

欧洲联盟草药专论和草药目录审核和修订程序介绍

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: 欧洲药品局(EMA)于2017年10月发布了“欧洲联盟草药专论和草药目录审核和修订程序”。该文件详细描述了欧洲联盟草药专论和草药目录的修订过程,包括审核新数据、判断新数据与需要修订专论的相关性和修订。详细介绍该文件的主要内容,期望对我国中草药的医学评价有所启迪。

关键词: 欧洲药品局; 欧洲联盟草药专论; 草药目录; 修订; 程序

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)04-0534-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.006

Introduction of procedure for review and revision of European Union herbal monographs and European Union list entries

XIAO Huilai

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

Abstract: The EMA issued the “Procedure for the review and revision of European Union herbal monographs and European Union list entries” in October 2017. The document detailed the revision process of European Union herbal monographs and European Union list entries, including reviewing new data, judging the relevance of new data and the need of revision of monograph and revising. This paper introduced the contents of this document in detail, which is expected to enlighten the medical evaluation of Chinese herbal medicines.

Key words: EMA; European Union herbal monographs; list entries; revision; procedure

欧洲药品局(EMA)于2017年10月发布了“欧洲联盟草药专论和草药目录审核和修订程序(第2次修订版草案)”^[1]。目的是使欧洲草药产品委员会(HMPC)采用的所有欧洲联盟草药专论和草药目录审核和修订过程一致与均衡。该文件描述了如何确定启动欧洲联盟草药专论和草药目录修订的标准/原因以及审核和修订的相关程序和时间表,包括审核新数据、判断新数据与需要修订专论的相关性和修订等。欧盟草药专论是欧洲药品监管机构对草药的权威性医学评价,与此同时还发布了番泻叶和果的评估报告及其草药专论修订草案^[2]。本文介绍该文件的主要内容,期望对我国中草药的医学评价有启迪。

1 审核和修订程序概述

1.1 背景、范围和目的

HMPC的主要任务是编写传统草药产品中使

用的草药物质、制剂及其复方的清单(以下简称“欧盟清单”或“目录”)草案和建立传统草药产品和公认草药产品的欧洲联盟草药专论(以下称为“专论”)[2001/83/EC^[3]指令第16f(1)和第16h(3)条款]。

如果传统使用注册申请涉及包含在欧盟清单中的草药物质、制剂或其复方,那么不需要提供第16c(1)(b)(c)和(d)条款中规定的资料(即许可或注册或者拒绝给予许可或注册的详细资料、长期使用的证据以及安全数据的文献综述)。

适用于传统使用和公认使用的欧洲联盟草药专论可作为简化注册或文献上市许可申请的依据。

HMPC和欧洲委员会在他们的各自报告^[4, 5]中指出,需要通过为检索和评估新数据而适当设置的程序,定期更新HMPC所采用的专论。由于不断的科学进展和管理框架的演变,专论应该在连续不断

收稿日期: 2017-12-04

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

的过程中再评价。为防止欧洲联盟草药专论过时，定期审核和必要的后续修订过程是必不可少的。当欧洲目录存在时，欧盟草药专论的修订也会对现有目录的相关变更产生影响。在修订欧洲联盟专论之后，应根据个案原则，考虑变更的性质和存在的任何安全问题，认真评估修订目录的需要。

1.2 责任

原则上，修改专论和目录的审核或修订的报告人将是共同体专论和目录工作组（Working Party on Community Monographs and Community List, MLWP）成员，他们做初步评估。如果不能这样做，HMPC 将任命一位新报告人。也应根据同一原则，任命同行评议人。

HMPC 根据报告人的审核和建议、同行评议以及 MLWP 的商定，做出需要修订的决定。

1.3 基本原则

为防止专论和目录过时，将遵循下列 3 步程序：

第 I 步：审核新数据。可能与专论内容相关的新数据的审核，从上次发表的版本（定期审核）或任何时间提交给 HMPC 数据（不定期审核）开始。

第 II 步：决定新数据与需要修订专论的相关性。在报告人审核新数据和提议后，根据 HMPC 的决定开始修订专论。启动修订程序的决定必须经所审核数据的相关性证明。

第 III 步：修订或不修订。（1）根据 HMPC 标准程序修订^[6-8]；（2）不修订或评估报告增编。

审核和修订专论程序的细节见下文各节。表 1 概括了经审核和修订过程后，最终文件的 HMPC 的表决和发布。

表 1 审核和修订后 HMPC 最终文件的表决和发布

Table 1 Vote and release of HMPC final documents following review and revision process

