

• 专 论 •

欧盟草药药品注册管理现状与中药欧盟注册策略

瞿礼萍^{1,2}, 王 梅^{3,4}, 邹文俊^{1,2*}

1. 成都中医药大学 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 610037

2. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 610037

3. 莱顿大学生物学研究所 中药与天然药物研究中心, 荷兰 莱顿 2300 RA

4. 荷兰 SU 生物医药有限公司, 荷兰 莱顿 2333 BE

摘 要: 欧盟是全球最重要的区域一体化组织, 也是西方最成熟的植物药市场, 2004 年《欧盟传统草药指令》(2004/24/EC) 的颁布标志着欧盟草药药品注册管理制度的成熟和完善, 不仅对统一监管草药具有里程碑式意义, 而且为中药国际化发展提供了重要机遇。2004/24/EC 法令颁布至今已有 17 年, 已批准 2000 余件草药药品上市申请, 而我国仅有极少数中药产品成功在欧盟成员国获批, 中药欧盟注册仍然任重道远。旨在系统分析欧盟草药药品注册管理制度及其实施有关数据情况, 并探索未来中药欧盟注册的思路与策略, 以为有关企业及政府部门提供参考。

关键词: 草药药品; 中药; 欧盟; 注册管理; 制度

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)20-6135-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.20.001

Current situation of registration and management of herbal medicinal products in European Union and strategies for European Union registration of traditional Chinese medicine

QU Li-ping^{1,2}, WANG Mei^{3,4}, ZOU Wen-jun^{1,2}

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610037, China

2. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610037, China

3. Center for Chinese Medicine and Natural Compounds, Institute of Biology, Leiden University, Leiden 2300 RA, Netherlands

4. SU BioMedicine B.V., Leiden 2333 BE, Netherlands

Abstract: European Union (EU) is the most important regional integration organization in the whole world as well as the largest market of herbal medicinal products in the west. *European Union Directive on Traditional Herbal Medicines* (2004/24/EC) in 2004 marked the formation of an excellent regulatory system of herbal medicinal products in EU, which not only acted as a landmark for the unified regulation of herbal medicinal products, but also provide important opportunities to EU registration of traditional Chinese medicine. Up to now, it has been 17 years since 2004, and more than 2000 applications for the registration of herbal medicinal products have been approved. However, only few traditional Chinese medicines have been successfully registered. Thus, there are still some challenges and bottlenecks for successful registration of traditional Chinese medicine in EU. European regulation of herbal medicinal products and the relevant implementation data were systematically review in this paper, in order to explore the future ideas and strategies for EU registration of traditional Chinese medicine and may provide references to relevant stakeholders such as enterprises and governmental organizations.

Key words: herbal medicinal products; traditional Chinese medicine; European Union; registration management; institution

收稿日期: 2021-07-27

基金项目: 国家社会科学基金青年项目 (18CGJ036)

作者简介: 瞿礼萍, 副教授, 主要从事药品监管科学及中药国际化研究。E-mail: quliping2018@163.com

*通信作者: 邹文俊, 教授, 从事中药国际化、药品知识产权及临床中药学相关研究。E-mail: zouwenjun@163.com

中医药是我国具有原创性优势和巨大发展潜力的战略性产业,也是有望以我国为主导取得创新突破、对世界科技和医学发展产生重大影响的领域。自国家“九五”攻关计划以来,中医药的国际化发展受到高度重视和支持,中药进入国际市场成为中医药行业的重要任务。欧盟是全球最大的经济体,也是对传统药物接受度较高的西方地区。中药、植物药等传统药物在欧盟被称为草药药品(herbal medicinal product, HMP),1965 年欧盟第 1 部药品法令 65/65/EEC 已将 HMP 纳入药品范畴,2004 年《欧盟传统草药指令》(2004/24/EC)的颁布,更是以立法形式明确了传统草药的药品地位。无论经济实力、消费观念,还是监管环境,欧盟都是西方最成熟的植物药市场,开展欧盟注册、推动中药进入欧盟药品市场则是中药国际化和发展中药产业的重要路径^[1-2]。目前,距离 2004/24/EC 颁布已经 17 年,其规定的 7 年过渡期早已结束并在欧盟各成员国全面实施 10 年时间,欧盟已形成系统的 HMP 注册管理制度,批准了超过 2500 件 HMP 上市申请^[3],我国虽有地奥心血康胶囊、丹参胶囊、板蓝根颗粒、豨莶草片和愈风宁心片 5 个单方产品在欧盟成员国成功获批^[4-7],但均为传统 HMP 身份和成员国注册途径,要实现中药进入欧盟主流药品市场尚有距离。本研究拟系统分析欧盟 HMP 注册管理制度及其实施情况,探索未来开展中药欧盟注册的策略与思路,为国内中药企业及政府相关部门提供参考。

