

• 药事管理 •

逍遥片对复方中药欧盟传统应用注册安全性评价的借鉴与启示

王 琼^{1,2,3}, 何 毅^{1,2#}, 高胜寒^{1,2}, 孙 巍^{1,2}, 张万良^{1,2}, 张文生^{1,2}, 张 磊^{1,2}, 于 彤^{1,2}, 杨文静^{1,2}, 叶正良^{1,2}, 章顺楠^{1,2*}, 陈永法^{3*}

1. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410
2. 现代中药创制全国重点实验室, 天津 300410
3. 中国药科大学国际医药商学院, 江苏 南京 211198

摘 要: 中药国际注册作为国际化的重要标志, 是中医药被世界主流医学认可, 进入国外医药市场的关键环节。目前仅有 5 个中药产品获得欧盟成员国传统应用注册批准, 其中逍遥片是首个在欧盟成员国注册的复方中药。如何基于传统应用证据充分证明产品的安全性, 是复方中药在传统应用注册过程中的难点。根据逍遥片的注册经验, 总结欧盟法规对草药产品传统应用证据评价要求, 论述从传统应用、非临床和临床对复方中药产品的安全性评估, 为中药欧盟注册提供借鉴和参考, 助力优秀中药品种进入欧盟市场, 共同推动中药国际化进程。

关键词: 逍遥片; 复方中药; 传统应用注册; 安全性; 适应证; 欧盟法规

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)21-7273-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.21.035

Reference and enlightenment of Xiaoyao Tablets for safety evaluation of traditional use registration of compound traditional Chinese medicine in European Union

WANG Qiong^{1,2,3}, HE Yi^{1,2}, GAO Sheng-han^{1,2}, SUN Wei^{1,2}, ZHANG Wan-liang^{1,2}, ZHANG Wen-sheng^{1,2}, ZHANG Lei^{1,2}, YU Tong^{1,2}, YANG Wen-jing^{1,2}, YE Zheng-liang^{1,2}, ZHANG Shun-nan^{1,2}, CHEN Yong-fa³

1. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China
2. National Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Tianjin 300410, China
3. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: As an important symbol of internationalization, the international registration of traditional Chinese medicine (TCM) is a key link for Chinese medicine to be recognized by mainstream medicine around the world and enter the foreign pharmaceutical market. Currently, only five TCM products have so far been successfully registered in the European Union as traditional herbal medicinal products (THMPs). Xiaoyao Tablets (逍遥片) is the first compound THMP from China to be successfully registered in European Union. A challenging point in the traditional use registration (TUR) is the safety justification of proposed products on account of traditional use. Based on Xiaoyao Tablets' register experience, this paper summarizes the requirements of European Union guidelines on the traditional use evidence. Moreover, it also discusses the safety evaluation of compound THMPs from traditional use, non-clinical, and clinical perspective. It is anticipated that this paper will serve as a reference for the European Union registration of TCM, help excellent TCM varieties enter the EU market and jointly promote the globalization of TCM.

Key words: Xiaoyao Tablets; combination traditional Chinese medicine; traditional use registration; safety evaluation; indication; European Union regulation

收稿日期: 2023-01-10

基金项目: 科技部“重大新药创制”重大专项资助项目(2018ZX09303024)

作者简介: 王 琼, 高级工程师, 博士研究生, 研究方向为中药国际化。E-mail: tsl-wangqiong@tasly.com

*通信作者: 陈永法, 教授, 博士, 从事国内外药事法规研究。E-mail: cyf990@163.com

章顺楠, 研究员, 从事中药国际化与智能制造研究。E-mail: zsn@tasly.com

#共同第一作者: 何 毅, 研究员, 博士, 从事创新中药研发与国际化工作。E-mail: heyi@tasly.com

经过数千年经验积累和实践总结,中医药已发展为系统化并独具特色的诊疗体系,因效果明确、安全性高等优势受到世界各国的关注,逐渐成为西方国家补充和替代医学的重要组成部分^[1-2]。近年来世界各国对中医药产品需求日趋上升,但因法规要求和技术壁垒等限制,目前中药产品主要以药材、提取物、保健品形式出口,未能充分发挥中药产品在中医理论指导下的药用价值。因此中药产品以药品身份实现国际注册是中医药被世界主流医学认可,进入国外医药市场的关键环节^[3-4]。

