



· 药事管理 ·

欧盟、美国和加拿大植物药管理异同剖析

何毅^{1,2}, 赵利斌², 叶正良², 郭治昕², 孙鹤^{1,2*}

(1. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072;

2. 天津天士力集团有限公司, 天津 300410)

【摘要】 从 20 世纪 70 年代起, 中药/天然药物以其独特的治疗理念又重新受到推崇。欧美等发达国家在肯定植物药对疾病有预防和治疗作用的同时, 也灵活调整了药品的监管方向, 愿意以科学的态度重新对植物药进行系统评价, 再次逐步接纳其作为治疗性产品。作者通过分析欧盟、美国和加拿大对植物药监管的历史和法规要求的异同, 从国际药政的角度, 提出中药未来可能的国际研发方向。

【关键词】 国际化; 中药; 植物药; 传统草药; 质量标准; 安全性; 有效性

从 20 世纪 70 年代起, 随着人类健康需求发生变化, 以先导化合物筛选为代表的化学合成药物研发资源日益枯竭、研发周期越来越长、研发费用越来越高、长期使用出现耐受现象、越来越凸显的临床严重不良事件以及由此而造成的接踵而来的药物撤市, 而中药/天然药物以其独特的治疗理念使得无论是药政当局、制药企业、药物研究机构还是医疗保险业都将目光重新投向了被主流医疗体系冷落了多年的天然药物研发上。欧美等发达国家在肯定植物药对疾病有预防和治疗作用的同时, 也灵活调整了药品的监管方向, 在近几年均出台了植物药的新法令/指南, 以科学的态度对植物药进行系统评价, 再次逐步接纳其作为治疗性产品。本文通过分析欧盟、美国和加拿大对植物药监管的历史和法规要求的异同, 从国际药政的角度, 提出中药未来可能的国际研发方向。

1 欧盟、美国、加拿大植物药法规的出台过程简介

1.1 欧盟

2004 年以前, 由于历史原因, 欧盟各国对草药管理差别非常大, 随着欧盟一体化进程的推动, 欧盟药物管理局 (EMA)^[1] 于 2004 年 3 月通过 2004/24/EC, 即传统草药指令。允许在欧盟范围内某些具有长期应用经验 (如 15 年) 的草药药品, 如果传统应用数据可以充分证明产品的安全性, 则可免除大部分的临床前和临床研究, 使得申请文件和上市审评程序得以简化。此外, 法令还规定了 7 年的过渡期, 2011 年 4 月起未按照传统草药指令重新注册的草药不得在

欧盟销售。传统草药指令极大地促进了欧盟传统草药质量标准的再研究和升级, 截止到 2011 年 4 月 4 日, 英国药品和保健品管理局 (MHRA) 收到 211 件传统草药申请, 其中 101 件获得批准^[2]。对于不满足传统草药要求的草药药品, 若欲作为新药上市, 仍然须进行完整的资料申请。

1.2 美国

美国食品药品监督管理局 (FDA) 药物审评中心 (CDER) 于 2004 年 6 月 9 日正式公布了植物药指南^[3-4], 认可植物药不同于合成、半合成和高度纯化药物的特性, 重点指出植物混合物中有效成分的纯化和确认不是必需的, 更可根据应用经验替代部分非临床 (主要是动物) 研究。植物药指南的出台加速了植物药在美国的研究和发展, 2006 年 10 月 31 日 FDA 批准 veregen 作为第一个以绿茶混合物为有效成分的植物新处方药在美国上市标志着美国植物药发展的新篇章。

1.3 加拿大

加拿大卫生部也于 2003 年 6 月正式宣布采纳天然健康产品 (NHP) 立法^[5], 于 2004 年 1 月 1 日起正式实施。其中植物制品及其提取物也纳入天然健康产品管理 (按照 OTC 管制)。NHP 上市前要经过安全性、有效性和质量审查。其中, 如有充足的应用经验 (50 a 以上), 可以以传统适应症的形式进行申请, 资料会较为简单。虽然天然健康产品立法类似的规定了 6 a 的过渡期, 自 2010 年起, 未获得批准的天然健康产品不得在加拿大境内上市, 但因负责审评的加拿大卫生部天然健康产品处 (NHPD) 成立时间不长, 经验不足, 申请数量较多, 天然健康产品的审评进度缓慢, 很多品种排队等候的时间超过 1 a。因此, 截至今日, 在加拿大流通的很多草药产品仍未获得天然健康产品注册。