1 欧盟 HMP 注册管理制度

1.1 注册管理法规体系

1.1.1 法令与有关指南 法令与相关指南构成了欧

盟 HMP 注册管理的法规框架体系。2001/83/EC 是欧盟监管人用药品注册、生产、销售、广告及包装标签等的综合性法令,也是监管 HMP 的核心,其余还包括对该法令进行修订或补充的 3 部法令。其中,2004/27/EC 主要修订了人用药品研发、药物警戒等方面^[8];2003/63/EC 主要修订了附录 1 药品申请文件的要求,并结合 HMP 特殊性对相应申报材料做出了规定^[9];2004/24/EC 专门对 HMP 注册有关内容进行修订,提出传统应用 HMP 的注册类别并实行简化注册^[10]。在指南方面,欧盟围绕 HMP 质量、非临床评价、临床评价及特定安全性问题制定了系列文件,包括计划书(concept paper, CP)、意见书(reflection paper, RP)、技术指南(guideline, G)、问与答(questions and answers, Q&A)和公开声明(public statement, PS)5 种类型。CP 是经初步调研后提出的实施建议、构想和设计,成熟度最低。RP 是针对具体问题提出的体会、意见或建议,成熟度较 CP 更高。G 是成熟度最高的指南文件,CP 和 RP 经讨论协商后可转变为 G。Q&A 是针对某一主题以问答形式展示审评中的常见问题,是供申请者或公众快速查阅相关问题的文件。PS 主要针对药物警戒相关问题,用以警示公众用药安全。统计截至 2021 年 7 月欧洲药品局(European Medicine Agency, EMA)网站公布信息(表 1)显示,欧盟已发布各类有关指南文件 41 个,以 PS、RP 和 G 居多,提示其指南文件已趋于成熟,对法令形成了有效补充。从涉及的内容看,以 HMP 质量和特定安全性问题居多,且大多为 2004/24/EC 实施初期发布,并在近几年进行了相应修订。

表 1 欧盟发布的 HMP 有关指南文件数量

Table 1 Number of scientific guidelines for HMP issued by European Union

内容	CP 件数	RP 件数	G 件数	Q&A 件数	PS 件数	合计/件
质量	3	7	5	2	0	17
非临床评价	0	0	3	0	0	3
临床评价	0	2	2	0	0	4
特定安全性问题	0	3	0	0	14	17
合计	3	12	10	2	14	41

1.1.2 欧盟草药专论与准入目录 欧盟草药专论(European Union monograph, EUM)和准入目录(list entries, LE)也是欧盟 HMP 注册法规体系的重要组成部分,二者均经由 EMA 下设的 HMP 委员会

(Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC)评价制定。EUM 是依据 2001/83/EC 和 2004/24/EC 的规定,评价特定草药已有的安全性与有效性相关文献资料而制定,是由 HMPC 发布的类指南文件,

内容结构与产品特性摘要类似。LE 是在 EUM 基础上进一步评价安全性资料（尤其遗传毒性）后制定，最终由欧盟委员会发布的法定文件。二者代表了欧盟层面对草药安全与有效性的科学评价结论，构成了各成员国药品主管机构（national competent authority, NCA）审批相关 HMP 注册申请中的审评基础和重要依据，可替代相应的安全性、有效性研究资料或传统应用证据，且欧盟规定通常情况下 NCA 需遵循 EUM 的内容，LE 更具有法律强制效力。本课题组前期已撰文系统分析二者的概念、分类、在 HMP 各注册程序中的作用等问题^[11-15]。截至 2021 年 7 月，HMPC 已制定发布 166 个 EUM，由欧盟委员会发布 13 个 LE^[16]。EUM 和 LE 与前述法令和指南共同构成了欧盟 HMP 的注册管理体系，且随着欧盟评价草药数量的增多，其在节约 HMP 研发与审评资源以及促进欧盟范围内 HMP 领域技术的协调统一，日益发挥着至关重要的作用。

1.2 上市途径

如图 1 所示，欧盟药品注册上市途径包括集中程序、分散程序、互认可程序及成员国程序。其中，集中程序由 EMA 负责审评，针对整个欧盟市场，主要适用于治疗肿瘤、神经退行性疾病、艾滋病、糖尿病、免疫相关疾病等疾病领域或用作孤儿药的 HMP。另 3 类程序均由各成员国 NCA 负责审评，对适应症未作限定。分散程序和互认可程序为欧盟互认可原则下的 2 类上市途径，分散程序为未曾获得欧盟任一成员国批准的 HMP 同时将申请递交至