相关的新数据—修订	没有相关的新数据—不修订
发布所采用的新的最终文件	
新专论	评估报告增编
新看法	
新支持性文件（评估报告和参考文献清单）	
旧的文件会发生什么变化	
现有专论、评估报告、参考文献和意见将被修订的专论、评估报告、参考文献和意见所取代。旧文件将被标明“已被取代”。	现有专论、评估报告、参考文献和意见仍作为网站上的“当前版本”。

如果合适，欧洲联盟目录的修订将与相关专论修订平行或之后不久进行。当根据 2001/83/EC^[3]指令第 16f(3)条款，修订欧洲联盟目录时，在 EMA 传达后，在欧洲委员会水平进行欧洲联盟授权立法委员会程序。

2 审核新数据

可能与专论内容相关的新数据审核，始于上次发表的版本（定期审核）或任何时间提交给 HMPC 的新相关数据（不定期审核）。

2.1 定期审核

从专论第一版（或最后修订版）出版日期或评估报告最后增编的出版日期之后（如果以前审核没有导致修订），每 5 年要考虑需要修订 1 次，以确保欧盟草药专著和欧盟目录是最新的（科学技术发展水平）。

在起草下一年度工作计划时，HMPC 决定每年定期审核优先处理的物质。定期审核选择的专论，

包括在 MLWP 工作计划中并跟踪优先列表^[9]。采用工作计划后，将开始收集科学数据。

2.1.1 时间表 HMPC 秘书处通知应定期审核专论的报告人。HMPC 秘书处也会通知报告人审核期限（HMPC 全体会议的日期）。同时，HMPC 秘书处在 HMPC 做出决定后，发布使用“专论定期审核收集科学数据的模板”^[10]要收集的“科学数据（3 个月期限）”。

报告人应在 3 个月内开始审核，审核最好在 6 个月内完成。如果报告人无法启动审核，报告人应告知 HMPC 秘书处并且由下次 HMPC 会议任命新报告人。

2.1.2 范围 为了确定是否需要修订专论，报告人应根据定期审核的“审核模板”（见本文第 6 节）审核以前专论评估期间尚未获得/现在的新数据和其他方面（如，一致性）。

2.2 不定期审核

如果其他 EMA 委员会或工作组（Working

Group, WG)、HMPC 成员、国家主管机关(National Competent Authorities, NCA)、当事人等提请 HMPC 关注新的相关数据,可启动不定期审核。

2.2.1 时间表 HMPC 秘书处一旦接到提交的数据,就立即通知相关专论的报告人。HMPC 秘书处还会通知报告人审核期限(HMPC 全体会议的日期)。报告人应在 3 个月内启动审核而且审核最好在 6 个月内完成。如果报告人无法启动审核,应告知 HMPC 秘书处并且下次 HMPC 会议任命新的报告人。

2.2.2 范围 报告人只审核提供的新数据。报告人应使用“审核模板”(见本文第 6 节)。

2.3 报告人审核新数据

如果新的数据可能导致专论的相关改变,那么报告人建议修订专论。如果新数据与专著内容相关性低,那么就建议不修订。报告人用“审核模板”将审核结果和修订建议,提交给 HMPC 全体会议(同行评议和 MLWP 商定)。MLWP 商定只需 1 次会议。

在下列情况下,新数据可被认为是相关的,并可能启动修订:

2.3.1 科学数据(如,非临床和临床安全性数据、临床有效性数据)由国家或欧洲水平评估引发的药物警戒行动之后, HMPC 可启动现有欧盟草药专论的修订。

新的安全性数据(如,当事人或成员国提供的安全性数据或文献中新的相关安全性数据)或可导致专论修改的药物警戒数据(如,使用限制、禁忌症、不良事件)也可启动现有专著的修订。

报告人将评估新发表的遗传毒性数据(如,评估是否可以建立目录)。当新数据支持建立目录时,将修订专论并起草目录。

如果新数据可能与公认使用(well-Established Use, WEU)的适应症相关,则新的临床数据可启动现有欧盟草药专论的修订,以使先前未满足公认有效性要求的草药物质或制剂,符合 WEU 的合格要求。

