

• 药事管理 •

深度解析草药专论对中药欧盟注册的价值与重要性

瞿礼萍¹, 施 晴¹, 曾慧敏², 王一涛^{3*}, 邹文俊^{1*}

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 610065

3. 澳门大学中华医药研究院, 澳门 999078

摘 要: 草药专论 (Community Herbal Monograph, CHM) 是由欧盟药品监管当局组织制定, 反映欧盟对草药安全与有效性科学评价意见及结论, 并发挥促进欧盟草药药品领域技术协调作用的官方文件。作为欧盟层面对草药安全性与有效性评价的技术协调结果, CHM 评价与建立在某种程度上和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 负责审评的集中程序非常类似, 与成员国药审局审评的成员国程序、分散程序及互认可程序共同构成了欧盟草药药品监管体系集中与分权并存的特点。CHM 与传统草药药品在成员国的上市审批管理要求共同构成了 2004/24/EC 法令中有关传统草药药品在欧盟的上市审批框架, 且 CHM 作为欧盟层面对草药的评价结论, 在欧盟成员国的产品上市审批制度中具有重要地位与作用。然而, 国内至今未能对 CHM 充分认识, 更难以借助 CHM 促进中成药的欧盟注册进程。针对 2004/24/EC 法令 CHM 在传统草药药品上市审批中的核心价值进行系统解析, 结合 CHM 在成员国传统草药药品上市批准实践中的应用情况分析, 深入阐述 CHM 在欧盟草药药品上市审批过程中的价值与重要性, 以期唤起国内业界对 CHM 的充分重视, 并为中药欧盟注册提供重要参考。

关键词: 草药专论; 中药; 欧盟注册; 传统草药药品; 2004/24/EC 法令

中图分类号: R288 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)09-1916-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.09.032

Analysis on value of Community Herbal Monograph in registration of traditional Chinese medicinal products in Europe

QU Li-ping¹, SHI Qing¹, ZENG Hui-min², WANG Yi-tao³, ZOU Wen-jun¹

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

2. Chengdu Di'ao Pharmaceutical Group, Chengdu 610065, China

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

Abstract: The Community Herbal Monograph (CHM) is an official document which reflects the scientific opinion of European Medicines Agency (EMA) and plays an important role in technical harmonization of the herbal medicinal products. The role of CHM is very similar with the centralized procedure in the EU level as it represents the technical coordination results of the assessment about safety and efficacy of herbal medicine. The monograph and national procedure, decentralized procedure, and mutual recognition procedure together constitute the coexistence characteristic of centralization and decentralization of the EU medical legislation. The CHM and the traditional herbal medicine registration also constitute the core content of Directive 2004/24/EC in the EU and member state level respectively. And the CHM plays an important role in the registration of traditional herbal medicinal products in the EU member state. However, it has not yet been fully studied by domestic experts and scholars. This paper makes intensive studies on the value of CHM and analyzes the application of monograph in traditional herbal medicine registration. The purpose is to clarify the value and importance of CHM in the registration of traditional Chinese medicine in EU and to provide reference for the Chinese enterprises which are aspiring to open up the EU market.

Key words: Community Herbal Monograph; Chinese materia medica; EU registration; traditional Chinese medicinal products; Directive 2004/24/EC

收稿日期: 2017-01-21

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—), 在读博士, 研究方向为中药标准与国际化。E-mail: yesuan_1984@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@vip.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

欧盟 2004/24/EC 法令针对草药药品的特殊性,不仅对传统草药药品的概念、申报资料要求等产品在成员国上市审批中的相关问题进行具体规定,而且明确指出该类产品只能通过由成员国药品主管部门负责审评的成员国程序(National procedure, NP)、分散程序(Decentralized procedure, DCP)和互认可程序(Mutual recognition procedure, MRP)上市,而不能采用由欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)层面负责审评的集中程序(Centralized procedure, CP)^[1]。针对传统草药药品在欧盟层面的管理,EMA 于 2004 年 9 月根据 2004/24/EC 法令第 16h 条,成立了草药药品委员会(Committee on herbal medicinal products, HMPC),由 HMPC 对其进行科学评价并建立草药专论(Community Herbal Monograph, CHM)。CHM 是 HMPC 针对草药及相关制品的所有资料进行科学评价后,制定并发布的有关草药安全性与有效性的科学意见或结论,作为官方文件,旨在促进欧盟草药药品领域的技术协调统一,并为成员国对具体草药药品的审评提供评价的统一标准并奠定评价基础。因此,CHM 与传统草药药品在成员国的上市审批管理共同构成了 2004/24/EC 法令中有关传统草药药品在欧盟的上市审批框架,且 CHM 在欧盟成员国的草药产品上市审批制度中具有重要地位与作用。