草药产品在欧洲应用历史悠久,受众广泛,市场潜力巨大,2004 年颁布的《欧盟传统草药指令》(2004/24/EC)为中药“走出去”提供了重要机遇^[5-6]。至今欧盟已批准 2000 多个传统草药产品(traditional herbal medicinal products, THMPs),我国仅有地奥

心血康、丹参胶囊、板蓝根颗粒、愈风宁心片和逍遥片获得欧盟成员国批准,其中逍遥片是我国首个且唯一成功注册的复方中药产品。逍遥片采用传统应用注册(traditional use registration, TUR)途径,按照成员国程序在荷兰申请上市。2019 年 12 月产品注册资料递交至荷兰药品评价委员会(college ter beoordeling van geneesmiddelen, CBG),2021 年 9 月获批上市,用于缓解精神压力和疲劳等症状,如情绪低落和食欲减退。

如何基于传统应用证据充分证明产品的安全性,是逍遥片作为复方中药在 TUR 过程中的难点之一。因此本文根据逍遥片的注册经验,总结欧盟法规对草药产品传统应用证据评价要求,论述从传统应用历史、非临床和临床对复方中药产品的安全性评估,见图 1,为中药欧盟注册提供借鉴和参考,推动中药国际化进程。

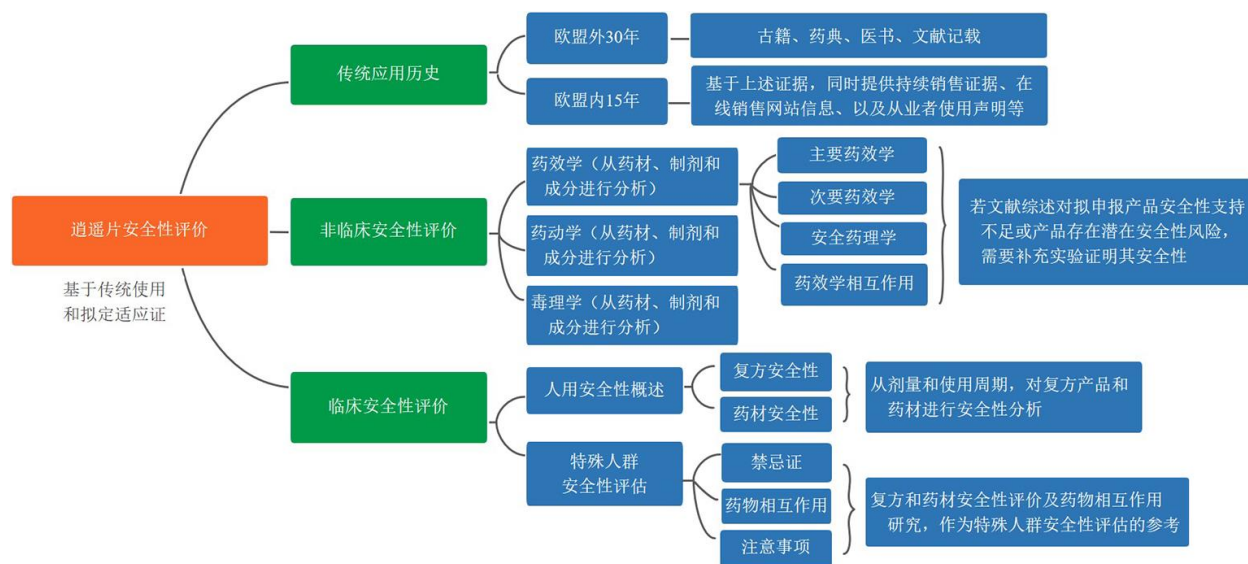


图 1 逍遥片产品 TUR 安全性评价

Fig. 1 Safety evaluation of traditional use registration of Xiaoyao Tablets

1 传统应用历史

根据欧盟 2004/24/EC 指令,采用 TUR 途径的产品需要具备欧盟外 30 年(包括欧盟内至少 15 年)的使用历史,长期应用可作为产品在拟定适应证下安全性及合理有效性的证明。

