

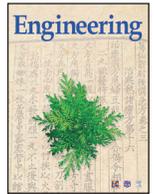


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng



Research
Traditional Chinese Medicine—Perspective

欧盟监管环境视角下的传统医药全球化

Werner Knoess*, Jacqueline Wiesner

Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Bonn 53175, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 July 2018

Revised 5 October 2018

Accepted 12 November 2018

Available online 23 January 2019

关键词

传统医药

中药

欧盟草药产品委员会

草药

传统医药

规范

全球化

摘要

欧盟（EU）成员国对于医药产品已经进行了统一立法，其中明确定义了草药产品和传统草药产品。目的是建立一个考虑到草药产品特殊性的监管环境。统一标准旨在协调评估并促进不同成员国进入市场。欧盟草药产品委员会（HMPC）的欧盟草药专论定义的标准和《欧洲药典》规定的质量要求代表了草药和传统药物监管环境多国协调的优秀模式。此外，该框架至少部分适用于包含于中药（TCM）中的中草药和传统药物，以便进入欧盟市场。此外，HMPC 还就中草药安全性和有效性的专论提供了具体的指导文件和试点项目。在《欧洲药典》中，与中药相关的草药质量的专论数量不断增加。这些发展表明与中药相关的全球化是一个持续的过程。相关监管机构、科学界和感兴趣的利益相关者之间的沟通与合作将为各种监管环境的融合奠定基础。这将有助于在适当标准的基础上在世界范围内运用传统药物。

© 2019 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

本文的目的是提供有关欧盟（EU）监管框架中草药和传统药物监管的信息，尤其为全球化挑战与亚洲多种传统医学（如中医）之间的选择及相互作用提供视角。

1.1. 草药与传统药物

传统药物已成为全世界人类历史的一部分，特别是药用植物的使用[1]，其相关知识被人们代代相传。在世界的某些地方，如亚洲和欧洲，书面文献可以追溯到古代[2]。例如，起源于中国的《神农本草经》是

一本包含365种药物的传统用法的名著；而在古希腊，Dioscurides报道了大约600种药物[2–4]的治疗用途。随着欧洲、亚洲和其他大陆之间主要贸易路线的交通量增加，特定的药用植物的全球贸易随之开始。

目前，草药和传统药物正在为全世界许多国家的医疗保健做出贡献[2]。人们对草药和传统医学的结合的兴趣具有普遍性和全球性，且日益增长。除了如营养、物理治疗或运动治疗，这种结合通常包括将草药治疗作为一种治疗选择。

1.2. 规范、定义和分类

草药和传统药物这两个术语对于非专业人士和科学

* Corresponding author.

E-mail address: werner.knoess@bfarm.de (W. Knoess)

家来说都很常见。但是，世界各地的监管框架有很多种。世界卫生组织（WHO）2014—2023年传统医学战略提供了以下一套定义[5]：

- 传统补充药物

传统补充药物包括草药、草药材料、草药制剂和草药产品，其含有作为活性成分的植物部分，或其他植物材料及其组合。

- 传统药物

传统药物历史悠久。它是基于不同文化的理论、信念和经验的知识、技能和实践的总和，无论是否可以解释得通，它的确维护着人们的健康，预防、诊断、改善或治疗人们的身心疾病。

- 补充药物

术语“补充药物”或“替代药物”是指广泛的医疗保健实践，不属于该国传统药物的一部分，并未完全融入主流的医疗保健系统。在一些国家，它们可与传统药物互替使用。

因此，需要对“传统药物”加以区分，该术语主要指复杂的治疗环境，而“传统药物”可以被解释为在特定传统医学中使用的医学产品。

关于现有的监管框架，没有全球公认的定义。相反，由于传统药物和草药的区域性使用，不同国家的传统药物和草药监管系统有很多。由于所有概念都需考虑到区域发展，因此概念不能被定义为“正确”或“错误”。这种多样性在术语和分类中也很明显。例如，加拿大的监管机构将“天然保健产品”一词用于形容一组包含维生素和矿物质在内的相当广泛的产品；在美国存在术语“植物药”，但很少有医药产品被授权为植物药；市场的主要部分由所谓的“膳食补充剂”主导；在亚洲，中医、印度医学和汉方医学具有特定的分类和定义。3.1节详细介绍了欧盟对草药产品和传统草药产品的定义。

1.3. 全球化的挑战

草药和传统药物全球化的第一次发展与中世纪重要陆地或海上航线的贸易有关。如今，全球产品贸易司空见惯，全世界都在使用草药和传统药物，并应用基于传统来源的治疗系统，如中药。当制药公司试图进入不同国家的草药市场时面临巨大的挑战。他们必须遵循不同的法律，接受不同的要求和标准。因此，对于相同的产品，制药公司必须制定不同的档案，以便将它们呈现给不同国家的监管机构。科学界和监管机构之间的跨国交流对于为草药和传统药物开发适当的监管环境非常必

要。

2. 了解欧盟的跨国监管网络

2.1. 监管网络的主要机构

在欧盟，所有成员国都有统一的医药产品监管框架。2001/83/EC指令[6]中规定了基本规则，可以将其视为欧洲医药产品法，并在每个成员国的国家框架中实施。除了规定在这一重要的公共卫生领域分担责任之外，该统一立法还旨在促进草药进入市场并建立各国监管机构之间分担工作的明确程序。

建立欧洲立法的权限取决于欧洲议会和欧盟委员会。虽然“法规”是可立即对成员国产生约束力的法律，但“指令”必须由国家立法实施。该网络中的关键机构是欧洲药品质量管理局（EDQM，法国斯特拉斯堡），欧洲药品管理局（EMA，荷兰阿姆斯特丹），以及成员国的国家主管机关[如德国联邦药品和医疗器械研究所（BfArM）]。这个网络很复杂（图1），如果制药公司计划申请进入市场，必须了解其需承担的的必要责任。