2 欧盟、美国和加拿大植物药申报要求比较分析

2.1 植物药的定义和分类

欧盟将植物药称作草药药品 (herbal medicinal prod-

【稿件编号】 20110614006

【基金项目】 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2010ZX09401-06)

【通信作者】 * 孙鹤, Tel: (022) 86345289, E-mail: henrysunusa@gmail.com



ucts), 是以一种或多种草药药材、一种或多种草药制品、以及一种或多种草药药材与一种或多种草药制品组合作为活性组分的任何药用产品。草药药材/制品可以分为标准化的草药药材/制品、可定量的草药药材/制品或其他草药药材/制品^[6]。其中标准化的草药药材/制品是指治疗作用的组分已知, 可通过将草药药材/制品混批或添加辅料使有治疗作用的组分调整到固定含量。可定量的草药药材/制品是指可通过草药药材/制品的混批而界定活性标记物的上下限。其他草药药材/制品是指治疗活性的组分及活性标记物均未知, 这类草药药材/制品的分析标记物不需要进行调整。同时, 为调节有已知治疗活性组分的含量或其他任何原因而使用同一提取物的不同批次的, 最终的混合物应被视为真正的提取物, 并且在处方中列为“活性物质”。

美国植物药包括植物性材料、藻类、真菌或上述混合物, 不包含来源于基因修饰的植物学物种的材料(如通过克隆或 DNA 重组技术)、由酵母、细菌和其他微生物发酵而得的产品、高度纯化产品(如紫杉醇)或化学修饰物质(如山芋提取物合成的雌激素)。

加拿大天然健康产品是指来源于天然的、用以诊断、治疗、减轻或预防人体疾病、功能失调症状、恢复或纠正人体器官功能, 以及调整人体功能或者维持或促进健康的草药制品。天然健康产品可分成标准化提取物和非标准化提取物。标准化提取物是指在保证产品整体特征的前提下, 使产品的一个或多个生化组分或标记物达到最低限度或一个特定范围的过程。标记物含量的标准化可以通过对原料混批而实现^[7]。

2.2 监管部门

在欧盟, 传统草药只允许单独向欧盟某一成员国的国家药品监管部门申请注册, 若想在其他成员国上市, 则必须再通过相互认证程序得到其他成员国药品监管部门的批准。如果某种药品在一国获得了上市许可, 其他成员国则必须在收到相互认证申请后的规定时间内进行审评, 除非能拿出足够证据证明该产品在安全性、质量或有效性方面存在问题, 否则就得接受原许可国的注册意见。

美国 FDA 药物审评中心负责化学药和植物药的审评工作。植物药临床申请(IND)和新药申请(NDA)的递交和行政管理与化学药相同, 即研发者根据新药的适应症通过文件中心(CDR)向相应的新药审评科室递交, 新药审评科室负责汇总所有的相关审评意见^[8]。植物药小组审核的范围主要包括: 植物药材的鉴别和质量安全评价、传统医药学和现代实验药理学对药用植物药理毒理的理解和评价对比、以往应用经验评价、非专利名称的选择以及上市批次治疗一致性的保证。

加拿大卫生部(Health Canada)下属健康产品及食品司(Health Products and Food Branch), 负责监督管理药品、食品、医疗器械及天然健康产品等。该司又下设药品处

