

欧盟草药药品注册评价技术标准体系研究

瞿礼萍^{1,2*}, 李秀丽², 张廷模², 王梅³

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 2300RA

摘要: 欧盟在全球植物药市场的地位举足轻重, 推动更多中成药尤其是复方产品进入欧盟药品市场, 对中药国际化具有重要战略意义。立足中成药欧盟市场准入中的注册评价技术标准这一关键环节, 从欧盟相关法律法规基础与技术标准体系构成, 以及产品质量、安全与有效性评价技术要求等方面, 系统剖析欧盟草药药品注册评价技术标准特点, 并针对欧盟复方产品的要求进行专门讨论。研究结果对于我国深入认识欧盟草药药品监管体系内涵、搭建中欧植物药科学监管机制研究的“桥梁”具有良好学术价值, 对指导和推动中成药开展欧盟药品注册工作具有积极地促进作用。

关键词: 欧盟; 草药药品; 注册技术标准; 中成药; 复方; 监管科学

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)14-4762-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.14.035

Study on technical guidelines and standards for registration and evaluation of herbal medicinal products in European Union

QU Li-ping^{1,2}, LI Xiu-li², ZHANG Ting-mo², WANG Mei³

1. State Key Laboratory of Southwestern Characteristic 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 2300RA, Netherlands

Abstract: The European Union (EU) plays an important role in the global botanical medicine market, and promotes more Chinese patent medicine, especially compound products to enter the EU pharmaceutical market, which is of great strategic significance for the internationalization of traditional Chinese medicine (TCM). Based on the key link of the technical standards for registration and evaluation of Chinese patent medicine in EU market access, this paper systematically analyzes the characteristics of the technical guidelines and standards for the registration and evaluation of herbal medicinal products in EU from the aspects of the basis and core composition of relevant EU laws and technical regulations, as well as the technical requirements for product quality, safety and effectiveness evaluation, and specifically discusses the requirements for EU compound products. The research results have good academic value for China to further understand the connotation of the EU herbal medicine regulatory system and build a “bridge” for the research of the scientific regulatory mechanism of plant medicines in China and Europe, and have a positive role in guiding and promoting the development of pharmaceutical registration of proprietary Chinese patent medicines in the EU.

Key words: European Union; herbal medicinal products; registration technical standard; Chinese patent medicine; compound prescription; regulatory science

我国自 1996 年提出中药国际化战略以来, 取得了积极成效, 但中药以药品身份出口的比例仍

然较低。2021 年海关统计数据 displays, 中成药出口量仅占中药类商品的 3.03%^[1]。2022 年 3 月国务

收稿日期: 2023-03-11

基金项目: 国家社会科学基金青年项目 (18CGJ036); 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划传承创新专项 (CCYB2022008)

*通信作者: 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: quliping@cducm.edu.cn

院办公厅印发《“十四五”中医药发展规划》，明确指出开展中药海外药品市场政策研究、推动中成药海外药品注册依然是未来的重要战略任务。欧盟在全球植物药市场的地位举足轻重，早在公元前 400 年已经使用草药或植物药用于疾病的预防和治疗，民众接受度高，而且不仅是单方，由 2 味及以上药味组成的复方也有较为普遍的应用^[2]，开展中成药欧盟注册对中药国际化和中药产业发展具有重要战略意义。截至目前，我国有 5 个单方和 1 个复方中成药（逍遥片）在欧盟成员国以草药药品（herbal medicinal product, HMP）身份获批上市^[3-4]，标志着中药欧盟注册取得阶段性突破，但总体数量仍然十分有限，能更好体现中医辨证用药思想的复方产品仅有 1 个，这与满足临床用药需求、切实提高中药国际影响力尚有较大差距。如何推动更多中成药尤其是复方产品进入欧盟药品市场，仍是中药国际化研究的重要课题。注册评价技术标准是中成药欧盟市场准入的关键技术环节，但目前鲜见相关的系统研究。因而，本文拟在综合分析欧盟有关法律法规基础与注册评价技术标准体系构成的基础上，跟踪欧洲药品局（Europe medicine agency, EMA）近几年在 HMP 监管领域的最新进展，深入剖析欧盟 HMP 质量、安全与有效性评价的核心技术要求特点，以期为推动更多中成药进入欧盟药品市场提供指导，亦为有关部门制定相关政策提供参考。