可导致专论修改的儿科人群(如,儿童年龄范围)或妊娠期和哺乳期研究的新安全性或临床数据,可启动现有欧盟草药专论的修订。

2.3.2 调整措施 成员国可通过其 HMPC 成员提请委员会注意,国家水平做出的影响最终欧盟草药专论和欧盟目录的任何决定。HMPC 将评估该修订可影响的其他专论修订的必要性。

第一版或最后一次修订以来过去的时间,可使不符合至少 30 年有记载药用或在欧盟 15 年使用要求的新草药物质或制剂,到现在有资格列入专论。

也有可能不符合至少 10 年公认药用的草药物质/制剂,现在有资格列入专论。

报告人应重新考虑以前根据那些理由,未列入的草药物质或制剂的资格,应修订专论(如适用)。

2.3.3 一致性 审核时,报告人应考虑协调同一治疗领域其他专论各部分或以前 HMPC 决定的措辞[如,化合物(如,侧柏酮、胡薄荷酮)新的或修订的阈值]。

报告人如果认为合适,可以确定 HMPC 可能认为适于及时修订的与其他专论的不一致。在这种情况下,报告人可建议必须修订相关专论,使之与其他专论保持一致,并在评估报告中加上理由。

不大重要的不一致不能作为修订专论的理由。如果与其他专论不一致处不重要且不启动修订,那么应在评估报告增编中予以解释。

2.3.4 转交 作为 HMPC 结果的一部分,委员会可以在其意见中列入修订相关专论和(或)目录必要性的态度,同时考虑针对转交的具体草药产品题目所商定的必要行动。

3 决定新数据与需要修订的相关性

根据报告人使用“审核模板”(第一位同行评议人和在 MLWP 上的商定)提供的建议和理由, HMPC 应决定是否有必要修订专论。

考虑的问题被提交给 HMPC 讨论,以便准备下列途径之一的决定。(1)相关的新数据或拟议的修改: HMPC 认为专论和支持性文件的修订是必要的。有关 HMPC 会议报告和会议记录中做出的决定的资料在 EMA 网站公开提供。(2)没有相关的新数据或拟议的修改: HMPC 认为专论的内容仍然合适。该专论不作修改,既不修改评估报告,也不修改参考文献。而是公布旧评估报告增编。评估报告增编、HMPC 会议报告和 HMPC 会议记录中做出的不修订专论和支持性文件决定的资料在 EMA 网站公诸于众。新数据(即可能导致专论相关变化的数据)的发现和相关性见表 2。

4 修订

4.1 范围

HMPC 决定启动修订后,报告人应根据 HMPC 标准程序,在合适的情况下修订专论、支持性文件和目录^[6-8]。在修订中,除了需要考虑其他事项外,

表 2 新数据（即可能导致专论相关变化的数据）的发现和相关性

Table 2 Finding and relevance of new data (i.e. likely to lead to relevant changes of monograph)

类别	具体内容	有	无
科学数据	可能导致专论相关变化、新的非临床安全性数据	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	可能导致专论相关变化、新的临床安全性数据	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	可能引入了新目录的新数据	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	可能导致专论相关变化的儿科人群或妊娠和哺乳期间使用的新临床数据	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	可能引入新 WEU 适应症或制剂的新临床研究	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	可能导致专论相关变化的其他科学数据	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
监管实践	传统使用 30 或 15 年的新草药物质或制剂	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	WEU 10 年的新草药物质或制剂	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	可能导致专论相关变化的其他监管做法	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	可能导致专论相关变化的转交	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
一致性	可能导致专论相关变化的新欧洲药典专论	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	可能导致专论相关变化的新的或修订的公开声明或其他 HMPC 决定	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	可能导致专论相关变化的与其治疗领域内其他专论不一致	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
其他	可能导致专论相关变化的其他不一致	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<报告人包括文本>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

还应特别注意安全性问题。

4.2 修订和采用的文件

应根据最新模板审核所有文件。超出 EMA 的身份特征（标志、字体等）和用所有欧盟官方语言列出的草药物物质通用名称，应注意模板的新元素，如新的标题（如专论第 4.6 项“生育力、妊娠和哺乳期”），新的小节（如，评估报告的总结论中的受益或风险描述）。