2004/24/EC 法令颁布以来,国内众多学者相继对欧盟草药药品法规相关问题进行研究^[2-5]。但是,针对 CHM 进行研究分析的报道十分有限,仅本课题组前期就 CHM 基本概念、评价情况等问题进行相关论述,并以“姜黄草药专论”为例对 CHM 进行进一步阐释^[6-9]。国内对 CHM 研究认识的不足造成业内一度将其概念、作用与《欧洲药典》专论混淆不清,未能充分意识到 CHM 在欧盟草药药品法律框架中扮演的角色和发挥的重要作用,更难以借助 CHM 促进国内中成药的欧盟上市进程。本文旨在系统解析 2004/24/EC 法令中的 CHM 在传统草药药品上市审批框架中的核心价值,同时,结合 CHM 在欧盟传统草药药品上市审批中实际应用情况的分析,由此从注册法规到产品上市审批,系统阐明 CHM 在欧盟传统草药药品上市过程中的价值与重要性,以期唤起国内业界对 CHM 的充分重视,并为中药欧盟注册提供重要参考。需说明的是,CHM 包括固有应用和传统应用 2 种类别,中药进入欧盟药品市场主要采用传统草药药品上市途径,本文仅

针对传统草药 CHM 进行分析讨论。

1 CHM 在传统草药药品欧盟上市审批程序中的作用

2004/24/EC 法令第 16c (4) 条、第 16d (1) 条、第 16h (1) 条和第 16h (3) 条均对 CHM 的有关问题进行了规定,通过对规定内容的深入分析,CHM 在欧盟传统草药药品上市审批过程中的重要作用可概括为下述两大方面。

1.1 CHM 在由成员国审评的传统草药药品上市申请中的作用

由成员国负责审评的传统草药药品上市申请程序包括了 NP、DCP 和 MRP 3 种,CHM 在这 3 种上市申请的审批程序中均具有重要价值与作用,依据不同的审批程序,其发挥的作用与地位有一定差异。

1.1.1 NP 程序 在 NP 上市审批程序中,只涉及产品在一个成员国的上市申请。根据 2004/24/EC 法令第 16h (3) 条,如果所申请产品对应的草药品种已经建立了 CHM,该 CHM 文件即可作为申报或审评资料的重要组成部分或审评参考,成员国药审部门在做出最终决定时,也需充分考虑并遵循 CHM 的内容与结论;对于 CHM 在产品获得上市批准后建立的情况,已上市产品的上市许可持有人还应考虑对产品申报资料进行修改,以符合 CHM 相关内容。CHM 在草药产品上市审批方面的价值与作用已得到充分体现,目前,在欧盟成功上市的传统草药药品中,有 50% 以上的产品注册申请完全或部分基于 CHM 获得上市批准。

1.1.2 DCP 和 MRP 程序 在 DCP 和 MRP 程序中,涉及产品在多个欧盟成员国的上市申请,其具体审评过程中也涉及多个成员国药审部门的参与。DCP 是未曾获得欧盟成员国上市批准的药品同时将申请资料递交至多个成员国,其中,率先启动审评的国家作为参考成员国(reference member state, RMS)对产品进行详细评价并撰写评估报告,其余国家则作为有关成员国(concerned member state, CMS),不再单独评价产品而主要对 RMS 出具的评估报告进行核实。与 DCP 有所不同,MRP 是药品获得某一成员国的上市批准后,再向其他成员国提出申请的审批方式。通常情况下,除非发生对公众健康构成严重威胁的事件,DCP 程序中的 CMS 或 MRP 的目标成员国,均应认可已做出批准上市意见的成员国审评结论,并予以产品上市,但必须具备前提条件,即申请注册产品相应的草药品种必须建立 CHM。