1 欧盟相关法律法规基础与注册评价技术标准体系的构成

根据欧盟 2001/83/EC 法令^[5]，药品是用于治疗或预防人类疾病的任何物质或组合，或者是通过发挥药理学、免疫学或代谢作用用于人体恢复、纠正或改变生理功能或医学诊断的任何物质或物质组合。在欧盟 HMP 与化学药品一样同属于药品范畴，是以 1 种或多种草药材（herbal substances, HS）、1 种或多种草药提取物（herbal preparations, HP），或 1 种或多种 HS 与 1 种或多种 HP 作为活性组分（active substance, AS）的药品^[6]。其中，HS 包括所有未经加工的植物全株、片段或切制的植物或其部位、藻类、真菌或苔藓类；HP 是由 HS 经处理得到的制品，制备方法包括萃取、蒸馏、压榨、分馏、纯化、浓缩和发酵等。可见，HMP 的法定概念和范围包括了单方和复方，这为中成药开展欧盟药品注册提供了基本法律依据。根据欧盟法令，无论是单

方还是复方中成药，均可通过 3 类 HMP 身份进入欧盟市场，即作为新型 HMP、固有应用（well-established use, WEU）HMP 进行上市许可（marketing authorisation），以及作为传统应用（traditional use, TU）HMP 进行简化注册（simplified registration）。其中，新型 HMP 的 AS 为全新、无人用历史的组分；WEU 和 TU HMP 则均具有长期人用经验，前者系在欧盟应用超过 10 年、有充分的科学文献证据，后者系药用超过 30 年（含欧盟应用 > 15 年）、有充分的传统应用证据。从法令层面，欧盟对新型 HMP 的注册评价技术要求与新化学实体基本一致；对 WEU 和 TU HMP 则依据已有人用经验情况对安全与有效性研究给予了不同程度地减免，但质量要求并不受人用经验有无的影响，3 类 HMP 的质量要求均一致^[7]。

就具体的注册评价技术要求而言，除了良好种植和采集质量管理规范（good agricultural and collection practice, GACP）、良好实验室规范（good laboratory practice, GLP）、良好生产规范（good manufacturing practice, GMP）等，欧盟结合 HMP 不同于化学药品的特点，构建了 HMP 特有的注册评价技术标准体系。其中，指南作为 EMA 与欧盟各成员国药品主管部门（national competent authority, NCA）技术协调后的官方文件，可指导申请者以最佳方式达到注册审批要求，是构成欧盟 HMP 评价技术标准体系的重要组成部分，也对欧盟法令形成了有效补充。在质量研究与评价方面，HMP 质量研究指南^[8]和质量标准指南^[9]是围绕药学研究进行一般性规定的核心指导性文件，均于 2006 年首版发布，目前已修订 3 次，最新版本于 2022 年 5 月发布。在安全与有效性评价方面，欧盟早期同样围绕 HMP 的非临床与临床评价发布了核心指南^[10-11]，并分别于 2019 年 2 月和 2017 年 11 月进行了修订。对复方 HMP 的研究与评价不仅应遵循前述一般性规定，亦需满足欧盟对复方 HMP 的特殊要求，包括复方 HMP 质量研究指南^[12]、临床评价相关指南^[13]。此外，《欧洲药典》与欧盟草药专论（European Union Monograph, EUM）分别就 HMP 质量、安全与有效性提供了完整的技术标准体系，具有法律效力或强推荐性，也是构成欧盟 HMP 注册评价技术标准体系的重要内容。考虑技术指南的系统性和篇幅等问题，本文着重围绕上述核心指南剖析欧盟 HMP 的注册评价技术要求特点。