2.2. 欧洲药品质量管理局

EDQM是一个支持实施和监测医药产品质量标准应用的机构[7]。协调后得到的标准经《欧洲药典》委员会通过后将在《欧洲药典》中公布[8]。《欧洲药典》委员会的成员包括其他国家和欧盟成员国，另有一组国家作为观察员。《欧洲药典》中定义的质量要求是欧盟范围内的约束性标准。EDQM还为分析和测试提供参考标准。对于药物，EDQM将授予其适用性证书，证明该药物符合《欧洲药典》的标准，并且可以在药物授权程序中成为档案的一部分。EDQM协调运行官方药品管控实验室网络系统，以便合作和汇集专业知识，并合理利用

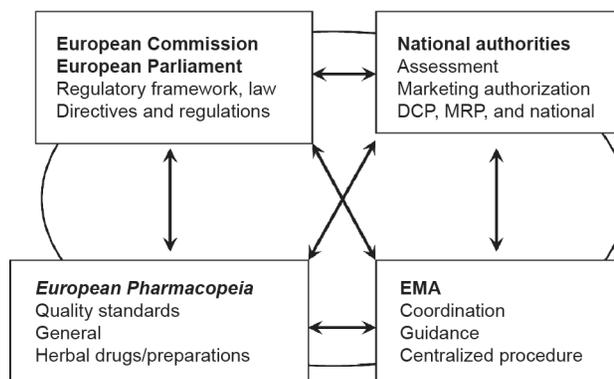


图1. 构成医药产品法律框架的欧盟主要机构。DCP：分支程序；MRP：相互认可程序。

有限的资源，以实现有效的药品公共质量管控。

对于欧盟的草药产品，《欧洲药典》提供有关草药或草药制剂的一般性专论和专题专论。这些专论包含了与草药和草药制剂相关的所有质量问题，如方法、测试、鉴定、分析、重金属、黄曲霉毒素、杀虫剂和微生物污染。EDQM已经建立了专门的专家组（即13 A、13 B和中药），以详细阐述草药和（或）草药制剂的专论。

2.3. 欧洲药品管理局

EMA成立于20多年前。其主要目标是协调国家主管机关管控的欧盟医药产品网络。在此网络框架内，有不同的运作程序可供选择。一些运作程序在EMA运行，而其他运作程序在国家层面组织运行，并提供一些其他可供选择的运行程序，由一部分成员国联合组织运行。与药品有关的不同专题目前由7位科学委员会成员负责（表1）[9]。

委员会根据其特定任务，设有子结构，包括工作组和起草小组。总体而言，EMA的行政和科学工作人员以及国家专家和机构为欧盟内部的高水平评估和统一决策做出贡献。当然，它们的工作共担原则和公共卫生责任不仅仅限于在市场准入之前的评估过程。药物开发期间的科学建议、临床试验的批准和控制、上市后维护和风险监测以及执行的执行等早期步骤是欧盟共享的其他重要活动。强调建立欧盟草药产品委员会（HMPC）表明欧盟委员会意识到此类产品能为欧盟成员国人民带来实质性的利益。

2.4. 在欧盟范围内进入市场的药品选择

欧盟采用的基本方法是在进入市场之前评估草药产品或传统草药产品的质量、功效和安全性。制药公司必须利用适当的程序提交上市许可或注册申请。依法设立以下程序[6,10]：

- 集中程序（CP）

表1 EMA的科学委员会

Acronym	Name
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
PDCO	Paediatric Committee
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products
CAT	Committee for Advanced Therapies
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

上市授权程序针对EMA，并与EMA协调的评估结果相关联。如果药品被授予上市许可，则可以在欧盟的所有成员国进行销售。当存在一组明确的适应症（如肿瘤或神经适应症）或对公共健康尤为重要的医药产品时就要使用该程序进行评估。

- 分散程序（DCP）

上市授权或注册的程序针对一部分成员国。由参考成员国带头进行评估，其他有关成员国（即有关成员国）主要检查参考成员国的评估结果。当分散程序顺利完成后，药品将获得参与成员国的上市许可并得以注册。

- 相互认可程序（MRP）

如果药品已经在在一个成员国获得授权或注册，则可以启动基于现有评估的程序。当相互认可程序顺利完成后，药品将获得参与成员国的上市许可并得以注册。

- 国家程序

药品可以单独向一个的国家的主管机关申请；当国家程序顺利完成后，药品将仅仅获得一个成员国的上市许可并得以注册。

申请必须用电子方式以不同格式提交，以作为通用技术文件。文件内容取决于如上所述的申请程序的类型，以及应用程序上市授权或注册的类型：①营销授权——全面应用（新的医药产品和书目应用），用于具有良好的用途的广泛的医药产品，可以使用混合形式；②注册——书目申请，必要时附加安全数据，仅适用于传统草药产品。

3. 欧盟制定的草药和传统药物的统一标准

3.1. 基本法律文件和定义

在欧盟，基本定义在2001/83/EC指令[6]中规定。欧洲监管框架提供了草药产品、传统草药产品、草药和草药制剂的定义：

- 草药产品

任何由一种或多种草药物质、一种或多种草药制剂作为活性成分的药物产品，或一种或多种该草药物质与一种或多种这样的草药制剂的组合。

- 传统的草药产品

符合2001/83/EC指令[6]第16a（1）条规定条件的草药产品。如果其作用是草药成分的辅助，则可以添加维生素和矿物质。[由于这是最初的基本定义，此处不再作进一步解释，然而，第3.3节更详细地描述了在传统使用概念背景下的该方法和标准。]

• 草药[根据《欧洲药典》，与“草药”(herbal drug)同义[8]]

整株植物、植物碎片、切割植物、部分植物、藻类、真菌、未经加工的地衣，它们通常是干燥的，但有的是新鲜的。某些尚未经过特定处理的渗出物也被认为是草药物质。草药物质根据所使用的植物部分和二项系统(属、种、品种和作者)的植物学名称精确定义。

• 草药制剂[根据《欧洲药典》，与“草药制剂”(herbal drug preparation)同义[8]]