多个成员国，互认可程序是 HMP 在某一成员国获批后向其他成员国提出申请的情形。它们均以率先启动审评的国家作为参考成员国（reference member state, RMS）进行技术评价并撰写评估报告，其余受理申请的国家作为有关成员国（concerned member state, CMS），不再单独审评，主要核实 RMS 提供的评估报告；除发生严重威胁公众健康的事件外，CMS 应认可 RMS 的审批决定。HMP 通过分散程序和互认可程序可在欧盟多个成员国上市销售。成员国程序则是针对单一成员国提出申请，最终只能在 1 个国家上市。分散程序和互认可程序相对于成员国程序，避免了不同成员国对同一药品的重复审评，既节约审评资源、提高注册效率，也促进了技术协调统一，是对集中程序与成员国程序的有效补充。值得注意的是，2004/24/EC 第 16d(1)条明确规定分散程序和互认可程序只适用于已建立相应草药 EUM 或 LE 的 HMP。

1.3 注册类别

根据 2001/83/EC 和 2004/24/EC，欧盟 HMP 注册类别包括新型 HMP、固有应用（well-established medicinal use, WEU）HMP 和传统应用（traditional medicinal use, TU）HMP 这 3 类，见图 1。新型 HMP 主要针对无人用经验的全新产品，等同于新药，须完成欧盟通用技术文件模块 3~5 中的产品理化、生物或微生物、药理、毒理和临床试验等所有研究，进行完整申请。WEU HMP 适用于在欧盟应用超过 10 年、具有明确的定量使用数据和能充分反映草药

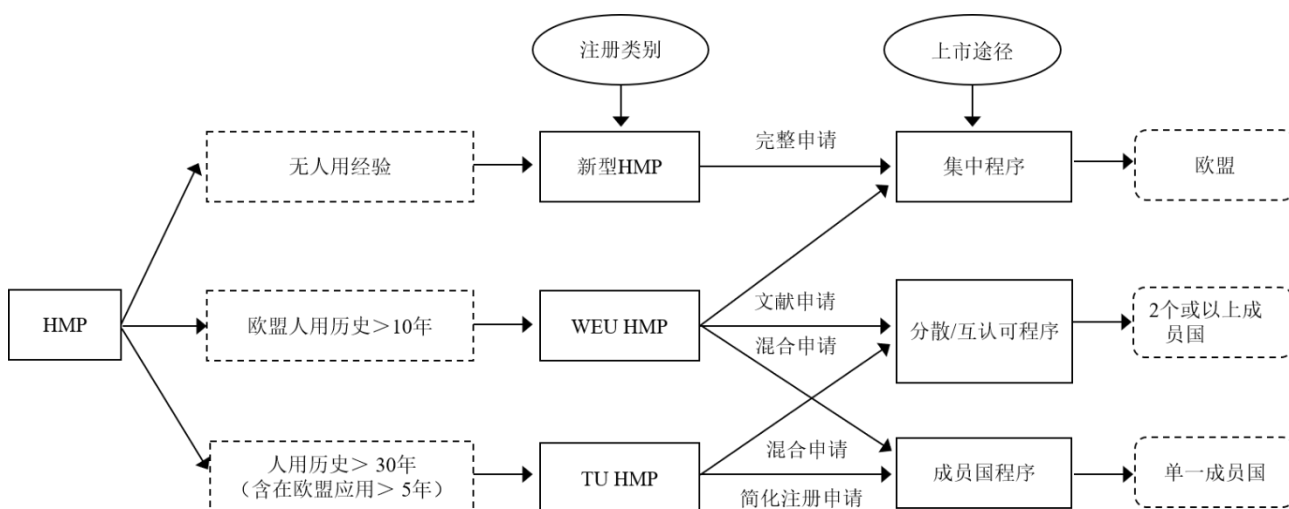


图 1 欧盟 HMP 的上市途径与注册类别

Fig. 1 Market access and category of registration for HMP in European Union

安全与有效性科学文献的产品,这又被称为文献申请,可采用相应科学文献替代模块 4、5 的非临床和临床试验研究报告,如公开发表的对照试验研究、队列或纵贯性研究、观察性研究、病理对照研究及包括 WHO 专论、德国 E 委员会专论、欧洲植物疗法科学合作组织专论在内的规范人用资料集等^[17];若上述文献资料无法达到最低要求,则需另行补充研究数据,则为混合申请。TU HMP 是 2004/24/EC 针对具有长期人用历史但无法满足 WEU 规定的 HMP 而设定,无需提供科学文献逐项支撑模块 4、5 中非临床和临床研究中的每个研究项目资料,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,即为简化注册。但与此同时,欧盟对 TU HMP 亦有严格限定条件,如无需医师诊断和干预,剂型只能为口服、外用或吸入制剂,须有充分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。可见,除新型 HMP 外,WEU 和 TU HMP 均具有人用经验,欧盟依据其人用证据的科学性程度,对申报技术要求做出不同程度的减免。前述 EUM 实际上是基于这 2 类 HMP 已有的文献资料进行科学评价后予以制定,亦分为 WEU 和 TU EUM 2 类,LE 则仅针对 TU HMP。