传统应用历史来源包括古籍、药典、医书和文献记载等。逍遥片源于古代经典名方逍遥方,最早收录于《太平惠民和剂局方》,此后在《药品化义》《医方集解》《医宗金鉴》《医林纂要探源》《兰台轨范》《医方论》《成方便读》等均有记载。其中《医

方论》中提到:“逍遥散,于调营扶土之中,用条达肝木、宣通胆气之法,最为解郁之善剂”。此外逍遥方于 1963 年收录于《中国药典》,之后在各版《中国药典》中均有记载。因此逍遥方在疏肝解郁方面具有广泛的使用记录,满足欧盟外 30 年药用历史,以此支持欧盟外传统应用。

通常情况下,欧盟内使用历史年限不足、不连续或证据不充分,是阻碍复方中药在欧盟开展 TUR 的根本原因。尽管在申报过程中对相关证据进行了充分的检索收集,逍遥片在第 1 轮审评过程中仍遇

到了欧盟内传统应用证据不足的挑战。因此从以下 3 方面开展资料补充及分析：(1) 欧盟内 15 年持续销售证据（包括进出口单据和销售数据）；(2) 欧盟内在线销售网站（包括线上销售记录和产品介绍）；(3) 从业者使用声明（医生证明等）。在提供传统应用证据的同时，申请人不仅需要关注使用时间和证据的连续性，还应充分考虑拟申报产品适应证、有效成分、规格、剂量和服用方式与传统应用的一致性^[7]。

2 非临床安全性

根据 2004/24/EC 指令，TUR 非临床评价以综述形式提供，包括专家报告、文献资料及主管当局要求的药品安全性评估数据。非临床综述需从药材、制剂和成分出发，进行药效学、药动学和毒理学研究。其中药效学评价包括主要药效学、次要药效学、安全药理学和药效学相互作用。在逍遥片申报过程中，进行了逍遥片及其主要特征成分（芍药苷、甘草酸、柴胡皂苷 B2、阿魏酸、白术内酯 III、藁本内酯和甘草苷）的安全药理学和次要药效学评价。安全药理学评估中，未见逍遥片及其主要特征成分在中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统相关不良反应的非临床文献报告，同时次要药效学评价中，没有在目标患者群体中引起潜在不良反应的报告。

根据草药药品委员会（Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC）《传统草药产品上市许可/注册申请的非临床资料指南》（EMA/HMPC/32116/2005）^[8]，如果有充分的人用数据，THMPs 无需开展单次/重复给药毒性试验、毒代动力学、免疫毒性和局部耐受性试验。同时《草药药材/制剂遗传毒性评估指南》（EMA/HMPC/107079/2007）^[9]提示，若细菌回复突变（Ames）试验结果为阴性，则无需继续开展遗传毒性试验，若为阳性将开展小鼠淋巴瘤细胞突变试验或体内试验。因此在满足长期人用历史的基础上尽早开展 Ames 试验，评估是否有致突变等遗传毒性，为开展其他毒理研究提供依据。

3 临床安全性

临床评价将根据专家报告和文献资料通过临床综述形式提供，以证明拟申报产品的临床安全性。根据欧盟药品管理局（European Medicines Agency, EMA）《良好应用和传统应用的欧盟草药专论临床安全性和有效性评价指南》（EMA/HMPC/104613/2005 Rev.1）^[10]及逍遥片产品审评要点，临床安全

性将从药物相互作用、药材安全性和复方安全性 3 个方面进行评估。

3.1 药物相互作用

草药产品相互作用通常是基于科学文献，并将其转化为临床建议，但 1 种草药药品的潜在相互作用无法外推至具有相同来源的其他产品^[11]。根据 EMA《药物相互作用指南》（CPMP/EWP/560/95）^[12]，新的草药药品需要研究潜在的相互作用，并阐述已有临床报道的相互作用。