草药制剂指通过对草药物质进行处理(如提取、蒸馏、表达、分馏、纯化、浓缩或发酵)而获得的制剂。这些包括粉碎的或粉状的草药物质、酞剂、提取物、精油、榨出的果汁和加工渗出物。

3.2. 草药产品委员会：专论的构成和 workflow

HMPC是EMA的科学委员会，负责草药产品的相关工作。目前，HMPC有28名代表，包括欧盟各成员国提名的一名代表，以及5名“合作成员”，他们提供额外的专业知识，如儿科、毒理学、药理学、临床药理学和一般医学知识。EMA协调委员会的工作并设置一个秘书处。如有必要，将与EMA内设立的其他委员会进行协调。

EMA的主要任务是建立欧盟草药专论，其包含草药物质或其衍生草药制剂的功效和安全性的论述。报告员在查阅国家主管机关可公开获取或提供的所有数据后起草专论。在专论的编写过程中，科学内容将在欧盟专题著作和欧盟工作组以及HMPC的工作会上进行讨论。设置同行评审以确保文档的质量和一致性。利益相关者和科学家可以用不同方式为发展做出贡献：①在初始阶段，通过“科学数据征集”发布提供数据；或②评论草案，这些草案将接受为期3个月的公众咨询。最终通过后，EMA公布欧盟草药专论、参考文献清单、评估报告以及咨询期间收到的评论概述[9]。

3.3. HMPC 制定的专论和指导意义

HMPC的欧盟草药专论代表了一个统一的立场，即促进草药产品的上市许可和传统草药产品在欧盟成员国的注册。专论的结构反映了产品特征的总结。这包括有关安全性和有效性的所有相关信息。因此，专论作为产品特定评估的基础，为国家主管机关提供了建议

以下列表展示了欧盟草药专论的主要部分：

- 定性和定量组成

- 药物形式
- 临床细节
 - 治疗适应症
 - 术语和管理方法
 - 禁忌
 - 特殊警告和使用注意事项
 - 相互作用
 - 怀孕和哺乳期用药，对生育能力的影响
 - 对驾驶和使用机器的能力的影响
 - 不良影响
 - 过量
- 药理特性
 - 药效学特性
 - 药代动力学特性
 - 临床前安全性数据
- 药物详情

根据现有数据，专论可以将草药物质或草药制剂分配到两个不同的类别。这两个类别遵循固有应用或传统应用。

3.3.1. 合理使用的概念

欧洲立法中设立了合理使用概念，不仅适用于草药产品，也适用于立法制定时已在市场上出售的其他医药产品。基本方法是用合理的书面数据证明该药品具有公认的药用价值、功效和可接受的安全水平。对于这种类型的应用，没有必要提供其毒理学和药理学试验或临床试验的结果。相反，在非临床和临床数据的专家报告中讨论了已发表的科学文献。药物在欧盟允许使用的时间必须至少为10年。HMPC已就该概念建立了关于临床安全性和疗效评估的特定指南[9]。根据该指南，至少需要一种质量良好的对照临床研究(即临床试验上市后研究或流行病学研究)，以证实完善的使用草药专论的功效。

3.3.2. 传统使用的概念

一项特别立法，即2004/24/EC指令[11]，作为对总体指令2001/83/EC[6]的修订，为传统药物提供特定的框架。欧洲委员会注意到由于传统药物特殊性，无法满足所有医药产品的要求。该方法是为具有悠久医疗使用传统的传统药物提供一个简化注册的选择，从而取代对安全性和有效性的特定要求。建立标准的时间定为30年，其中产品应该至少有15年在欧盟被用于药用。产品药用

的第二个15年可以在欧盟，也可以在世界任何其他地方进行。根据预防原则建立了一套入选标准，以保证传统草药产品的安全性和适当应用：

- 适用于传统草药产品的适应症；
- 在没有医生监督的情况下使用，用于诊断、处方或监测治疗；
- 指定强度/剂量；
- 仅可口服、外用和吸入；
- 关于传统使用该产品的数据(以证明安全性)；
- 以长期使用经验为依据总结的药理作用/功效。

国家主管机关可能要求提供额外的安全数据。质量要求没有差异。传统草药产品的质量必须符合与其他草药产品相同的标准。法律规定了传统草药产品的特定标签。包装说明书必须包含一份声明，表明该产品是一种传统的草药产品，仅适用于长期使用，并有特定适应症，如果在使用该产品期间症状持续存在或者出现包装说明书中未提及的副作用，使用者应咨询医生或专业的医护人员。

草药产品应用的概念不同，对其要求也不同。为了完善草药产品的用途，以及帮助传统草药产品注册，图2概述了新草药产品的应用要求。

如果无法最终完成草药的专论，HMPC会暂停项目。如果缺乏足够的证据，该项目通常会被搁置。如果有关于草药专论发展的法律问题或安全问题出现，HMPC会公开发布这些原因，并将在有新数据时继续进行项目。截至2018年7月，HMPC已发布超过155篇关于草药物质的专论、13份准入清单和21份公开声明。大多

数专论与传统用途的分配有关，13本专论总结了以同一种草药物质制备的不同草药制剂的成熟和传统用途，还有13篇专论仅供完善用途而使用。所选实施例的结果概述见表2和表3[9]。

HMPC关于专论和名单条目的工作得到了大量指导文件的补充，这些文件支持对法律的解释，并详细规定了对某些特定问题的要求。这些文件涵盖质量、安全性和有效性的所有方面，反映了知识和方法的现状，并作为指南、问答文件或反思报告而出版。表4[9]展示了这些文件多样性的选择。HMPC制定的所有指导文件均在EMA的网站上公布。

4. 中药在欧盟监管框架内的现状和监管

尽管在国家层面上的选择可能有所不同，但欧盟公民已经通过不同的方式来获取中药。在德国，有一家网上药店可以提供大约250种中草药。接受过中医药教学的医疗保健专业人员可以对个别中药的混合物开出药方。某些专科医院提供基于中医的治疗方案。一些综合医院拥有使用天然药物的特殊科室，它们整合了中医的不同治疗方法，包括针灸、气功等物理疗法，调理饮食和营养，并使用中药。其中一些中药可能是依法进口的，而另一些则是通过互联网的灰色渠道购买的。在某些情况下，这些中药的质量存在着严重的问题。总之，在一定程度上中医已存在于欧盟内。可以说，重要的是要分析可被设置为医药产品领域的市场的准入条件。