2 欧盟 HMP 注册审评审批现状

2004/24/EC 对 TU HMP 注册类别的补充,标志着欧盟 HMP 注册管理制度的完善,对规范欧盟 HMP 监管和贸易流通有着积极促进作用。本部分依据 EMA 网站最新数据^[3],统计分析 2004/24/EC 实施(2004 年 4 月 30 日)至 2016 年 12 月 31 日欧盟 HMP 注册审批相关信息。

2.1 审评审批概况

2004/24/EC 实施后,欧盟于 2009、2010 和 2016 年先后批准了 3 个新型 HMP,分别为茶多酚软膏、大麻口腔黏膜喷剂和桦树皮胶。统计 TU HMP 和 WEU HMP 的审评审批情况,在 TU HMP 方面,欧盟各成员国合计受理 2730 件申请,有 1719 件获批,另有 240 件不予批准、197 件为撤回、574 件处于审评中;以“批准件数/(批准件数+不批准件数+撤回件数)”计算批准率,为 79.73%;在 WEU HMP 方面,欧盟各国合计受理 1428 件申请,批准了 862 件,另有 64 件不予批准、181 件为撤回、321 件处于审评中,同前述 TU HMP 计算平均批准率为 76.62%,其中,批准的 WEU HMP 申请中有 3 件涉及的产品在获批 3 年内未在市场销售或连续撤市 3 年,其上市许可依据欧盟“日落条款”^[18]已失效,未计入表 2 中;其余还包括 64 件不予批准、181 件撤回和 321 件处于审评中的申请。从获批的历年趋势看,如表 2 所示,WEU HMP 相对较为稳定,2008 年前维持在约 50 件/年,其后稍有上升,基本保持在 70~100 件/年;而 TU HMP 作为 2004 年提出的新注册类别,在 2008 年以前的批准量为个位数,随着实施 2004/24/EC 的成员国增多,其后逐步增加,尤其 2004/24/EC 规定的全面实施过渡期于 2011 年结束,该年度批准量达 374 件,至 2014 年后逐步恢复至 120~140 件/年的水平。

2.2 各成员国审评审批情况

欧盟批准的 3 个新型 HMP 中,Episalvan 是以集中程序途径在整个欧盟市场获得上市许可,由 EMA 审评。茶多酚软膏和大麻口腔黏膜喷剂均以互认可程序途径上市,前者首先在德国提出申请并获

表 2 欧盟及各成员国批准的各类 HMP 数量^[3]

Table 2 Number of HMP approved by European Union and its member states^[3]

注册类别	药味组成	HMP 件数													
		2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	合计
新型 HMP	单味	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	3
WEU HMP	单味	3	52	36	45	37	60	59	50	73	64	58	83	81	701
	复方	4	5	8	7	9	11	14	17	27	21	17	11	7	158
	合计	7	57	44	52	46	71	73	67	100	85	75	94	88	859
TU HMP	单味	0	0	0	8	17	66	162	246	166	142	72	94	105	1078
	复方	0	2	5	7	16	29	61	128	104	154	53	46	36	641
	合计	0	2	5	15	33	95	223	374	270	296	125	140	141	1719

批上市,以德国为 RMS,其后提出上市申请的 CMS 包括奥地利、法国、比利时、意大利、西班牙等 22 个成员国。大麻口腔黏膜喷剂的 RMS 为荷兰,CMS 包括奥地利、比利时、丹麦、芬兰、法国等 17 个成员国。

截至 2021 年 7 月,欧盟 TU HMP 和 WEU HMP 均通过成员国程序或互认可程序、分散程序申请,由 NCA 负责审评。分析二者在各成员国的受理和批准情况,见表 3。在 TU HMP 方面,其申请主要分布在德国、英国、波兰和奥地利,分别为 513、450、315、224 件,合计占总受理数的 55.02%,其后为法国(171 件,6.26%)、西班牙(162 件,5.93%)、匈牙利(115 件,4.21%)、瑞典(87 件,3.19%)、爱尔兰(85 件,3.11%)和荷兰(80 件,2.93%)。在 WEU HMP 方面,受理申请的成员国分布集中度更高,大量申请集中在德国,受理申请数为 447 件,占总受理数 33.01%,其余各成员国均不足 100 件,