(TPD)、天然健康产品处(NHPD)等机构, 其中成立于 2003 年的 NHPD(前身为天然健康产品办公室)负责天然健康产品的注册审批等事项。

2.3 安全性、有效性和质量要求

2.3.1 安全性

欧盟规定传统草药的注册申请可以减免临床前的药理学研究。若文献资料可以充分证明药品安全性, 可以减免临床前的毒理学研究, 否则, 需要提交安全性文献综述及专家报告。如上述资料仍不能消除药监当局对产品安全性的顾虑, 还会要求额外提供安全性资料, 如动物毒理学研究。此外, 欧盟还规定, 对于大多数传统草药需要进行遗传毒性试验。

同样, 加拿大针对传统适应症申请的天然健康产品注册申请可以免除药理学研究数据, 包括药代学/药动学研究等, 但要求提供产品已知的不良反应综述、动物毒性试验报告以及可能与药品或其他天然健康产品的相互作用情况。

美国 FDA 对于植物药临床前安全性研究有如下规定: 对于已按食品补充剂在美国上市且无安全性问题的植物药申请进行初期临床试验(I, II 期)仅需提交以往应用经验、已有动物毒性数据以及最终制剂、植物成分和已知化学组分的安全性文献资料。对于未在美国上市的传统植物药, 由于具备广泛的应用经验, 因此也可适当减免非临床安全性研究即可申请开展初期临床试验。对于有已知安全性问题的或未在美国上市的其他植物药, 开展初期临床试验需要递交的药理/毒理信息则需要根据个案判断。此外, 为支持 III 期临床试验或上市批准, FDA 认为申请者可能需要递交标准的毒性研究数据。

2.3.2 有效性

欧盟传统草药申请仅要求出示“15/30 a 传统应用”证据, 15/30 分别指在欧盟内 15 a, 欧盟外 30 a 以上的应用, 即可免除临床研究数据。传统应用证据包括: 出版的产品处方资料、教科书、出版物、企业档案资料、宣传册、产品目录和发票、产品在其他国家的注册情况、其他文献资料、药典等, 其他国家传统使用的草药目录、草药行医者的证明材料等。

加拿大申请天然健康产品也可提交以下 5 类证据用于替代临床研究: 设计良好的随机临床试验的荟萃分析(meta-analysis), 或至少设计良好的随机对照试验(建议多中心临床试验)得出的结论; 通过其他类型的临床试验得出的结论; 完整地描述或观察性研究, 例如对比研究或个案分析等; 公开发表的同行评述文章, 以往产品的上市经历, 专家委员会报告或其他有声誉的药品监督管理机构得出的结论等; 传统使用的有关证据(50 年以上), 即 2 份独立的证明材料或药典证据, 教科书、论文、其他国家的上市经历等。

而美国 FDA 则认为, 新的植物药需要向化学药物一样, 通过设计严格的临床试验来验证对某一疾病的安全性和有效性, 才能获得上市批准。当然, 根据植物药的已有数据, 通常可以免去 I 期临床研究, 直接进行 II 期, 甚至直接进行 III



期临床研究。

2.3.3 质量要求 欧盟自 2006 年至今,共出台了 12 项草药/传统草药质量指南(guideline)和回应文件(reflection paper),这些指南都是随 2004/24/EC 传统草药指令的实施和传统草药注册过程中不断涌现的新问题的带动下而逐渐成熟和完善的。美国对植物药的研究开发最有指导意义,最有针对性的指南仍然是 FDA2004 年出台的植物药指南。在加拿大,加拿大卫生部于 2007 年 6 月发布第 2 版的天然健康产品成品品质证明指南,作为加拿大天然健康产品的主要质量指南。

欧盟传统草药、美国植物药以及加拿大天然健康产品的质量标准中都涵盖以下几个部分:鉴别、含量测定、检查、微生物限度。鉴别检查均强调特异性,即应结合植物特征和化学鉴别检查进行准确的鉴别。相类似的,各国均规定应对活性组分或特征标记物进行含量测定。如欧盟规定应对复方草药中包含的每种药材/制品进行鉴别和含量测定^[9]。若不能对每一种药材/制品进行单独的含量测定,则可对 2 种或 2 种以上药材/制品进行综合的定量检测(如蒽醌衍生物总体检测)。若不能对草药产品中药材/制品进行含量测定,则应提供理由和文件证明所有常用的含量测定分析方法都经过调查。加拿大规定了天然健康产品药用成分定量限度应符合相关药典标准或者为标示量的 80%~120%。