欧洲传统草药产品立法的最初目的是为欧洲大量医疗用途的产品提供一个准入的参考条件。然而，全球化会导致诸多结果，例如中药或其他治疗系统存在不同的治疗系统和产品，这促使HMPC将与非欧洲地区的传统药物有关的问题纳入工作计划之中。2014年发布了一个问答文件，该文件解释了欧洲监管框架以及源自非欧洲地区的传统产品的选择和限制[9]。该文件汇编了欧洲立法的基本部分，并提供了首个立法方向。HMPC还启动了白芍药、赤芍药、积雪草、当归和黑麦草等药物的试点项目，以验证是否需要在欧盟监管框架中开发草药专论。由于公开声明中解释的原因，这些项目迄今尚未出现专论。当有足够的证据支持时，仍有可能继续起草这一专论。在某些情况下，欧盟对于传统药物的立法并没有得到适当证实；在某些情况下，草药制剂的功效没有被充分验证；在某些情况下，草药的适应症并不符合要求。欧盟专家无疑知道现有的科学数据，

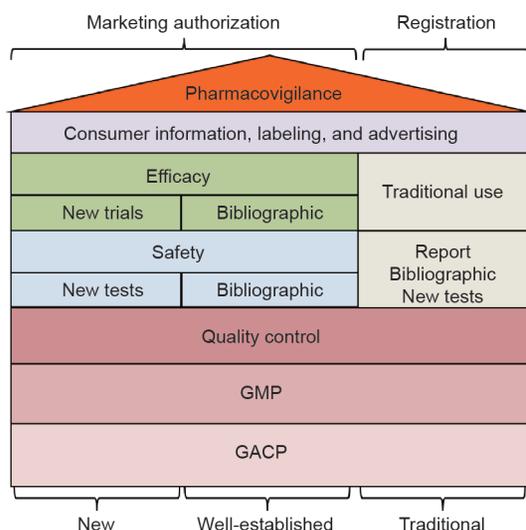


图2. 欧盟草药产品上市许可或注册申请要求的概述。

表2 由HMPC评估的选定草药物质所形成的专论或列表条目[9]

	Herbal substance (Latin name)	Botanical name of plant	Common name
T	Millefolii herba	<i>Achillea millefolium</i> L.	Yarrow
T, W	Hippocastani semen	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Horse-chestnut seed
W	Aloes folii succus siccatus	<i>Aloe barbadensis</i> Mill. and <i>Aloe</i> (various species, mainly <i>Aloe ferox</i> Mill. and its hybrids)	Aloes
T	Arnicae flos	<i>Arnica montana</i> L.	Arnica flower
T	Absinthii herba	<i>Artemisia absinthium</i> L.	Wormwood
T	Betulae folium	<i>Betula pendula</i> Roth / <i>Betula pubescens</i> Ehrh.	Birch leaf
T, LE	Calendulae flos	<i>Calendula officinalis</i> L.	Calendula flower
T	Camelliae sinensis non fermentatum folium	<i>Camellia sinensis</i> L.O. Kuntze	Green tea leaf
W	Capsici fructus	<i>Capsicum annuum</i> L. var. <i>minimum</i> (Miller) Heiser	Capsicum
W	Cimicifugae rhizoma	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.	Black cohosh
T	Cinnamomi cortex	<i>Cinnamomum verum</i> J.S. Presl (<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees)	Cinnamon
T	Colae semen	<i>Cola nitida</i> (Vent.) Schott & Endl. and its varieties and <i>Cola acuminata</i> (P. Beauv.) Schott & Endl.	Cola
T, W	Combination: Valerianae radix and Lupuli flos	Combination: <i>Valeriana officinalis</i> L. and <i>Humulus lupulus</i> L.	Valerian root and hop strobile
T	Myrrha, gummi-resina	<i>Commiphora myrrha</i> Engl.	Myrrh
T	Cucurbitae semen	<i>Cucurbita pepo</i> L.	Pumpkin seed
T	Curcumae longae rhizoma	<i>Curcuma longa</i> L.	Turmeric
T	Cynarae folium	<i>Cynara scolymus</i> L.	Artichoke leaf
T, W, LE	Echinaceae purpureae herba	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Purple coneflower herb
T, LE	Eleutherococci radix	<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. et Maxim.) Maxim.	Eleutherococcus root
T, LE	Foeniculi amari fructus	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. subsp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i>	Bitter fennel
T	Fucus vesiculosus, thallus	<i>Fucus vesiculosus</i> L.	Bladderwrack
T	Gentianae radix	<i>Gentiana lutea</i> L.	Gentian root
T, W	Ginkgo folium	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Ginkgo leaf
T	Soiae oleum raffinatum	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	Soya-bean oil, refined
T	Liquiritiae radix	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. and/or <i>Glycyrrhiza inflata</i> Bat. and/or <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	Liquorice root
W	Hederae heliis folium	<i>Hedera helix</i> L.	Ivy leaf
T, W	Hyperici herba	<i>Hypericum perforatum</i> L.	St. John's Wort
T	Leonuri cardiaca herba	<i>Leonurus cardiaca</i> L.	Motherwort
T	Levistici radix	<i>Levisticum officinale</i> Koch.	Lovage root
T, W	Lini semen	<i>Linum usitatissimum</i> L.	Linseed
T	Matricariae flos	<i>Matricaria recutita</i> L.	Matricaria flower
T, LE	Melaleucaae aetheroleum	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betch) Cheel, <i>M. linariifolia</i> Smith, <i>M. dissitiflora</i> F. Mueller, and/or other species of <i>Melaleuca</i>	Tea-tree oil
T,	Menthae piperitae folium	<i>Mentha x piperita</i> L.	Peppermint leaf
T, W, LE	Menthae piperitae aetheroleum	<i>Mentha x piperita</i> L.	Peppermint oil
T	Ginseng radix	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer.	Ginseng root
T	Passiflorae herba	<i>Passiflora incarnata</i> L.	Passion flower
T	Pelargonii radix	<i>Pelargonium sidoides</i> DC and <i>Pelargonium reniforme</i> Curt.	Pelargonium root
W	Plantaginis ovatae semen	<i>Plantago ovata</i> Forssk.	Ispaghula seed
T	Primulae flos	<i>Primula veris</i> L. and <i>Primula elatior</i> (L.) Hill	Primula flower
T	Pruni africanae cortex	<i>Prunus africana</i> (Hook f.) Kalkm.	Pygeum africanum bark