占比多在 5%及以下。进一步计算各成员国的批准率发现,在 TU HMP 受理件数排名前 10 位的成员国中,批准率普遍较高,有 7 个国家高于 TU HMP 的平均批准率(79.73%),以匈牙利最易获批,其完成审评的 65 件申请全部获批,批准率为 100%;奥地利、爱尔兰、瑞典、法国已完成审评的申请中,也无不予批准的 TU HMP 申请,仅涉及部分企业撤回的情形;西班牙、德国是审批相对严格的成员国,不予批准率分别为 34.84%、23.45%,远高于其余国家。在 WEU HMP 方面,受理件数排名前 10 位中有 5 个国家的批准率高于平均水平(76.62%);其中奥地利、罗马尼亚、斯洛文尼亚的批准率均为 100.00%,瑞典、法国完成审评的 WEU HMP 申请中亦无不予批准的情形,仅涉及少数企业撤回申请;德国的批准率与欧盟平均水平相似,为 76.05%;立陶宛、克罗地亚和捷克共和国的不予批准率相对较高。

表 3 受理 TU HMP 和 WEU HMP 件数排名前 10 位的欧盟成员国^[3]

Table 3 Top 10 European Union's member states in application number of TU HMP and WEU HMP^[3]

类别	排名	成员国	受理/件	批准		不批准		撤回/件	审评中/件
				件数	批准率/%	件数	不批准率/%		
TU HMP	1	德国	513	285	63.05	106	23.45	61	61
	2	英国	450	348	88.78	18	4.59	26	58
	3	波兰	315	215	84.98	19	7.51	19	62
	4	奥地利	224	209	99.52	0	0	1	14
	5	法国	171	33	75.00	0	0	11	127
	6	西班牙	162	100	64.52	54	34.84	1	7
	7	匈牙利	115	65	100.00	0	0	0	50
	8	瑞典	87	76	92.68	0	0	6	5
	9	爱尔兰	85	49	98.00	0	0	1	35
	10	荷兰	80	54	80.60	2	2.99	11	13
WEU HMP	1	德国	447	289	76.05	24	6.32	67	67
	2	奥地利	74	56	100.00	0	0	0	18
	3	克罗地亚	73	41	68.33	7	11.67	12	13
	4	捷克共和国	73	36	63.16	6	10.53	15	16
	5	罗马尼亚	66	29	100.00	0	0	0	37
	6	波兰	65	27	65.85	2	4.88	12	24
	7	立陶宛	61	26	50.98	9	17.65	16	10
	8	法国	59	25	86.21	0	0	4	30
	9	瑞典	56	46	88.46	0	0	6	4
	10	斯洛文尼亚	53	49	100.00	0	0	0	4

2.3 已获批 HMP 的特点

2.3.1 药味组成 从药味组成看, 欧盟批准的 3 个新型 HMP 均为来自单一药味的单方产品, 茶多酚软膏是从绿茶水提取物中进一步精制的儿茶素类成分(质量分数>80%), 大麻口腔黏膜喷剂是大麻的液化二氧化碳提取物, 主要活性成分为 δ -9-四氢大麻酚和大麻二醇, 桦树皮胶是桦树皮的正庚烷提取物。TU HMP 和 WEU HMP 则均涉及由 2 味或以上药味组成的复方, 以 TU HMP 中的复方产品相对更多, 涉及 641 件, 占获批 TU HMP 申请总体的 37.30%, WEU HMP 为 158

件, 占获批 WEU HMP 申请的 18.39%。如表 4 所示, 统计欧盟公布的 630 件复方 TU HMP 和 WEU HMP 的药味数, 结果提示这 2 类申请所涉及 HMP 的药味组成均以 2~4 味居多, 合计分别占 78.26%、65.80%; 但复方 TU HMP 中仍有 111 件(17.62%) 申请的药味组成为 5~9 味, 有 18 件申请的组成超过 10 味; 欧盟公布的 155 件复方 WEU HMP 中亦有 47 件(30.32%) 申请的为 5~9 味药味组成, 有 4 件申请的药味组成超过 10 味。其他是指包括维生素或矿物质的复方 HMP, TU HMP 和 WEU HMP 的占比分别为 1.27%、1.29%。

表 4 欧盟成员国批准复方 WEU 和 TU HMP 的药味数^[3]

Table 4 Number of component in compound HMPs approved by European Union's member states^[3]

类别	合计/件	2 味		3 味		4 味		5~9 味		10~20 味		>20 味		其他	
		件数	占比/%	件数	占比/%	件数	占比/%	件数	占比/%	件数	占比/%	件数	占比/%	件数	占比/%
TU HMP	630	224	35.56	185	29.37	84	13.33	111	17.62	11	1.75	7	1.11	8	1.27
WEU HMP	155	61	39.35	33	21.29	8	5.16	47	30.32	4	2.58	0	0.00	2	1.29

