市制剂不同, 必须详细解释, 尽管存在着差异为什么还使用这些数据。

专家应讨论现有的密切相关的草药制剂和该植物不同部位的已发表的毒理学数据, 如果相关, 还应讨论同一属或科的数据。如果有草药制剂已知组分的毒理学数据, 专家应讨论这些数据的相关性, 以便评估该草药制剂的安全性。

在“草药物质/制剂遗传毒性评价指导原则”<sup>[5]</sup>中, 也考虑到与草药物质较少组分相关的风险评估。

从公认或传统使用和产品特性概要(SmPC)所述条件来看, 提交的数据应表明产品的安全水平是可以接受的。应讨论偏离目前技术发展水平要求的意义, 以便解释研究结果。

## 7 结语

本文介绍的 EMA “公认和传统草药产品申请上市许可或注册的非临床文件的指导原则”指出, 长期使用过程中收集的经验, 是传统和公认的草药产品非临床评估的主要依据。在获得人体充分而详实经验的情况下, 传统和公认的草药物质或制剂的单次给药和重复给药毒性、毒代动力学研究、免疫毒性以及局部耐受性试验是不必要的。如果文献资料不能用或不足以说明问题, 附加非临床试验也是必要的。遗传毒性文献资料质量往往不能满足安全

评估的要求, 而需要进一步的遗传毒性试验。在没有怀疑致癌潜能的情况下, 往往不需要致癌性研究。生育力的生殖毒理学研究通常没有必要。可能需要更详细评估的实例包括激素样作用以及其他内分泌紊乱或传统使用影响生育力的文献报告。胚胎-胎儿和围产期-产后发育的生殖毒性数据往往不可靠。如果在科学文献中发现生殖毒性的阳性信号, 则有必要进一步研究生殖毒性。无疑, EMA 该指导原则对拟去欧盟上市的中草药产品的非临床研究和注册有直接帮助。

美国也有用文献资料替代临床前药理毒理学实验研究, 批准植物药进入初期临床研究的规定<sup>[12]</sup>。我国目前尚无这种以中草药人体使用经验的文献资料作为非临床评估主要依据的政策。而我国中草药文献资料浩如烟海, 如何借鉴欧美在草药注册审批中重视利用文献资料的经验, 发挥这些文献资源在我国中草药非临床评估中的作用, 是值得我们深入思考和研究的重要课题。

## 参考文献

- [1] EMA. Guideline on non-clinical documentation in applications for marketing authorisation/registration of well-established and traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2017-08-22)[2017-09-07]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/08/WC500233817.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/08/WC500233817.pdf).
- [2] EMA. Guideline on non-clinical documentation for herbal medicinal products in applications for marketing authorisation (bibliographical and mixed applications) and in applications for simplified registration [EB/OL]. (2006-09-07)[2017-09-07]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003576.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003576.pdf).
- [3] 瞿礼萍, 邹文俊, 姬建新, 等. 中药产品欧盟上市可行途径及法规解析 [J]. 中草药, 2014, 45(5): 603-607.
- [4] The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC [EB/OL]. (2001-11-06)[2017-09-07]. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf).
- [5] EMA. Guideline on the assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations [EB/OL]. (2008-05-21)[2017-09-07]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003569.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003569.pdf).

- [6] EMA. Guideline on selection of test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2009-11-12)[2017-09-07]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500059583.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500059583.pdf).
- [7] EMA. Guideline on the limits of genotoxic impurities [EB/OL]. (2006-06-28) [2017-09-07]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002903.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf).
- [8] ICH. Guideline S2 (R1) on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use [EB/OL]. (2012-06-01)[2017-09-07]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/12/WC500119604.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119604.pdf).
- [9] EMA. Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2015-03-10)[2017-09-07]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2015/04/WC500185353.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/04/WC500185353.pdf).
- [10] EMA. Guideline on the principles of regulatory acceptance of 3Rs (replacement, reduction, refinement) testing approaches [EB/OL]. (2016-12-15)[2017-09-07]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/03/WC500224306.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500224306.pdf).
- [11] ICH. Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: safety nonclinical overview and nonclinical summaries of module 2 organisation of module 4 [EB/OL]. (2003-07-01)[2017-09-07]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002727.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002727.pdf).
- [12] 萧惠来. 欧盟草药临床安全性和有效性评估指导原则介绍 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 285-291.