4.2.1 专论 将重新采用专论，在专论第 7 项下和封面页的修订日期，显示为“编辑或末次修订日期”。

4.2.2 目录 当根据修订的 2001/83/EC 指令第 16F(3)条，修订欧盟目录时，经 EMA 传达后，将在欧盟委员会级别遵循委员会程序。

4.2.3 HMPC 意见 将采用新的 HMPC 意见。有下列不同的方案：（1）HMPC 对于专论的意见；（2）HMPC 对新目录的意见；（3）HMPC 对目录修改的意见；（4）HMPC 建议撤销目录的意见。

4.2.4 支持性文件

（1）评估报告：当评估报告在所有章节中都作了广泛修改时，报告人应考虑在<第一><适当数目>修订版中引入的“1.4 重大改动”节下，插入主要修改摘要。当修改了专论的 1 项或数项时，评估报

告的相关部分应包含专论和目录（如合适）变更的新数据和解释或理由。

（2）参考文献清单：应该用考虑和修订的文献更新参考文献清单。所有支持更新评估报告的新参考文献都应包括在更新的参考文献清单中，并在适用情况下，为已阅读但不支持评估报告的参考文献单独列出一节。

（3）意见概述：在修订专论和目录（如合适）3 个月公众咨询期间，应收集并评估当事人的意见。应相应地编制公众咨询期间收到的意见概述。

4.3 程序和时间表

如果不定期审核后决定修订，应在 HMPC 决定修订的 1 个月内公布收集的科学研究数据。修订至公众咨询为止的时间，最好不超过 12 个月。

4.3.1 MLWP 的讨论和同行评议 一旦多数 MLWP 成员和同行评议人讨论并通过（最好经过 1~3 次会议），就把修订的专论或目录和支持性文件草案发送给 HMPC，供公众咨询用。

4.3.2 HMPC 为公众咨询而采纳文件草案 在随后的 HMPC 会议期间，为公众咨询采纳修订的专论或目录和支持性文件草案。

4.3.3 公众咨询 其后，发布修订的专论或目录和支持性文件草案，公开征求意见 3 个月。

4.3.4 MLWP 的讨论和同行评议 公众咨询后, MLWP 讨论所收到的意见(最好经过1~3次会议)。同行评议后, 修订的专论或目录和支持性文件草稿被转送给 HMPC, 提供最终讨论通过时使用。

4.3.5 HMPC 最终通过 在随后的 HMPC 会议期间, 修订的专论或目录和支持性文件草稿被 HMPC 通过。

4.3.6 欧盟草药目录修订的额外步骤 翻译为所有欧洲联盟官方语言(HMPC)。随后, 该欧盟目录修订草案和 HMPC 对目录修订草案的意见、评估报告、参考文献清单、修改理由的意见, 发送给欧洲联盟委员会, 随后是链接欧洲委员会网页的发布, 在该页面可访问 EMA 网站该委员会的决定。

5 对评估报告不作任何修订和增编

在 HMPC 决定不需要修订后, 根据审核模板的摘录, 将作为评估报告增编发布。专论和支持性文件将不予更改。不会发表新的意见。

关于新数据审核的摘要和结论以及主要参考文献清单(按照参考资料清单模板提供的格式)将列入增编, 该增编将在 HMPC 决定后2个月内公布。

6 审核模板^[1]

模板标题为: **欧洲联盟<植物、植物部位>草药专论<定期的><不定期的>审核**

插入植物双名法(属、种、亚种和命名人)的拉丁文植物学名称, [逗号]植物部位。

6.1 “植物、植物部位”的新数据审核

6.1.1 <定期审核(从<年份>到<年份>)>

科学数据(如非临床和临床安全性数据, 临床有效性数据): 欧盟药物警戒数据库(EudraVigilance); 科学/医学/毒理学数据库<报告人包括文本, 即数据库的名称、关键词、搜索日期, 点击次数>; 其他<报告人包括文本>。