在申报过程中，逍遥片从药效学和药动学方面进行潜在药物相互作用分析。首先通过检索相关数据库和文献，总结典型药物的作用机制，若和逍遥片具有相似的作用机制，合用可能具有协同的临床获益，则需要进一步讨论；如果作用机制不同，且没有药物相互作用的公开数据，将不继续开展分析。由于单胺氧化酶抑制剂作用于大脑并影响神经递质，可导致严重的不良反应，出于临床安全性考虑，不建议逍遥片与单胺氧化酶抑制剂合用。其次通过开展体外酶抑制试验，考察草药制剂/成分是否引起临床相关的药物相互作用，结果表明逍遥片对细胞色素 P450 3A4 酶（cytochrome P450 3A4, CYP3A4）、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6 酶活性没有明显的抑制作用^[7]。

3.2 药材安全性评价

3.2.1 药材临床安全性 复方药物申报过程中，不仅需要评估复方的安全性，同时还需要对单味药材安全性进行论述^[13]。以逍遥片为例，由于柴胡长期使用可能引起肝损伤^[14]，甘草长期使用可能导致低钾血症、高血压及心律失常^[15]，因此从剂量和使用周期 2 方面开展单味药材的安全性评价，相关内容满足荷兰药品评价委员会的审评要求。

在柴胡临床安全性评价中，逍遥片中柴胡用量是《中国药典》2020 年版最高剂量的 12.5%。文献报道的肝损伤病例服用周期约为 30 d，剂量约为《中国药典》2020 年版最高剂量的 2 倍，同时 Lee 等^[16]和 Teo 等^[17]分析指出由于病例数较少及存在干扰因子，无法建立柴胡与肝毒性间的关系。鉴于未有逍遥片对应产品引起肝毒性的相关报道，及逍遥片中柴胡剂量低、服用周期短（2 周），因此几乎没有肝毒性风险。

在甘草临床安全性评价中，根据 EMA 评估报告，长期大剂量使用会出现低钾血症和高血压，短期使用（不超过 4~6 周）具有安全性^[18]。通过比

较, 逍遥片服用周期(2 周)在安全使用范围内。与此同时, 对于易感人群, 长期低剂量摄入甘草(相当于甘草酸 80~100 mg/d)可能引起严重高血压, 而逍遥片中甘草含量为以上剂量的 1/4~1/3。由于较低的甘草酸含量和较短的服用周期, 逍遥片在临床实践中具有安全性。

3.2.2 药材风险控制 对于重点关注的药材及成分, EMA 共发布 14 份公开声明和 3 份意见书。其中公开声明包括大豆和花生类产品的致敏性^[19], 辣椒素^[20]、洋甘菊^[21]、细辛脑^[22]、草蒿脑^[23]、甲基丁香酚^[24]、黑升麻^[25]、马兜铃属^[26]、侧柏酮^[27]、胡薄荷酮和薄荷呋喃^[28]、吡咯里西啉生物碱(pyrrolizidine alkaloids, PAs)^[29-30]、环境风险评估^[31]及高风险的草药清单^[32]。意见书包括儿童草药制品中乙醇含量^[33]、草药制品中多环芳烃含量^[34]、当归制品中呋喃香豆素^[35]。依据欧盟法规、指南及 2 轮审评沟通, CBG 认为潜在的 PAs 污染、炮制药材引起的多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)污染及当归制品中呋喃香豆素风险需要引起关注, 并进行质量控制。

(1) PAs: PAs 是一种天然存在于植物中的含氮化合物, 含有 PAs 的杂草会污染生产食品和草药产品的起始物料, 产生急性毒性、遗传毒性和致癌性^[36]。鉴于以上风险, CBG 要求对拟申报产品可能存在 PAs 污染的情况进行探讨。经过分析, 首先将严格执行植物源起始物料种植和采集质量管理规范^[37], 分别从种植、繁殖、栽培、采收和加工进行控制; 其次基于综合风险评估和成本分析, 在制剂阶段对指南要求的至少 28 种 PAs 进行控制^[29], 通过建立全产业链 PAs 控制策略以保证安全性。