2 欧盟草药药品质量评价技术要求

欧盟对3类HMP的质量要求一致,均需完成通用技术文件(common technical document, CTD)模块3的所有药学研究。首先是重视源头,尤其强调药材基原、生长地理条件、遵循GACP等。同时,由于大多HMP有效成分不完全清楚,欧盟认为不能仅以特定成分或标记物表征产品AS,应将HMP所含的HS、HP整体视为AS,因而要求HS、HP的定性、定量特征均应予以界定,并依据有效成分是否明确将其分为3类:标准类、定量类和其他类。前二者可通过添加辅料和HS/HP混批的方式控制有效成分含量,其他类由于有效成分未知,只能通过分析指标成分进行质量控制。HMP的质量标准不仅涉及产品,还包括HS和HP,其目的是描述相应质量特征(尤其与安全、有效性相关的),而非定性定量分析所有化学成分。在鉴别方面,应通过性状和显微鉴别描述HS的特征,区分可能的掺假物和替代品,并提倡采用指纹图谱表征AS和HMP的已知有效成分或分析指标成分;在杂质方面,欧盟强调HS、HP、辅料、包装以及生产过程等各个环节均可能产生杂质,应引起重视,一是重金属、杀虫剂和熏蒸剂残留物、霉菌毒素、微生物污染、吡咯里西啶生物碱等污染物,二是HS、HP产生的可能有毒降解产物,三是生产过程中的残留溶剂;在含量检测方面,应建立已知活性成分的检测方法,在活性成分未知的情况下可对分析指标成分进行含量测定,特定情况下甚至允许采用苦味值和膨胀指数等进行替代。对于复方HMP而言,理论上应对其组成中各个HS、HP进行鉴别、含量测定等,但在实际研究中存在较大困难。因而,在遵循《欧洲药典》、GMP及上述一般性质量要求的基础上,欧盟尤其强调复方HMP的生产工艺设计和过程验证、关键工序考察等,通过相应生产工艺、过程控制和成品检测等系列措施尽可能确保复方HMP的质量和批间一致性。

3 欧盟草药药品安全与有效性评价技术要求

欧盟对新型HMP安全与有效性研究的要求与新化学实体基本一致,均须完成CTD模块4、5的所有药理、毒理和临床试验研究;由复方组成的新型HMP亦同固定剂量复方制剂一样,须按要求证明复方相较单味药应用的优效性。WEU和TU HMP由于长期的临床或人用经验,其CTD模块4、5相应研究得到不同程度地减免,具有特殊性,也更符合中成药的实际。因而,本文重点分析欧盟对WEU

和TU HMP的相关要求。

3.1 非临床部分

对于CTD的模块4部分,原则上WEU HMP可采用科学文献逐项替代非临床药理、毒理各项研究数据,TU HMP可采用安全性文献综述及专家证据进行替代,仅在NCA另有要求时补充开展相应实验研究。因而,对于WEU和TU HMP,欧盟要求须对已有的植物疗法和传统草药手册与专著、电子数据库等进行广泛地文献检索,对不符合GLP要求的非临床研究文献,还应评价可靠性。若已有文献和人用经验“证据”较为充分,且符合2001/83/EC法令有关要求,可减免单次与重复给药毒性、毒代动力学、免疫毒性以及局部耐受性实验研究;若现有资料提示产品无特定风险,可进一步减免安全药理学、药动学、主要和次要药效学研究,但如HMP拟与其他药品联用,则应研究讨论潜在的药物相互作用问题。总体上,欧盟WEU和TU HMP以长期应用过程中形成的相应“证据”作为非临床部分的核心支撑内容,相应地也对WEU HMP的非临床研究概述、TU HMP的专家报告做出规定,要求减免前述实验研究后,现有科学文献和人用经验“证据”依然能证明产品的安全性进行充分地论证。同时,欧盟亦考虑人用经验“证据”作为非临床评价基础的弊端,强调应对临床上难以观察的遗传毒性、生殖毒性和致癌性等风险予以重点关注,研究讨论HMP特定成分的相关数据,并建议至少应开展体外遗传毒性实验研究。