2.3.2 治疗领域 欧盟批准的 3 个新型 HMP 中, 茶多酚软膏用于尖锐湿疣, 大麻口腔黏膜喷剂用于多发性硬化症引起的痉挛, 桦树皮胶用于局部深度创伤, 如烧伤或手术植皮等。同时, 本部分依据 EMA 网站检索项中设置的治疗领域情况, 分析已获批 TU HMP 和 WEU HMP 的适应症(部分申请涉及多个), 统计其治疗领域出现的频次并计算占比, 见表 5。TU HMP 涉及的治疗领域以感冒与咳嗽、心理应激及情感障碍、胃肠疾病、尿路及妇科疾病和睡眠障碍居多, 且申请件数的分布较为平衡, 占 TU HMP 总申请数的 9.84%~18.45%; 其余相继为疼痛及炎症、口腔和咽部疾病、皮肤疾病和小伤口、静脉微循环障碍、疲劳和虚弱等。WEU HMP 的治疗领域集中度相对更高, 虽然也以感冒与咳嗽居首位, 但占比约达 25.31%, 其后仅有尿路及妇科疾病、心理应激及情感障碍的占比约 10%左右, 其余领域占比均为个位数, 分别为便秘、睡眠障碍、静脉微循环障碍、疼痛及炎症等。此外, 尚有分别约 7.15%、22.22%获批 TU HMP 与 WEU HMP 申请的治疗领域为“其他”, 这主要指未在 EMA 网站检索项中设置的领域, 包括心血管疾病、改善肝功能、脑供血不足等非自我药疗范畴。可见, TU HMP 仍有少数产品获批用于需医师诊断或干预的疾病, 但主要为经医师排除严重情况的轻微病症或辅助治疗, 如欧益母草的适应症为“经医师排除严重情况, 用于缓解神经性心脏疾病的心悸症状”, 这类心血管疾病经

医师排除严重情况后, 患者经初次诊疗后一定时期内日常用药亦可基本实现自我药疗。由于欧盟未对 WEU HMP 的适应症进行限定, 由表 5 可见其申请中涉及的“其他”治疗领域占比明显高于 TU HMP。

2.3.3 所涉及草药的 EUM 评价制定 本部分分析欧盟各成员国批准的 1066 件单方 TU HMP 和 694 件单方 WEU HMP 申请所涉及草药的 EUM 评价制定情况(表 6), 提示 EUM 与欧盟 HMP 注册审批具有极强的关联性。其中, 在 1066 件单方 TU HMP 申请中, 合计涉及 162 味草药, 有 113 味已经完成 EUM 的评价, 其中的 108 味草药制定 EUM, 另 5 味草药经评价不符合欧盟对 TU HMP 的要求而发布 PS; 在 694 件单方 WEU HMP 申请中, 共涉及 61 味草药, 其中有 47 味已完成 EUM 评价, 分别发布了 45 个 EUM 和 2 个 PS。进一步分析已制定 TU EUM 和 WEU EUM 的草药, 分别约 24.07%(26 味)和 22.22%(10 味)的草药只有 1 件 TU 或 WEU HMP 注册申请, 其余大部分已制定 EUM 的草药均涉及 2 件及以上, 提示 EUM 已在欧盟 HMP 注册实际中得到相当程度的应用, 这与 Peschel^[19]对 2004—2012 年欧盟各成员国批准的 HMP 分析结果一致。可见, EUM 对于申报企业和监管当局均具有重要价值。此外, 尚有少数发布 PS 的草药亦有相关 HMP 申请获批, 如 HMPC 虽然发布了欧槲寄生 PS, 但仍有 12 件 TU HMP 和 8 件 WEU HMP 申请获得批准, 这也是欧盟药品监管集中与分权并存特点的体现。

表 5 欧盟批准 TU HMP 和 WEU HMP 的治疗领域^[3]

Table 5 Therapeutic area of TU HMPs and WEU HMPs approved by European Union^[3]

治疗领域	总件数	TU HMP		WEU HMP	
		件数	占比/%	件数	占比/%
感冒与咳嗽	638	392	18.45	246	25.31
心理应激及情感障碍	392	282	13.27	110	11.32
胃肠疾病	310	270	12.71	40	4.12
尿路和妇科疾病	360	267	12.56	93	9.57
睡眠障碍	277	209	9.84	68	7.00
疼痛及炎症	208	161	7.58	47	4.84
口腔和咽部疾病	98	94	4.42	4	0.41
皮肤疾病和小伤口	98	92	4.33	6	0.62
静脉微循环障碍	142	84	3.95	58	5.97
疲劳和虚弱	80	78	3.67	2	0.21
食欲不振	34	27	1.27	7	0.72
便秘	88	14	0.66	74	7.61
眼部不适	4	3	0.14	1	0.10
其他	368	152	7.15	216	22.22

表 6 欧盟批准单方 HMP 申请所涉及草药的 EUM 评价数量^[3]

Table 6 Number of EUM evaluations of medicinal herbs involved in mono-HMPs application approved by European Union^[3]