根据 2004/24/EC 法令第 16d (1) 条的规定, 只有在草药品种已建立 CHM 的情况下, 其相应的传统草药药品才能适用于 MRP 和 DCP 程序; 同时, “欧盟药品管理法规集 (EudraLex)” 第 2 卷申请人须知中有关药品 MRP 程序的规定中, 也明确指出未建立 CHM 的传统草药药品属于不能允许采用 MRP 程序获得上市批准的情形。尽管 HMPC 于 2014 年在其定期发布的“问与答”^[10]文件中对未建立 CHM 草药的情况做出进一步说明, 指出产品在具有充分传统应用和安全性证据的情况下, 仍然可采用 MRP 和 DCP 程序, 但是否受理此类申请完全取决于成员国主管部门的意愿, 申请者必须在提交上市申请前与成员国进行充分地沟通与交流。根据课题组前期与荷兰药品评价委员会 (Dutch Medicines Evaluation Board, MEB) 的沟通, 在上市申请实际中, 成员国一般严格按照欧盟法令规定执行, 即只有建立 CHM 的传统草药药品方能采用 DCP 和 MRP 程序上市。

可以看出, CHM 在传统草药药品 DCP 和 MRP 上市审批程序中扮演着必不可少的重要角色。在 NP 程序中, 虽然欧盟并未强制要求成员国必须批准已建立 CHM 的传统草药药品, 但欧盟 HMPC 在 2014 年进一步对 CHM 的重要性进行了强调, 指出“虽然欧盟并不从法律上强制要求成员国遵照 CHM 内容对相应产品进行上市批准, 但考虑到 CHM 在欧盟草药技术协调及促进草药药品上市方面的重要作用, 成员国做出任何不遵循 CHM 的决定, 均须给出充分合理的解释”^[11]。可见, CHM 在由成员国负责审评的传统草药药品 NP、DCP 和 MRP 上市审批过程中均发挥着至关重要的作用。

1.2 CHM 在由 HMPC 评价的传统草药药品转介程序中的作用

根据欧盟 2004/24/EC 法令第 16c (4) 条、第 16c (1) (c) 条和第 16c (1) (a) 条的规定, 传统草药药品上市申请过程中分别有下述 3 种情形可采用转介程序 (referral), 即经由成员国将传统草药药品的有关资料移交至 HMPC, 由后者进行系统评估和仲裁评价, 并决定是否批准产品上市。其一, 产品在欧盟应用不足 15 年或无法提供在欧盟超过 15 年使用证据; 其二, 成员国在审评上市申请时, 对产品的长期传统应用证据是否充分存在质疑; 其三, 产品在 DCP 或 MRP 上市审评过程中, 欧盟成员国之间产生了不同审评意见。上述 3 种最终由 HMPC

评价的转介程序具有一个共同点, 即 HMPC 在对产品进行详细评价后, 如果认为适合作为传统草药药品批准上市, 其结果都将对产品所涉及的草药品种建立 CHM, 成员国将遵循 CHM 内容与结论对产品做出最终审批意见。可以看出, 产品在成员国药品主管部门的上市审评中, 对于其是否适合作为传统草药药品批准上市存在争议时, 或者在得到不予批准意见的情况下, CHM 均发挥了关键的补救作用, 一旦 HMPC 建立 CHM, 该产品将直接获得成员国的上市批准。

2 CHM 在欧盟传统草药药品上市审批中的应用

对欧盟成员国所批准传统草药药品中涉及的草药品种在 HMPC 的 CHM 评价状态情况, 以及 CHM 评价状态与产品上市申请数量二者的关系进行分析, 可在一定程度上反映 CHM 在传统草药药品上市审批中的应用与作用。笔者针对由单味药组成的传统草药产品 (单方传统草药药品) 进行相关统计, 截至 2014 年 12 月 31 日, 欧盟成员国批准的单方传统草药产品中共涉及到 153 种草药^[12-13], 其中, 产品上市批准数量为 3 个以上的草药有 52 种, 当中 50 种草药在 HMPC 的优先评价名单中, 且有 46 种草药已经完成评价或即将完成评价并发布 CHM, 另外 4 种也已经处于 CHM 草拟中; 在其余 101 种上市批准数量为 1~3 个的草药品种中, 也有 64 种草药在优先评价名单中, 其中有 58 种草药已经完成评价并发布 CHM, 见图 1。相反, 对于 HMPC 已经完成评价但不建立 CHM 的草药品种, 多无相应的传统草药药品批准上市。可以看出, HMPC 评价的传统草药与欧盟成员国批准的传统草药药品具有