监管实践: 在评估报告中的老市场概述(即产品达到上市30或15年); 新市场概述; 转交; 欧洲药典专论; 其他<报告人包括文本>。

一致性(如, HMPC 做出的科学决定): HMPC 做出的公开声明或其他决定; 与其治疗领域内其他专论的一致性; 其他<报告人包括文本>。

其他: <报告人包括文本>。

6.1.2 <不定期审核>

在<插入日期>通过<插入文本>将下列数据提交给 HMPC: 安全性数据; 其他科学数据<报告人包括文本>专论; 监管实践; 转交; 其他<报告人包

括文本>。

6.2 新数据审核摘要和结论

<报告人包括文本>

6.3 主要参考文献清单

<报告人包括主要参考文献>

6.4 报告人对修订的建议

需要修订, 即有与专论内容相关的新数据; 无需修订, 即没有与专论内容相关的新数据。

6.5 HMPC 对修订的决定

需要修订, 即有与专论内容相关的新数据; 无需修订, 即没有与专论内容相关的新数据。

<插入 HMPC 会议记录副本>

HMPC “一致”决定“不”修订“植物, 植物部分”的专论、评估报告和参考文献清单。<多数成员<X 超过 Y 成员>同意该决定>。<挪威代表<同意或不同意>HMPC 的决定>。

<下列成员不同意 HMPC 的决定, 并且认为存在与专论内容相关的新数据, 需要修订: <插入成员名称>>。

7 结语

“欧洲联盟草药专论和草药目录审核和修订程序”详细描述了欧盟草药专论和草药目录的修订过程, 包括审核新数据、判断新数据与需要修订专论的相关性和修订。其中引人瞩目的是一旦发现与专论修订相关的新数据, 就通过定期审核或不定期审核予以修订, 以确保其能及时反映科学技术进展水平。另外审核模板列出了应该收集的新数据。

EMA 确保草药专论和目录能及时反映科学技术进展水平的做法值得借鉴。虽然我国目前还没有类似欧洲联盟草药专论和草药目录的有关中草药的专论和目录, 但对中草药的医学评价及其管理也应注意与时俱进, 不能滞后于科技发展, 以确保临床安全有效地使用。另外, 如果我国药政管理部门也考虑建立类似欧洲联盟草药专论和草药目录的权威性中草药的医学评价, “欧洲联盟草药专论和草药目录审核和修订程序”将有直接的参考价值。

参考文献

- [1] EMA. Procedure for the review and revision of European Union herbal monographs and European Union list entries (Rev.2, Draft) [EB/OL]. (2017-10-27) [2017-12-28]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500237848.pdf.
- [2] 萧惠来. EMA 番泻叶和番泻果评估报告及草药专论介

- 绍 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(2): 182-188.
- [3] EC. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 relating to medicinal product for human use [EB/OL]. (2004-11-28) [2017-12-28]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf.
- [4] HMPC. HMPC Status report on the implementation of the provisions of chapter 2a of Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2004/24/EC as regards traditional herbal medicinal products - October 2006, Final (EMEA/HMPC/187219/06) [EB/OL]. (2006-10-31) [2017-12-28]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/09/WC500096377.pdf.
- [5] HMPC. Report on the experience acquired as a result of the application of the provisions of Chapter 2a of Directive 2001/83/EC (introduced by Directive 2004/24/EC) on specific provisions applicable to traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2008-09-29) [2017-12-28]. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A52008DC0584>.
- [6] HMPC. Procedure for the Preparation of EU monograph for herbal medicinal products with well-established medicinal use (EMEA/HMPC/182352/2005) [EB/OL]. (2007-01-11) [2017-12-28]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/12/WC500017016.pdf.
- [7] HMPC. Procedure for the Preparation of EU monograph for traditional herbal medicinal products (EMEA/HMPC/182320/2005) [EB/OL]. (2007-01-11) [2017-12-28]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/12/WC500017012.pdf.
- [8] HMPC. Procedure for the preparation of an entry to the 'Community list of herbal substances, preparations and combinations thereof for use in traditional herbal medicinal products' (EMEA/HMPC/57137/2007) [EB/OL]. (2007-07-05) [2017-12-28]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/12/WC500017053.pdf. http://www.ema.europa.eu/docs/en_gb/Document_Library/Other/2009/12/WC500017724.pdf
- [9] HMPC. Overview of status of HMPC assessment work – Priority list (EMEA/HMPC/278067/2006) [EB/OL]. (2017-11-29) [2017-12-28]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017724.pdf.
- [10] HMPC. Procedure for calls for scientific data for use in HMPC assessment works (EMA/HMPC/1004/2006 current) [EB/OL]. (2016-05-31) [2017-12-28]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/12/WC500017082.pdf.
- [11] HMPC. <Periodic><Unscheduled> review of European Union herbal monograph on <plant, plant part> [EB/OL]. (2017-10-27) [2017-12-28]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/10/WC500237849.pdf.