3.2 临床部分

WEU HMP可采用科学文献(含上市前、上市后研究和涉及相关内容的流行病学研究)逐项替代CTD模块5的相应临床试验数据,这类文献有3大方面的要求:一是类型,可包括对照或非对照临床研究、队列或纵贯研究、观察性研究、病例对照研究和经科学评价的病例报告、专论等;二是质量,文献质量与报道的一致性直接关系能否充分支撑产品的安全与有效性,较陈旧的文献应评估科学可信度,同时欧盟强调WEU HMP应至少有1项较高质量的对照临床试验研究文献;三是报道完整性与连续性,如受试物特点清晰、足够病例数、针对目标适应证的确切安全与有效性数据、报道时间的连续性等。当现有文献无法完全满足上述要求时,欧盟亦提出了相应的补充规定,如对于相应文献缺乏、无法逐一支撑模块5研究内容的情况,要求对现有

科学文献是否依然能充分证明产品的安全与有效性进行论证,尤其应验证安全性;又如对于有多个高质量科学文献但研究结果存在不一致的情况,应运用 Meta 分析的方法,系统评价产品的安全与有效性。此外,欧盟规定 WEU HMP 应在欧盟境内作为药品广泛应用超过 10 年。因而,还须运用各类文献或资料证明其使用时间,并明确产品临床应用的关键信息数据。这类“证据”包括 NCA 的批准证明文件、能反映临床用药信息的各类草药手册与专论、药品说明书、销售数据及相应使用患者数量等。

TU HMP 通常缺乏科学文献,欧盟允许其使用专家证据或安全性综述,证明产品基于传统应用的合理疗效及安全性,尤其是证明在正常使用下是无害的。TU HMP 可使用的文献“证据”包括 NCA 批准文件的信息摘录、医学和毒理学文献、各类草药相关手册与专著、官方专家委员会或学术团体发布的报告或专论、官方药典以及标签与说明书、销售金额与销量、上市后研究资料等。其中,欧盟专门强调了这类文献“证据”的时间特性,一是应证明药用时长超过 30 年(含在欧盟 15 年以上),但并不强制要求必须曾作为药品获批,只要相关产品的医疗应用特点满足 2001/83/EC 法令第 1(2)和第 2(1)条药品的定义与范围即可;二是应体现近期应用和连续使用的特点,若仅有多年前的文献资料,则会引起对产品疗效或安全性的质疑。考虑上述“证据”在实际中可能存在信息不完整甚至相互矛盾的情况,欧盟强调所有信息来源应尽可能公开透明,以便于 NCA 综合分析、明确产品的合理应用信息,即适应证、剂型与规格、剂量及与安全使用有关的特定信息。

4 讨论

4.1 欧盟评价草药药品“三性”的特点

质量可控、安全性与有效性是药品 3 大基本属性,亦常被简称为药品“三性”。在 HMP 的质量研究与评价方面,欧盟强调其来自生物资源,成分十分复杂,且受生长条件、加工生产过程、提取溶剂、药材提取率(drug extract ratio, DER)等多方面因素的影响,产品 AS 应视为 HMP 所含的 HS、HP 整体,而非特定化学成分,进而在质量研究和质量标准制定上应将定性、定量分析前移至 HS、HP 甚至起始物料,并强调应通过加工生产过程和相应质量参数予以界定。也鉴于此,欧盟对 HMP 的质量要求具有“灵活性”的特点,允许 HMP 的组分存在一