(续表)

	Herbal substance (Latin name)	Botanical name of plant	Common name
T	Quercus cortex	<i>Quercus robur</i> L., <i>Quercus petraea</i> (Matt.) Liebl., and <i>Quercus pubescens</i> Willd.	Oak bark
W	Rhei radix	<i>Rheum palmatum</i> L. and <i>Rheum officinale</i> Baillon	Rhubarb
T	Rhodiola roseae rhizoma et radix	<i>Rhodiola rosea</i> L.	Arctic root
W	Ricini oleum	<i>Ricinus communis</i> L.	Castor oil
T, W	Salicis cortex	<i>Salix</i> [various species including <i>S. purpurea</i> L.; <i>S. daphnoides</i> Vill., and <i>S. fragilis</i> L.]	Willow bark
T	Salviae officinalis folium	<i>Salvia officinalis</i> L.	Sage leaf
T, W	Sabalisserrulatae fructus	<i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small	Saw palmetto fruit
T, LE	Sideritis herba	<i>Sideritis scardica</i> Griseb., <i>Sideritis clandestina</i> (Bory & Chaub.) Hayek, <i>Sideritis raeseri</i> Boiss. & Heldr., and <i>Sideritis syriaca</i> L.	Ironwort
T	Caryophylli floriss aetheroleum	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merrill et L.M. Perry	Clove oil
T, LE	Thymi aetheroleum	<i>Thymus vulgaris</i> L. and <i>Thymus zygis</i> Loeff. ex L.	Thyme oil
T, W, LE	Valerianae radix	<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valerian root
T, W	Agni casti fructus	<i>Vitex agnus-castus</i> L.	Agnus castus fruit
T, W, LE	Vitis viniferae folium	<i>Vitis vinifera</i> L.	Grapevine leaf
T, W	Zingiberis rhizoma	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Ginger

T: traditional use monograph; W: well-established use monograph; LE: list entry.

表3 由欧盟草药产品委员会评估的草药物质所发布的公开声明[9]

	Herbal substance (Latin name)	Botanical name of plant	Common name
	Adhatodae vasicae folium	<i>Adhatoda vasica</i> Nees	Malabar-nut leaf
	Allii cepae bulbus	<i>Allium cepa</i> L.	Onion
	Andrographidis paniculatae folium	<i>Andrographis paniculata</i> Nees	Kalmegh
	Angelicae sinensis radix	<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels	Angelica sinensis root
	Centellae asiaticae herba	<i>Centella asiatica</i> L. Urban	Centella
	Chelidonii herba	<i>Chelidonium majus</i> L.	Greater celandine
	Citri bergamiae aetheroleum	<i>Citrus bergamia</i> Risso & Poiteau.	Bergamot oil
	Euphrasiae herba	<i>Euphrasia officinalis</i> L. and <i>Euphrasia rostkoviana</i> Hayne	Eyebright
	Balsamum peruvianum	<i>Myroxylon balsamum</i> (L.) Harms var. <i>perierae</i> (Royle) Harms	Peru balsam
	Paeoniae radix rubra	<i>Paeonia lactiflora</i> Pall. or <i>Paeonia veitchii</i> Lynch	Red peony root
	Paeoniae radix alba	<i>Paeonia lactiflora</i> Pallas	White peony root
	Picrorhizae kurroae rhizoma et radix	<i>Picrorhiza kurroa</i> Royle ex. Benth.	Katula
	Piperis methystici rhizoma	<i>Piper methysticum</i> G. Forst.	Kava kava
	Salviae fruticosae folium	<i>Salvia fruticosa</i> Mill.	Three-lobed sage leaf
	Salviae officinalis aetheroleum	<i>Salvia officinalis</i> L.	Sage oil
	Sambuci fructus	<i>Sambucus nigra</i> L.	Elderberry
	Caryophylli flos	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merrill et L.M. Perry	Clove
	Tiliae tomentosae flos	<i>Tilia tomentosa</i> Moench	Silver lime flower
	Uncariae tomentosae cortex	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Schult.) DC.	Cat's Claw
	Visci albi herba	<i>Viscum album</i> L.	Mistletoe
	Withaniae somniferae radix	<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal	Winter-cherry root

但试点项目表明了将不同治疗传统带入不同监管环境所要面对的挑战。

另一个更成功的项目是将中草药专论整合到《欧洲药典》中。为了促进质量要求的趋同并确定欧盟市场上

表4 EMA / HMPC [9]发布的精选指导文件

Document type	Guideline documents
On quality	<ul style="list-style-type: none"> • Declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005 Rev.1 • Good agricultural and collection practice for starting materials of herbal origin, EMEA/HMPC/246816/2005 • Quality of combination herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMEA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006 • Quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/201116/2005 Rev. 2 • Specifications: Test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations, and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/162241/2005 Rev. 2 • Questions and answers on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/41500/2010 Rev.5 • Level of purification of extracts to be considered as herbal preparations, EMA/HMPC/186645/2008 • Markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products, EMEA/HMPC/253629/2007
On nonclinical and clinical issues	<ul style="list-style-type: none"> • Assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations, EMEA/HMPC/107079/2007 • Selection of test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products/herbal medicinal products, EMEA/HMPC/67644/2009 • Assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/104613/2005–Rev.1 • Clinical assessment of fixed combinations of herbal substances/herbal preparations, EMEA/HMPC/166326/2005
On safety issues	<ul style="list-style-type: none"> • Contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids, EMA/HMPC/328782/2016 • Environmental risk assessment of herbal medicinal products, EMA/HMPC/121934/2010 • Use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofuran, EMA/HMPC/138386/2005 Rev. 1 • Use of herbal medicinal products containing thujone, EMA/HMPC/732886/2010 Rev.1