EMA 和 FDA 都一致认为,原药材或提取物的整体作为活性物质,因此仅对有治疗活性的组分或特征标记物进行稳定性考察达不到全面控制产品质量的目的。对原料药或成品药的明显的降解产物(如羟基蒽醌苷的苷元)以及在储藏过程中由其他化学成分形成的降解物也应进行检测。因此欧盟允许草药产品可制定不同的放行标准和货架标准^[10],适用的检测项目包括含量测定和杂质(降解产物)检测。对于标准化的草药药材/制品,货架期含量的变动不能超过声明的含量值的 5%;可定量的草药药材/制品和其他草药药材/制品,货架期标记物含量变动不超过初始含量值的 10%。

2.4 植物药监管的趋同化趋势

尽管从植物药申报要求的层面上,欧盟、美国和加拿大在植物药的分类、监管部门以及安全性、有效性和质量方面的要求有所不同,但纵观全球的药政审批,药政管理部门之间的合作和互动日渐频繁,对植物药的监管亦体现了趋同化的趋势。如 EMA 和 FDA 自 2003 年 9 月开始交换新药审批过程中的保密信息,2009 年到 2010 年初, FDA 和 EMA 互派常驻代表。自 2011 年 4 月起, FDA 和 EMA 更启动了一项为期 3 年的项目^[11],对同时递交给 FDA 和 EMA 的新药申请中有关“QbD”方面的信息(如产品开发、设计空间和实时放行测试等)进行平行审评,即 FDA 和 EMA 对项目进行独立的审评,但定期沟通和交换意见,最终将对申请者发出一致的审评意见。加拿大卫生部在出台天然健康产品成品品质证明指南时就参考了欧盟的草药/传统草药质量指南

和质量标准指南。

3 总结与展望

3.1 对药材进行严格的控制是保证产品质量的重要因素

美国的植物药指南和欧盟的草药/传统草药质量指南中都谈到正是因为植物产品的复杂性以及活性组分的不确定性,只有通过原药材进行严格和详细的控制才能达到植物药质量的一致性。具体来说,应遵循相应的药材生产质量管理规范(GACP),重视植物鉴别、原药材地理来源和生长条件以确保原药材质量的一致性。而我国当前生产的中药材经常来源于药材市场,无法对种植者进行追溯,导致生产中使用的药材经常是不同产地、基原的混杂体。若我国中药生产企业能增强药材的可追溯性,必将从源头上提升产品质量的一致性。

3.2 保证药品批次间的一致性从而确保产品疗效一致性

FDA 对质量保证要求的核心之一就是保证药品批与批之间的一致性,进而保证疗效的一致性。一般通过批间比较分析数据来佐证药品批与批之间的一致性。EMA 和加拿大卫生部也认可通过对药材和提取物混批来增强植物制剂产品质量的一致性。我国对中药和天然药物的制剂工艺与质量保证的要求目前仅限于生产合格产品,未考虑到合格产品之间会存在差异,在考量药品批次之间质量一致性方面尚有提升空间。

3.3 稳定性研究

由于生产工艺的改变和储存期间产生的降解产物可能会导致一个同临床前和临床研究不同的产品。FDA 和 EMA 都重视分析方法是否能成功地检测出降解产物。以往 FDA, EMA 等药政管理当局在对化学合成和高度纯化的药品进行审评时,会要求申请者建立一个能够指示稳定性的分析方法,这种审评思路对植物药的申请同样适用。如 EMA 就明确指出,由于草药产品内在的复杂性,可能没有一个单一的、稳定性指示的分析方法或指标来描述产品的稳定性。因此,申请者应建立一系列产品特异性、稳定性指示的检测,其结果能保证检测出货架期间产品质量的变化。提示国内企业在进军国际化的历程中,应关注意降解产物以及毒性降解产物的监测。