定浮动范围:对于来自同一植物同一药用部位的药材,若采用相似溶剂进行提取,欧盟允许 DER 在一定范围浮动,如 Dormeasan Valerian-Hops Drops 中 2 味药材的 DER 分别为 1:10~11、1:12~13^[4]。对于 WEU 和 TU HMP 这 2 类具有人用经验的产品,其相关 HP 所采用提取溶剂的浓度亦允许一定波动^[15];对于复方 WEU 和 TU HMP 来说,在能证明剩余药味组成的安全与有效性的基础上,甚至允许缩减药味,如逍遥片在荷兰药品注册过程中去除了原方中的茯苓和薄荷^[4]。

在安全与有效性评价方面,欧盟针对 WEU 和 TU HMP 制定了符合植物药长期人用历史特点的评价标准体系,依据人用特点和应用过程中所产生“证据”的科学性程度,对模块 4、5 的研究内容进行分类要求;其核心原则是认可 HMP 的人用历史,认为人用经验“证据”代表着当时植物药领域的最先进技术水平,尽管可能已不符合当前的方法学要求和报告标准,但经过质量和可信度评价后依然可用于论证产品的安全与有效性,并以此对研究数据予以不同程度的减免。需要注意的是,欧盟减免 WEU 和 TU HMP 动物实验与临床研究的初衷是避免盲目重复研究和资源浪费,并不代表对安全与有效性要求的降低。欧盟亦考虑这类人用经验文献“证据”在揭示特殊毒性方面的局限性,提出了非临床研究数据的最低要求^[10];强调“证据”的多样性和系统性,即 WEU HMP 的科学文献不仅应包括上市前的非临床和临床研究文献,更应涵盖药物警戒数据、上市后研究、流行病学研究等,同时不仅应至少包含 1 项高质量临床研究文献,也强调广泛、多样“证据”体系的系统支撑;TU HMP 的非临床概述和专家报告,亦须通过传统应用证据和安全性综述,系统地论证在减免相应实验研究的基础上仍能揭示产品的安全性。

4.2 欧盟评价复方草药药品的特点

从前述对 HMP 相关法律法规基础的分析可以看出,欧盟法令对药品、HMP 的法定定义和范畴不仅包括单方,也涉及复方产品。从注册评价技术标准体系层面看,欧盟亦考虑复方相较单方产品的特殊性,专门针对复方 HMP 的质量研究和临床评价问题制定了技术指南^[12-13]。欧盟复方 HMP 的研究与评价不仅遵循前述一般性规定,也应重视其围绕复方产品特点制定的特殊要求。在质量方面,欧盟考虑复方 HMP 在研究与生产实际中难以逐一定性、

定量分析各组成药味, 尤其强调生产工艺设计、过程验证、关键工序考察等, 以尽可能通过一系列综合措施确保产品质量和批间一致性。在安全与有效性评价方面, 欧盟亦结合复方 HMP 的物质构成特点, 不再采用固定剂量复方制剂去验证复方相较单方应用优效性的评价思路, 而是重视对产品所含各组分在复方中所发挥作用的论证, 重视复方应用的合理性“证据”。其中, 对复方 WEU HMP 合理性 (rationale) 的论证, 欧盟强调应基于包括临床试验、流行病学研究、药理学研究等在内的科学文献; 对复方 TU HMP 的要求, 又进一步降低为采用相应复方长期应用的“证据”论证其基于传统应用的合理性 (plausibility)。与此同时, 在降低对复方 HMP 优效性研究论证要求的情况下, 欧盟在复方 HMP 效益/风险评价中尤其重视对安全性的评估。总体而言, 欧盟针对复方 HMP 的规定, 为以复方应用为主的中成药开展欧盟注册提供了法律依据, 亦从研究与评价技术层面提供了可行路径。