类型	申请件数	完成评价的草药/味		评价中的草药/味	尚未评价的草药/味	合计/味
		EUM	PS			
TU HMP	> 100	0	0	0	0	0
	50~100	3	0	0	0	3
	20~49	11	0	1	0	12
	10~19	16	1	1	0	18
	5~9	14	0	2	2	18
	4	10	0	0	1	11
	3	7	1	1	3	12
	2	21	0	0	9	30
	1	26	3	3	26	58
	合计	108	5	8	41	162
WEU HMP	> 100	2	0	0	0	2
	50~100	2	0	1	0	3
	20~49	3	0	0	0	3
	10~19	6	0	1	0	7
	5~9	12	1	0	0	13
	4	2	0	0	0	2
	3	4	0	1	0	5
	2	4	0	1	3	8
	1	10	1	1	6	18
	合计	45	2	5	9	61

3 中药欧盟注册的思路与策略

3.1 注册类别与上市途径多元化发展

自国家“九五”以来,国内多家企业相继启动中药欧盟注册工作。虽然亦有少数产品在欧盟成员国获批上市,但均以 TU HMP 身份通过成员国程序途径在欧盟各成员国进行注册,适应症被限制为自我药疗范围,上市后仅能进入单一欧盟成员国,注册效率低,市场受益有限。欧盟 HMP 有 3 种注册类别,根据前述分析,欧盟获批的 HMP 虽然以 TU HMP 获批申请(1719 件)最多,平均批准率为 79.73%,但亦有大量的 WEU HMP(862 件)取得上市许可,且其平均批准率为 76.62%,与 TU HMP 较为接近,另有 3 个新型 HMP 获批。反观我国中药新药上市申请的平均批准率,本课题组前期统计 2007—2019 年数据结果仅为 15%^[20]。尽管中药在欧盟注册的难度大于欧盟本土 HMP,这依然提示了中药欧盟注册类别多样化的可行性。与此同时,本研究发现欧盟获批 HMP 的上市途径也是多样的,除了成员国程序,亦有相当产品通过互认可程序、分散程序甚至集中程序形式进入欧盟多个成员国甚至整个欧盟药品市场。因而,中药不应局限于仅以 TU HMP 在单一欧盟成员国开展注册,国内企业应加强对欧盟 WEU HMP 和新型 HMP 相关技术要求的关注,根据企业自身情况和产品特点的不同,逐步探索形成中药欧盟市场准入的多元注册模式,有效提高注册效率和欧盟药品市场份额。

3.2 不同类别 HMP 注册的欧盟成员国选择有所差异

欧盟 HMP 上市途径中仅有集中程序由 EMA 直接负责审评,其余均由各成员国 NCA 负责。同时,仅有适应症属于肿瘤、神经退行性疾病、糖尿病等领域的 HMP 方可通过集中程序上市,绝大部分只能以分散程序、互认可程序或成员国程序上市销售。因而,大多情况下中药欧盟注册会涉及注册成员国的选择。已有的研究^[2,21]从对 HMP 身份的认可度、技术要求门槛、市场规模及已成功注册中药产品的国别等角度考虑,建议中药欧盟注册优先选择比利时、德国、法国、荷兰、英国等,并尽可能避免希腊、爱尔兰、意大利、卢森堡等。本研究分析结果提示,不同注册类别的 HMP 其在各成员国的受理与批准情况有所差异。WEU HMP 申请分布的成员国高度集中在德国,涉及 447 件,占欧盟受理总数的 33.01%,其后的奥地利、克罗地亚、捷克共和国等远低于德国,均不足 80 件;但从批准率看,以奥

地利、罗马尼亚、斯洛文尼亚最高,达 100.00%,瑞典、法国紧随其后,分别为 88.46%、86.21%,德国批准率与欧盟的平均水平接近,为 76.05%。结合各国植物药市场规模情况,德国、奥地利、法国、罗马尼亚、瑞典等均是 WEU HMP 注册国家的较好选择,波兰虽然批准率略低于欧盟平均水平,但其市场相对较大,也是值得考虑的国家。TU HMP 申请的成员国分布集中度低于 WEU HMP,且在申请件数排名前 10 位成员国的批准率普遍较高。德国、英国、波兰和奥地利是受理 TU HMP 申请最多的 4 个国家,批准率亦极高,分别达 100.00%、99.52%、98.00%、92.68%;法国、西班牙、匈牙利的批准率亦高于欧盟平均水平。需说明的是,TU HMP 是 2004/24/EC 提出的新注册类别,由于该法令设置了 7 年过渡期,因而欧盟各成员国依据各国经济、植物药市场特点和正式实施法令的时间和进度不同,实施早、推进快的国家其受理量更多。结合 TU HMP 整体批准率较高,德国、英国、波兰、奥地利、法国、西班牙、匈牙利、爱尔兰、荷兰、瑞典等均是 TU HMP 理想的注册国家。