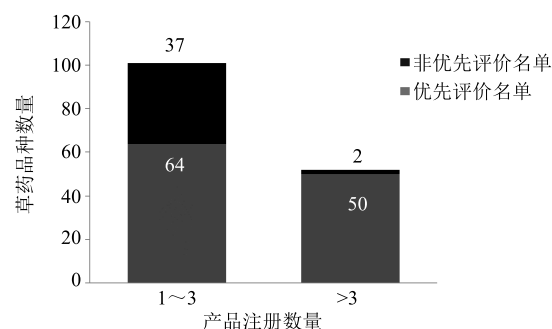


图 1 欧盟成员国批准的单方传统草药产品涉及的草药在 HMPC 评价的情况

Fig. 1 Case of EU member states approved single traditional herbal medicine products involving herbal in HMPC evaluation

高度一致性，二者相互关联。随着 HMPC 发布的 CHM 草药品种数量逐渐增多，CHM 已经越来越多被应用到传统草药药品的上市申请过程。

从 CHM 在传统草药药品上市申请中应用的具体情况来看，对 CHM 在欧盟各成员国批准单方传统草药药品上市申请中的应用情况进行了统计（截至 2012 年 12 月 31 日）^[13]，并将 CHM 在上市申请中的应用程度采用 5 个级别表示，级别 1：完全基于 CHM，并与 CHM 内容一致；级别 2：申请者将 CHM 作为重要申报资料；级别 3：申请者未使用 CHM，成员国药品主管部门在审评过程中参考 CHM；级别 4：未应用 CHM（尚未建立 CHM）；级别 5：未应用 CHM（已建立 CHM，但并未应用）。统计结果显示，在批准的单方传统草药药品中，有 50% 以上的产品在上市申请中应用了 CHM，其中完全基于 CHM 的申请占 41%，将 CHM 作为重要参考的申请占 15%，这 15% 中又分别包括了 6% 为申请者在提出上市申请时将 CHM 作为申报资料，9% 为成员国药品主管部门在审评上市申请时应用 CHM，结果见图 2。同时，有 44% 的上市申请未使用 CHM，这类情况主要为产品获得上市批准时尚未建立相应草药品种的 CHM 文件，占未使用 CHM 上市申请的 84%。Peschel 对另外虽已建立 CHM，但在其上市过程中并未予以应用的少数情况分析认为，其原因除了申请人在递交上市申请时尚未建立 CHM 外，还与产品申请内容与 CHM 不一致有关，如适应症和草药提取物类型不同、涉及 CHM 并未提及的特殊人群用药等情况。

可以看出，在成员国传统草药药品的上市批准实践中，CHM 已经在欧盟草药产品申请人与成员

国药品主管当局得到了相当程度的认可及应用，对申请人及管理部门双方均具有十分重要的价值。在法规理论解析的基础上，上述统计分析进一步从实践的角度证实了 CHM 在促进欧盟草药药品技术协调与上市审批中的重要作用。HMPC 前主席 Werner Knöss 曾指出 CHM 是传统草药上市审批的坚实基础，HMPC 对草药 CHM 的评价与建立是统一草药安全性与有效性科学评价标准的有效方式。随着 HMPC 建立 CHM 的草药品种进一步增多，基于其在上市审批中可直接代替产品传统应用及安全性证据的作用和地位，可以预见，未来欧盟传统草药药品上市程序将得到进一步简化。

3 讨论与建议

CHM 代表了欧盟 EMA 层面对传统草药安全性与有效性评价的技术协调结果，在某种程度上与 EMA 负责审评的药品集中审批程序非常类似。尽管草药药品目前不允许采用集中审批程序上市，但由 EMA 评价的 CHM 与由成员国药审局审评的 NP、DCP 和 MRP 上市审批程序共同构成了欧盟传统草药药品监管体系，并充分体现欧盟集中与分权并存的独特特点。CHM 与传统草药药品在成员国的上市审批要求，二者共同构成了 2004/24/EC 法令中有关传统草药药品在欧盟的上市审批框架，CHM 作为欧盟层面对草药的评价结论在成员国的产品上市审批过程中具有其重要地位与作用。目前国内对欧盟 2004/24/EC 法令中未充分研究与认识的方面，主要集中在欧盟监管层面的相关问题，CHM 为其核心和重中之重。通过本文从法规理论到成员国产品上市审批实践的深入分析，阐明了 CHM 在成员国传统草药药品上市审批中的重要地位与作用，其对中药产品进军欧盟市场的意义与价值不言而喻，国内业界必须予以充分重视。