销售的中草药的法律约束力标准（在《欧洲药典》公约所有成员国中），《欧洲药典》项目[8]建立了一个特殊的专家组，精心编写的药典专论包含了来源于中药的草药物质。截至2018年春，该专家组已准备了73份中草药物质专论，以供《欧洲药典》委员会采用。这套关于质量的统一专论是提高中草药可用性的里程碑。专论包含来自传统中医的其他草药。表5[8]概述了迄今为止已完成的专论。《欧洲药典》中相应的第5.22节仅涉及最近编写的中药草药专论。人参根等草药的使用在欧洲有着悠久的历史，但不属于此项目。

欧洲监管框架给人们选择中草药的权利，但也具有一定的局限性。适用于传统草药产品的特殊框架并不适用于动物源性活性物质；给药途径仅限于口服、外用和吸入。因此，在中医中很常见的注射剂不能作为传统的草药产品而被注册。最后，登记的药品仅限于治疗轻微疾病，通常不适合慢性疾病。然而，在某些情况下，欧盟已经批准将中医的产品注册为传统草药产品，如含有龙薯蕷（*Dioscorea nipponica*）干燥根茎的水性干提取物的胶囊、含有豨薟（*Siegesbeckia orientalis*）干燥地上部分的水性干提取物的片剂以及含有丹参（*Salvia*

miltiorrhiza）根的乙醇干提取物的胶囊。它们是前3个在荷兰和英国成功注册传统草药产品，这些例子清楚地表明，中药产品有可能基于在欧盟立法提供的平台进入欧盟市场。欧盟已经批准了中药的进一步注册，并且正在评估申请。

5. 传统药物项目申请注册为传统草药产品，或作为欧盟草药产品上市许可的关键步骤

本节重点介绍与正在考虑进入欧洲市场的草药或传统药物有关项目的相关关键步骤。在申请前，一个重要的前提条件是要对欧盟网络、法律制度和特定法规具有基本了解。首先，必须确定产品的分类。本文提供的信息侧重于基本的医药产品分类。欧盟关于食品、化妆品或医疗器械的立法不包括在内。在医药产品领域，下一步是找到一个与之适配的应用类型：该产品是否可以注册为传统草药产品，还是基于新的活性物质的产品？

对于任何药品，包括草药产品，都可以选择全面使用。这种方法需要一整套数据，包括质量，以及新活性

表5 《欧洲药典》中收录的中药品种（《欧洲药典》第5.22节也提供了中文名称）[8]

Latin title	English title	Monograph number
Acanthopanax gracilistylis cortex	Acanthopanax bark	2432
Akebiae caulis	Akebia stem	2472
Amomi fructus	Amomum fruit	2554
Amomi fructus rotundus	Round amomum fruit	2555
Andrographidis herba	Andrographis herb	2712
Anemarrhenae asphodeloides rhizoma	Anemarrhena asphodeloides rhizome	2661
Angelicae dahuricae radix	Angelica dahurica root	2556
Angelicae pubescentis radix	Angelica pubescens root	2557
Angelicae sinensis radix	Angelica sinensis root	2558
Astragali mongholicus radix	Astragalus mongholicus root	2435
Atractylodis lanceae rhizoma	Atractylodes lancea rhizome	2559
Atractylodis macrocephalae rhizoma	Atractylodes rhizome, largehead	2560
Aucklandiae radix	Aucklandia root	1797
Belamcandae chinensis rhizoma	Belamcanda chinensis rhizome	2561
Bistortae rhizoma	Bistort rhizome	2384
Bupleuri radix	Bupleurum root	2562
Carthami flos	Safflower flower	2386
Citri reticulatae epicarpium et mesocarpium	Mandarin epicarp and mesocarp	2430
Clematidis armandii caulis	Clematis armandii stem	2463
Codonopsis radix	Codonopsis root	2714
Coicis semen	Coix seed	2454
Coptidis rhizoma	Chinese goldthread rhizome	2715
Dioscoreae nipponicae rhizoma	Dioscorea nipponica rhizome	2890
Dioscoreae oppositifoliae rhizoma	Dioscorea oppositifolia rhizome	2473
Drynariae rhizoma	Drynaria rhizome	2563
Ecliptae herba	Eclipta herb	2564
Ephedrae herba	Ephedra herb	2451
Eucommiae cortex	Eucommia bark	2412
Evodiae fructus	Evodia fruit	2718
Fraxini rhynchophyllae cortex	Fraxinus rhynchophylla bark	2452
Gardeniae fructus	Cape jasmine fruit	2565
Houttuyniae herba	Houttuynia herb	2722
Isatidis radix	Isatis root	2566
Ligustici chuanxiong rhizoma	Szechwan lovage rhizome	2634
Lycii fructus	Barbary wolfberry fruit	2612
Lycopi herba	Lycopus lucidus herb	2723
Magnoliae biondii flos immaturus	Magnolia biondii flower bud	2742
Magnoliae officinalis cortex	Magnolia officinalis bark	2567
Magnoliae officinalis flos	Magnolia officinalis flower	2568
Moutan cortex	Moutan bark	2474
Notoginseng radix	Notoginseng root	2383
Paeoniae radix alba	Peony root, white	2424
Paeoniae radix rubra	Peony root, red	2425
Persicariae tinctoriae folium	Indigo plant leaf	2727
Piperis fructus	Pepper	2477
Piperis longi fructus	Long pepper	2453
Platycodonis radix	Platycodon root	2660