3.4 重视生产工艺控制和工艺验证

FDA 在植物药指南中曾指出,对于植物药来说应通过一系列的检测和控制来保证产品的质量一致性,其中就包括工艺控制和工艺验证。欧盟复方草药/传统草药质量指南中也特别指出,当不能对复方草药/传统草药中每一个活性物质进行鉴别、含量测定或阐明稳定性时,生产工艺的每一步骤都应被视为关键步骤。此外,应由严格且记录完善的工艺验证支持的生产工艺设计来保证草药产品的生产和质量是一致可控的。FDA 更于 2011 年 1 月 25 日正式发布了名为《工艺验证:一般原则和方法》工业指南的最终版本^[12](草案于 2008 年 11 月发布),强调工艺验证与产品生命周期相联系,



将工艺验证活动描述为3个阶段,即工艺设计、工艺确认和持续工艺确证。并且引入了ICHQ8 产品开发、ICHQ9 质量风险管理和ICHQ10 质量体系的理论,值得国内同行借鉴。

[参考文献]

[1] 梁茜琪,陈鸿基. 中草药药品进军欧洲市场的前景与法律探讨[J]. 中华中医药杂志,2009,24(6):812.

[2] Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Traditional herbal medicines registration scheme/Latest traditional herbal registration application numbers[R/OL]. 2011[2011-4-23]. <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Herbal-medicines/PlacingherbalmedicineontheUKmarket/Traditional-HerbalMedicinesRegistrationScheme/index.htm>

[3] 窦金辉,陈昭琛. 美国植物处方新药,中药走向世界的一条通路[J]. 中国处方药,2008,(8):41.

[4] U. S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Botanical Drug Products[S/OL]. 2004[2009-6-15]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/4592fnl.pdf>

[5] 郭治昕,赵利斌,王利民. 加拿大天然保健品的最新立法及对中药进入该国的影响[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2004,6(2):40.

[6] European Medicines Agency. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products[S/OL]. 2006[2011-5-30]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003370.pdf

[7] Natural Health Products Directorate. Evidence for quality of finished natural health products[S/OL]. 2007[2011-4-15]. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/eq-paq-eng.php>

[8] 陈昭琛,窦金辉. 美国FDA《植物药指导原则》要点和植物处方新药审批概况[J]. 中国处方药,2008,8(77):44.

[9] European Medicines Agency. Guideline on quality of combination herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products[S/OL]. 2008[2011-5-30]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003286.pdf

[10] European Medicines Agency. Guideline on specifications; test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products[S/OL]. 2006[2011-5-30]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003393.pdf

[11] European Medicines Agency. EMA-FDA pilot program for parallel assessment of quality by design application[S/OL]. 2011[2011-3-16]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/03/WC500103621.pdf

[12] U. S. Department of health and human services, food and drug administration, center for drug evaluation and research. Guidance for industry. Process validation; general principles and practices[S/OL]. 2011[2011-5-15]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf>

Dissection of differences and similarities of botanical drugs in European Union, US and Canada

HE Yi¹, ZHAO Libin², YE Zhengliang², GUO Zhixin², SUN He^{1,2*}

(1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China;
2. Tianjin Tasy Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China)

[Abstract] Because of the unique nature and treatment concept of traditional Chinese medicines (TCMs), TCMs have been respected again since 70s of last century. The regulatory agencies of some developed countries (the FDA, EMA and Health Canada etc) have published new guidance/guidelines/directives in recent years, such as the botanical drug product guidance of the FDA, the evidence for quality of finished natural health products guidance of the Health Canada and the guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products of the EMA etc. All of the regulatory agencies are willing to scientifically evaluate the herbal medicines and accept it as therapeutic product. This paper analyzed the history of herbal medicine regulation and the similarities and differences of the regulatory requirements of the European Union, the United States and Canada, proposed possible future direction of the international development of Chinese medicine from the perspective of global regulatory affairs.

[Key words] internationalization; traditional Chinese medicine; botanical products; traditional herbal medicinal products

doi:10.4268/cjmm20111928

[责任编辑 马超一]