4.3 EUM 在注册评价技术标准体系中的作用

EUM 是 EMA 科学评价草药已有安全性与有效性相关资料后的技术协调文件^[16], 为 WEU 和 TU HMP 提供了关于安全性与有效性评价的重要基础与标准, 与《欧洲药典》共同构成了欧盟 HMP “三性”评价的完整技术标准体系。更重要的是, EUM 在 2004/24/EC 法令中与 WEU 和 TU HMP 的注册审批进行了法定关联, 可直接用以替代 CTD 模块 4、5 中非临床药理、毒理及临床研究相关内容, 并在 NCA 的审批过程中具有强推荐性质, NCA 需充分考虑并遵循相应 EUM 的内容与结论。截至 2021 年 7 月, EMA 已经发布 166 个 EUM^[17], 为促进欧盟范围内 HMP 安全与有效性评价标准的协调统一发挥了重要促进作用。根据课题组前期的统计, 欧盟上市的 WEU 和 TU HMP 中, 分别有 77.10%、69.8% 的注册申请在获批前已经建立了相应 EUM; 从历年 EUM 与产品获批数量的动态变化看, 二者也表现出明显的相关性^[3]。同时, 欧盟发布的 166 个 EUM 中, 尽管单方占绝大多数, 也包括了 5 个复方 EUM, 尤其是近年欧盟十分重视复方 EUM 的评价, 将其正式列入了 EMA 最新工作日程^[18], 这将有助于推动更多复方产品在欧盟的市场准入。

值得注意的是, 在 EMA 发布的复方 EUM 中有 3 个为复方草药茶, 分别是 species diureticae、species sedativae 和 species amarae, 包含的草药数量分别为

13、5 和 8 个^[19-21]。其中, species diureticae 和 species amarae 的 AS 是由其中的任选 7 味草药组成, species sedativae 由其中任选 4 味及以下数量的草药组成。鉴于 EUM 在 HMP 注册审批中的应用价值与促进作用, 这类复方草药茶 EUM 对推动更多复方 HMP 的市场准入具有积极的意义。更重要的是, 这类体现草药在复方应用过程中存在药味加减变化特点的新型 EUM 的制定, 不仅体现了 EUM 在 HMP 安全与有效性评价的技术标准地位, 而且再次验证了欧盟 HMP 组分“灵活性”的特点^[22], 并提出了简化复方产品上市审批的全新模式, 体现了欧盟针对 HMP 独特特点制定的注册评价标准体系正日趋成熟, 标志着欧盟对 HMP 的监管正迈入新的发展阶段。

5 结语

欧盟自 2004/24/EC 法令实施以来, 逐渐建立了完备的 HMP 监管体系。为适应近 10 余年来 HMP 领域的技术发展、吸取 2004/24/EC 法令实施多年的经验教训, EMA 近几年陆续修订了早期发布的核心技术指南。本文聚焦中成药欧盟市场准入中注册评价技术标准这一关键环节, 系统分析了 HMP 注册相关法律法规基础, 揭示了技术指南、EUM 与《欧洲药典》以及 GACP、GLP、GMP 等相关规范是欧盟 HMP 注册评价技术标准体系的核心构成部分; 并在此基础上跟踪 EMA 在 HMP 监管领域的新进展, 重点围绕最新的核心技术指南对欧盟 HMP 质量、安全与有效性评价的技术要求特点进行了系统剖析, 尤其是针对欧盟复方 HMP 的要求做了专门讨论。中成药在开展欧盟药品注册的过程中, 应密切结合本研究结果, 实时关注欧盟相应技术指南的动态更新情况, 有针对性地组织产品质量、安全与有效性的相关研究和申报资料的准备工作。与此同时, EMA 正逐步重视包括中药在内的非欧盟地区 EUM 的评价制定工作^[23], 这将为中成药欧盟药品注册带来更多机遇。国内中药企业及相关方应重视在中药科学研究与注册监管等方面, 加强与科学界、EMA 及欧盟各成员国 NCA 的多方协作和沟通交流, 力求为产品开展欧盟药品市场准入提供更充分的科学证据、人用经验“证据”和监管科学保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李辉, 于志斌. 2021 年中药进出口形势分析及未来展望 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(10): 2004-2009.
- [2] Keck M E, Nicolussi S, Spura K, et al. Effect of the fixed