3.3 加强研究中药 EUM 并在欧盟注册中加以利用

EUM、LE 与产品注册审批并行是欧盟 HMP 注册管理的典型特点之一,对促进技术协调、节约审评资源和提高注册审批效率有着积极地促进作用^[22]。EUM 和 LE 不仅代表 HMPC 对特定草药的科学评价结论,而且欧盟更从法律法规层面赋予二者在 NCA 审批中的重要价值与法定地位。它们在成员国程序、分散程序、互认可程序上市途径中,可直接作为企业申请资料或 NCA 审评参考依据;在互认可程序、分散程序中更是不可或缺的前提,只有已评价制定 EUM 的草药才能通过这 2 种途径申请上市。从“2.3.3”项的分析也可看出,EUM 在欧盟成员国 HMP 的审批实践中已经得到相当程度的认可与应用。可见,EUM 对我国中药欧盟注册的价值与意义重大。对于国内中药企业而言,注册已制定 EUM 中药的相关产品在某种程度上也是中药欧盟注册的“捷径”,可进一步简化中药作为 TU HMP 和 WEU HMP 的上市审批过程。但遗憾的是,欧盟已经完成 EUM 评价的中药是有限的,目前仅有贯叶金丝桃、亚麻子、干姜、姜黄、甘草、小茴香、菊苣、没药、蒲公英、葫芦巴 10 味中药完成 EUM 的评价制定。为充分运用 EUM 与中药欧盟注册的关联机制,国内产业界、学术界和相关政府机构还应

整合资源, 将开展欧盟注册的中药产品与 EUM 的评价制定有机结合起来, 确立重点中药目录, 有针对性地开展科学研究, 提供相应的安全性、有效性科学证据, 并加强与欧盟的合作交流, 促进更多中药 EUM 的评价与制定, 积极探索中药 EUM 与产品注册有机关联的中药欧盟注册模式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 宋晓亭. 欧盟传统草药统一化管理十年评述 [J]. 国际贸易法论丛, 2014, 5(1): 178-194.
- [2] 王梅, 孙朋悦, 梁文, 等. 复方中草药进入欧洲市场的关键成功因素 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(2): 81-94.
- [3] European Medicine 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]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/uptake-traditional-use-registration-scheme-implementation-provisions-directive-2004/24/ec-european-union-member-states_en.pdf.
- [4] The Medicines Evaluation Board (MEB). Summary of product characteristics of Diao Xin Xue Kang oral capsule [EB/OL]. [2020-10-08]. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h102142_smpc.pdf.
- [5] The Medicines Evaluation Board (MEB). Summary of product characteristics of Danshen Capsule [EB/OL]. [2017-11-08]. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h114997_smpc.pdf.
- [6] Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Herbal medicines granted a traditional herbal registration [EB/OL]. [2019-12-18]. <https://www.gov.uk/government/publications/herbal-medicines-granted-a-traditional-herbal-registration-thr/herbal-medicines-granted-a-traditional-herbal-registration>.
- [7] The Medicines Evaluation Board (MEB). Summary of product characteristics of Yufeng Ningxin tablet [EB/OL]. [2019-02-05]. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h119782_smpc.pdf.
- [8] European Parliament and of the Council of the European Union. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use [EB/OL]. [2004-04-30]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0027&from=EN>.
- [9] European Parliament and of the Council of the European Union. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use [EB/OL]. [2003-06-27]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0063&from=EN>.
- [10] European Parliament and of the Council of the European Union. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use [EB/OL]. [2004-04-30]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0024&from=EN>.
- [11] 瞿礼萍, 张晓群, 熊晏, 等. 欧盟传统草药药品法规疑难问题解析 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 4040-4044.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Committee on Herbal Medicinal Products. Overview of assessment work - Priority list [EB/OL]. [2021-07-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/hmpe-overview-assessment-work-priority-list_en.pdf.
- [17] Committee on herbal medicinal products. 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]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-assessment-clinical-safety-efficacy-preparation-eu-herbal-monographs-well-established_en.pdf.
- [18] European Medicines Agency. Questions and answers on the application of the so-called “sunset clause” to centrally authorized medicinal products [EB/OL]. [2006-02-23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-application-so-called-sunset-clause-centrally-authorised-medicinal-products_en.pdf.
- [19] Peschel W. The use of community herbal monographs to facilitate registrations and authorisations of herbal medicinal products in the European Union 2004-2012 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 158(Pt B): 471-486.
- [20] 瞿礼萍, 陈杨, 王筱竺, 等. 2007—2019 年国内中药新药注册的审批情况分析 [J]. 中草药, 2021, 52(3): 894-901.
- [21] 张钰, 沙康, 吴正红, 等. 中成药欧盟注册分析 [J]. 世界中医药, 2020, 15(17): 2660-2666.
- [22] 瞿礼萍, 曾洁, 黄倩倩, 等. 欧盟草药药品监管模式对中国中药注册管理的启示 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(2): 434-440.

[责任编辑 崔艳丽]