Latin title	English title	Monograph number
Polygoni cuspidati rhizoma et radix	Polygonum cuspidatum rhizome and root	2724
Polygoni multiflori radix	Fleeceflower root	2433
Polygoni orientalis fructus	Polygonum orientale fruit	2726
Poria	Poria	2475
Prunellae spica	Common selfheal fruit-spike	2439
Puerariae lobatae radix	Kudzuvine root	2434
Puerariae thomsonii radix	Thomson kudzuvine root	2483
Salviae miltiorrhizae radix et rhizoma	Salvia miltiorrhiza root and rhizome	2663
Sanguisorbae radix	Sanguisorba root	2385
Schisandrae chinensis fructus	Schisandra fruit	2428
Scutellariae baicalensis radix	Baical skullcap root	2438
Sinomenii caulis	Orienvine stem	2450
Sophorae japonicae flos	Sophora flower	2639
Sophorae japonicae flos immaturus	Sophora flower bud	2427
Stephaniae tetrandrae radix	Fourstamen stephania root	2478
Uncariae rhynchophyllae ramulus cum uncis	Uncaria stem with hooks	2729
Zanthoxyli bungeani pericarpium	Zanthoxylum bungeanum pericarp	2656

物质的非临床和临床开发。与任何其他药物开发一样，应该有相应的资源。对于不同的适应症，如糖尿病、癌症、神经退行性疾病或抗病毒药物，有义务使用集中程序进行检测。评测和估价将在EMA的人用医药产品委员会（CHMP）进行。如有必要，评估将得到HMPC的支持。然而，是否采用取决于CHMP，上市授权将由欧盟委员会负责。

如果计划使用该方法申请注册为传统草药产品，则最初的步骤是检查该产品是否符合基本入选标准。总的来说，该注册程序对组合产品开放，但不能包括含有动物源性的活性物质的产品。可以确定的是，如果没有安全问题，包括含有维生素和（或）矿物质的产品甚至也可以被注册，并且可以证实该组合产品具有传统草药产品的功效。

在欧盟被注册为传统草药产品的适应症相当有限，因为该法规并未考虑医生开处方、监督或监管的需要。下面列出了在欧盟注册的传统草药产品所适用的重要治疗领域[6]，以及已经被证实的适应症的例子：

- 咳嗽和感冒。将传统的草药产品用于化痰来治疗由感冒引起的咳嗽。
- 精神压力和情绪障碍。传统的草药产品用于缓解轻微的压力症状。
- 胃肠道疾病。传统的草药产品用于缓解与轻度消化功能紊乱相关的症状（如腹部饱胀感、胃肠胀气和消

化缓慢）。

- 泌尿道和妇科疾病。①传统中草药产品用于增加尿量，以实现尿道冲洗，作为轻微尿路疾病的辅助；②传统草药用于对症治疗与月经期相关的轻微痉挛。
- 睡眠障碍和暂时性失眠。传统的草药产品用于缓解轻微的压力症状并帮助睡眠。
- 疼痛和炎症。用于预防严重疾病后偏头痛的传统草药产品已被医生排除。
- 皮肤病和轻微伤口。传统的草药产品用于轻微扭伤和瘀伤的症状缓解。
- 疲劳和虚弱。传统的草药产品，用于暂时缓解压力症状，如疲劳和虚弱感。
- 静脉循环障碍。传统的草药产品，可缓解与轻微静脉循环障碍有关的不适和腿部沉重症状。
- 食欲不振。传统的草药产品用于治疗暂时的食欲不振。

如果中医药产品符合上述要求，则必须证明在中国和欧盟至少有15年的药用记录。该要求与特定活性物质或特定组合相关，并且药物用途必须与确定的术语相关联。应该证明传统药物能够被人们绝对安全地使用。如果产品含有强效作用生物碱或心脏活性糖苷等成分，则可能使评审机构对药品整体的安全性产生担忧。

保证质量是使用任何药品的基本要求。因此，草药产品和传统草药产品的要求是相同的。在原材料的质量

上就有一定要求。精确识别植物品种与加工、制造药品同样重要。识别植物应注意考虑药物的区域命名、替代品和化学品种。

本文所提到的关键步骤能够帮助人们在产品开发的早期阶段进行规划。为了尽快取得进展并着手开发档案，该项目应得到欧洲有能力的合作伙伴（如工业合作伙伴或顾问）的支持。最有价值和最基本的建议是由国家主管机关或EMA（HMPC或CHMP）级别提出的。在产品开发的任何步骤都可以获得科学建议，能够尽早得到建议对于申请人来说尤为重要。费用是合理的，这些建议可以解决特定的程序或科学问题，在保密协议下记录结果。科学建议有助于在早期阶段发现所面临的重大挑战，以便做出有关项目投资的明智决策。在适当的环境中，科学建议将大大增加成功的机会。

6. 在全球范围内传统药物的监管和供给

6.1. 监管体系的整合

人们已经制定了关于草药和传统药物的全球监管框架[12,13]。与此同时对所有概念达成共识，以确保药品质量、功效和安全性。执法在特定领域可能有所不同，如分类、授权程序、要求、生命周期管理、药物警戒、标签和公共信息。尽管环境存在这种多样性，但应该指出的是，草药和传统药物（或具有替代功能的类似产品）已经进入全球市场。

草药和传统药物监管的总体目标无疑是保障公众健康。这些产品的评估是科学驱动的。因此，在目标和方法上，我们争取采用相同的做法。当然，从现在开始考虑全球相同的立法是不现实的。尽管如此，逐步改进法律是切合实际的，这可以建立一个中长期的规划来制定适当的方案并节省资源。在质量方面，当前趋势是努力实现标准的整合。这可以从药典标准和质量要求的机构协调中看出，如国际协调会议。在毒理学方法的不断发展的推动下，药物的临床研究也有类似的要求。功效和治疗环境的变换是传统治疗系统全球化中最具挑战性的障碍。整体治疗方法不能单独用于医药产品。因此，它必须与医疗保健专业人员的资历和教育背景相关联，还需要附带的治疗效果评估。