在中药产品欧盟注册实践中，由于我国中药出口多以中药材、饮片及提取物为主，中药产品出口比例相对较少，且多以保健食品形式在欧盟市场销售，中成药在欧盟的上市申请与审批，实际可能会面临 2 种情形：一是在欧盟应用不足 15 年或无法提供欧盟应用证据，这直接影响产品传统草药身份的认定；二是中成药在欧盟以保健食品形式应用超过 15 年甚至更长时间，尽管根据 2004/24/EC 法令，欧盟认可非药品形式草药产品的应用经验作为传统应用证据，但这类产品未进入欧盟药物警戒系统，因而缺乏充分的产品安全性信息，成员国药品审评

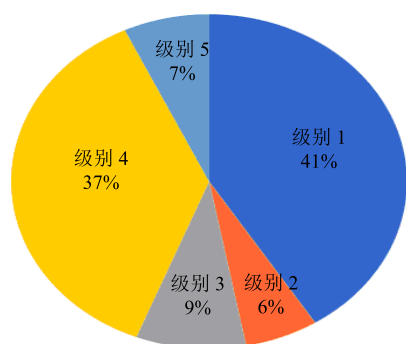


图 2 CHM 在单方传统草药药品上市审批中的应用情况
Fig. 2 Application of CHM in public approval of single traditional herbal medicine products

部门可能会因此认为产品传统应用证据不够充分,进而影响产品的上市。欧盟对上述 2 种情况均设定了由 HMPC 仲裁评价的转介程序。考虑 CHM 在转介程序中的重要地位,中药产品在欧盟上市申请中应充分利用 CHM 评价的转介程序,助力产品上市。根据 Peschel 报道^[14],目前欧盟已有 2 个产品因传统应用证据是否充分而向 HMPC 提交转介程序的案例,值得中药产品借鉴。

此外,根据本课题组的前期研究结果^[7-8],欧盟对传统草药药品充分的传统应用与安全性证据、对产品自我药疗适应症与给药途径等方面进行的限制,其最终目的均为充分确保传统草药药品的安全性。中药产品无论是在成员国上市审批过程或是在 HMPC 的 CHM 评价当中,都应尽可能详尽地收集产品在国内上市以来的不良反应报告,确保产品长期应用过程中的安全性信息充分可靠;同时,有必要补充开展产品的安全性研究,尤其是在临床难以观察到的遗传毒性相关实验研究,以进一步证明产品的安全性符合欧盟要求。

参考文献

- [1] European Commission. Volume 2a chapter 1. Procedures for marketing authorization. marketing authorization revision 5 [S/OL]. [2015-07-02]. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_201507.pdf.
- [2] 苏钢强,李伯刚. 欧盟草药药品注册指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [3] 翁新愚. 《欧盟传统草药法令》简要分析 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 2004, 26(5): 259-261.
- [4] 郑文忠, 邓红, 林华庆, 等. 我国传统中药在欧盟简易注册分析 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 2010-2013.
- [5] 黄宇虹, 张伯礼. Directive 2001-83-EC 关于传统草药的具体规定 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(7): 587-588.
- [6] 邹文俊, 瞿礼萍, 叶祖光, 等. 欧盟传统草药专论述评 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(23): 3386-3388.
- [7] 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.
- [8] Qu L, Zou W, Zhou Z, et al. Non-European traditional herbal medicines in Europe: A community herbal monograph perspective [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 156: 107-114.
- [9] 王文珺, 瞿礼萍, 施晴, 等. 以姜黄为例解析欧盟传统草药专论 [J]. 中药材, 2016, 39(5): 1002-1006.
- [10] European Medicines Agency. Questions & Answers on the EU framework for (traditional) herbal medicinal products, including those from a ‘non-European’ tradition [S/OL]. [2014-03-25]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/05/WC500166358.pdf.
- [11] European Medicines Agency. Community Herbal Monographs [S/OL]. [2014-12-13]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000212.jsp&mid=WC0b01ac058003380a.
- [12] Committee on herbal medicinal products. Overview of assessment work-Priority list. [S/OL]. [2015-10-16]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017724.pdf.
- [13] European Medicines Agency. Uptake of the traditional use registration scheme and implementation of the provisions of Directive 2004/24/EC in EU Member States [S/OL]. [2015-5-19]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106706.pdf.
- [14] Peschel W. The use of community herbal monographs to facilitate registrations and authorizations of herbal medicinal products in the European Union 2004-2012 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 158: 471-486.