- combination of valerian, lemon balm, passionflower, and butterbur extracts (Ze 185) on the prescription pattern of benzodiazepines in hospitalized psychiatric patients—A retrospective case-control investigation [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(6): 1436-1445.
- [3] 瞿礼萍, 王梅, 邹文俊. 欧盟草药药品注册管理现状与中药欧盟注册策略 [J]. *中草药*, 2021, 52(20): 6135-6143.
- [4] Wang Q, Gao S H, Zhang W S, *et al*. Traditional use and safety evaluation of combination traditional Chinese medicine in European registration: With XiaoYao Tablets as an example [J]. *Pharmazie*, 2022, 77(3): 125-130.
- [5] The European Parliament and the Council of the European Union. 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 [EB/OL]. [2001-11-06]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=EN>.
- [6] The European Parliament and 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>.
- [7] The European Parliament and the Council of the European Union, 2003. 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>.
- [8] European Medicines Agency. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. [EB/OL]. [2022-01-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/final-guideline-quality-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf.
- [9] European Medicines Agency. Guideline on specifications: Test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [EB/OL]. [2022-01-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-herbal-substances-herbal-preparations/traditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf.
- [10] European Medicines Agency. Guideline on non-clinical documentation in applications for marketing authorisation/registration of well-established and traditional herbal medicinal products [EB/OL]. [2018-09-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-documentation-applications-marketing-authorisation/registration-well-established-traditional-herbal-medicinal-products-revision-1_en.pdf.
- [11] European Medicines Agency. 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.
- [12] European Medicines Agency. Guideline on quality of combination herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [EB/OL]. [2008-06-23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-combination-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [13] European Medicines Agency. Guideline on the clinical assessment of fixed combinations of herbal substances/herbal preparations [EB/OL]. [2006-01-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-assessment-fixed-combinations-herbal-substances/herbal-preparations_en.pdf.
- [14] Health Products Regulatory Authority. Summary of product characteristics [EB/OL]. [2019-05-01]. https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/Licence_TR2309-005-001_10082022094435.pdf.
- [15] European Medicines Agency. Regulatory Q&A on herbal medicinal products [EB/OL]. [2021-08-16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/regulatory-questions-answers-herbal-medicinal-products_en.pdf#:~:text=According%20to%20Regulatory%20Q%26A%20on%20herbal%20medicinal%20products,extraction%2C%20distillation%2C%20expression%2C%20fractionation%2C%20purification%2C%20concentration%20or%20fermentation.
- [16] Qu L, Zou W, Wang Y, *et al*. European regulation model for herbal medicine: The assessment of the EU monograph and the safety and efficacy evaluation in marketing authorization or registration in member states [J]. *Phytomedicine*, 2018, 42: 219-225.
- [17] European Medicines 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.
- [18] European Medicines Agency. Committee on herbal medicinal products: work plan 2022 [EB/OL]. [2023-03-22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/hmpc-work-plan-2022_en.pdf.
- [19] European Medicines Agency. European Union herbal monograph on Species diureticae Final [EB/OL]. [2017-03-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-species-diureticae_en.pdf.
- [20] European Medicines Agency. European Union herbal monograph on species sedativae final [EB/OL]. [2020-11-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-species-sedativae_en.pdf.
- [21] European Medicines Agency. European Union herbal monograph on species amarae final [EB/OL]. [2020-11-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-species-amarae_en.pdf.
- [22] Qu L, Li X, Xiong Y, *et al.* Opportunities and hurdles to European market access for multi-herbal traditional Chinese medicine products: An analysis of EU regulations for combination herbal medicinal products [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 186: 106528.
- [23] Peschel W, Alvarez B M. Harmonised European standards as a basis for the safe use of herbal medicinal products and their marketing authorisation in European Union Member States [J]. *Pharm Med*, 2018, 32: 275-293.

[责任编辑 潘明佳]