如果有一个简化不同监管框架的路线图，它将包括对不同要求的理解。无论需求是否存在差异，人们都期望设定一个参数以确保草药和传统药物的质量、安全性和功效。因此提供足够的科学数据至关重要。可用的科

学数据将为更好地理解并接受草药及传统药物知识创造条件。

6.2. 跨国网络

在全球范围内，提出一个独特的可被实践的和相互接受的统一监管方法是一项非同寻常的挑战。但是，在欧洲、亚洲和南美洲等不同大陆已经建立了选定的主管部门之间的区域监管网络。基于共同法律框架的欧盟内部监管网络可能是多边接受方面最先进的监管系统。东盟成员国就传统药物和保健品达成了协议。监管机构之间的全球沟通平台由WTO通过国际中草药管理合作组织（IRCH）协调构建[5]。其使命是通过改善草药监管来维护和促进公共健康和安全。积极支持IRCH的成员国（如巴西、中国、德国、印度、日本和南非）的监管机构对草药和传统药物具有浓厚兴趣。因此，在监管领域，人们已经构建了合适的多国和全球监管网络。监管与科学界之间需要进行沟通。统一监管要求将有助于监管机构的工作共担，并将增加经充分评估的草药及传统医药产品的供应。

6.3. 新方法

新方法是草药和传统药物全球化的另一个关键因素。科学家将更好地了解使用模式，从而得到新的安全性和有效性数据，并将提供补充方法，以保证从收获到应用的质量控制，包括完整的价值链。

草药和传统药物的现有数据与知识仍存在重大差距。获取额外知识和缩小差距的主要动力却十分有限。科学应该解决以下问题：多组分混合物的适当生物利用度是什么，解决了哪些目标，以及协同作用的真正影响是什么？代谢学、转录组学和蛋白质组学等“组学”技术为研究提供了新的维度[14]。未来的挑战是将新技术应用于草药和传统药物，并对药物进行数据处理以便理解复杂网络的新层面。新方法应完善草药和传统药物评估的选择。监管与科学界之间的早期沟通可以加速这一进程。

7. 结论

在欧盟，已经建立了统一的法律框架，以确保公民获得具有安全质量和功效的草药和传统医药产品。同时它提供一套明确的程序，以使制药公司能够进入市场。

草药物质和其衍生制剂的欧盟草药专论集定义了独

特的标准。它是在传统医学应用方面具有不同文化和社会背景的国家之间进行多国统一科学评估的优秀模式。欧盟草药专论的建立考虑到科学界和有关各方的意见，是一个透明和开放的过程。《欧洲药典》和HMPC专论所定义的质量要求为市场上的草药和传统医药产品提供了一整套标准。

全球化正在影响欧盟内部的市场。欧洲草药产品已出口到世界各地，反之亦然：来自世界其他地区的草药和传统药物已被运往欧盟。欧盟的监管框架已被证明适用于进入欧盟市场的草药和传统药物。此外，HMPC和有关中草药安全性和有效性专论的试点项目为监管提供了指导文件。在《欧洲药典》中，关于中草药的质量专论数量不断增加。

科学界应设置一个包括新方法和新技术在内的研究计划来增加现有知识，更好地认识到多靶点作用模式、协同作用和相互作用以及人体可用性将是未来使用传统和草药产品的先决条件。监管机构应促进与科学界和工业界的沟通。监管所要求的逐步整合将增强草药和传统药物对于世界各地患者的适用性。

Compliance with ethics guidelines

Werner Knoess and Jacqueline Wiesner declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

- [1] Lewington A. *Plants for people*. London: Transworld Publishers Inc.; 2003.
- [2] Heinrich M. *Ethnopharmazie und Ethnobotanik. Eine Einführung*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2001. German.
- [3] Doull J, Bruce MC. Origin and scope of toxicology. In: Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, editors. *Casarett and Doull's toxicology—the basic science of poisons*. New York: Macmillan Publishing Company; 1986. p. 3–32.
- [4] Gallo MA. History and scope of toxicology. In: Klaassen CD, editor. *Casarett and Doull's toxicology—the basic science of poisons*. New York: McGraw Hill Education; 2013. p. 13–48.
- [5] World Health Organization. *WHO traditional medicine strategy 2014–2023*. Geneva: World Health Organization; 2013.
- [6] European Commission [Internet]. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (consolidated version: 16/11/2012, amended by Directive 2002/98/EC, Directive 2003/63/EC, Directive 2004/24/EC, Directive 2004/27/EC, and Directive 2008/29/EC). Brussel: European Union; c1995–2018 [cited 2018 Jul 5]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1_en#dir.
- [7] European Directorate for the Quality of Medicines and Human Health [Internet]. France: Council of Europe; c2018 [cited 2018 Jul 5]. Available from: <http://www.edqm.eu>.
- [8] European Directorate for the Quality of Medicines and Human Health. *European Pharmacopoeia*. 9th ed. Strasbourg: EDQM; 2017.
- [9] European Medicines Agency [Internet]. London: European Medicines Agency; c1995–2018 [cited 2018 Jul 5]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>.
- [10] European Commission [Internet]. Notice to applicants—procedures for marketing authorisation—marketing authorisation. Brussel: European Union; c1995–2018 [cited 2018 Jul 5]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_en.pdf.
- [11] European Commission [Internet]. 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. Brussel: European Union; c1995–2018 [cited 2018 Jul 5]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_24_en.pdf.
- [12] Fan TP, Deal G, Koo HL, Rees D, Sun H, Chen S, et al. Future development of global regulations of Chinese herbal products. *J Ethnopharmacol* 2012;140(3):568–86.
- [13] Wiesner J, Knöss W. Future visions for traditional and herbal medicinal products—a global practice for evaluation and regulation? *J Ethnopharmacol* 2014;158(Part B):516–8.
- [14] Pelkonen O, Pasanen M, Lindon JC, Chan K, Zhao L, Deal G, et al. Omics and its potential impact on R&D and regulation of complex herbal products. *J Ethnopharmacol* 2012;140(3):587–93.