(2) PAHs: PAHs 是一类由 2 个或多个碳氢原子组成的稠环芳香化合物, 食品加工、家庭烹饪及药用植物炮制均会增加 PAHs 污染。由于起始物料中含有麸炒白术和蜜炙甘草, CBG 要求对拟申报产品可能存在 PAHs 污染的情况进行探讨。基于风险分析, 在逍遥片提取物中进行质量控制以确保成品安全性, 同时依据《草药产品/传统草药产品多环芳烃意见书》(EMA/HMPC/300551/2015)^[34], 分别设定限值为苯并(a)芘≤10 μg/kg, 苯并(a)芘、苯并(a)蒽、苯并(b)荧蒽和蒽≤10 μg/kg。通过对 6 批次提取物进行 PAHs 检测, 并未发现阳性结果。

(3) 呋喃香豆素: 根据《当归属欧白芷制剂中

呋喃香豆素风险评估报告》(EMA/HMPC/317913/2006)^[35], 呋喃香豆素可能引起光遗传毒性和光致癌性风险, 因此开展了文献研究及当归药材/提取物含量检测。根据文献研究, 逍遥片所用当归不含呋喃香豆素; 同时药材和提取物中未检测到补骨脂素、8-甲氧基补骨脂素(8-methoxypsoralen, 8-MOP)和 5-MOP 具有代表性的 3 种呋喃香豆素; 根据最低检测限计算的日最高摄入量远低于指南要求^[38]。通过综合分析及风险控制, 逍遥片中所含当归不会引起呋喃香豆素风险, 同时此研究对具有相同当归基原的产品也具有参考价值。

以上审评意见代表了荷兰药品评价委员会对药材安全性的关注, 同时逍遥片所采取的分析方法和控制策略也可对其他草药产品提供参考。基于复方中药的复杂性, 通过对重点关注药材及成分进行分析并采取安全指标控制策略, 以保证草药药品的质量和安全性。

3.3 复方安全性评价

在长期广泛的应用中无显著安全性问题, 是 THMPs 安全性评价的关键因素。复方中药在长期临床实践中积累了丰富的经验, 相关荟萃分析对传统应用及不良反应也进行了科学评价。根据 2004/24/EC article 16(c), 对应产品(corresponding product)与拟申请药品具有相同的活性成分(不考虑赋形剂)、相同或相似的使用目的、同等强度和剂量、及相同或相似的给药途径。因此在复方安全性评价中, 进行了逍遥片对应产品的相关文献检索及分析。其中 26 项随机试验(共 1837 例受试者)分析结果表明, 逍遥片对应产品在汉密尔顿抑郁量表评分方面优于抗抑郁药, 且无不良反应报告^[39]。同时 7 项临床试验(共 607 例受试者)荟萃分析结果表明, 逍遥片对应产品在症状改善方面具有临床获益, 未有严重不良反应事件报告^[40]。因此在荟萃分析的基础上, 逍遥片对拟定适应证下相关文献的安全性进行系统评价, 同时分析结论应体现在产品特性概要的不良反应章节^[41]。

4 对复方中药产品开展 TUR 的启示

尽管欧盟于 2004 年建立了 THMP 框架, 但目前对于非欧盟 THMPs(如中国中药、日本汉方、印度阿育吠陀等)审批经验仍然有限^[42], 同时相比于欧洲常见的组方产品, 复方中药包含更多的药味和成分^[43], 因此复方中药 TUR 是一项系统工程, 需要各个环节的精密配合。本文通过逍遥片的注册经

验,对准备资料及注意事项进行总结,希望为中药在欧盟注册提供借鉴和参考,以提高效率和成功率,更好的促进中医药进入国际医疗体系。

4.1 准确进行品种和适应证选择

品种选择主要基于传统应用历史证据的充分性及拟申报适应证的适用性。截至 2016 年 12 月欧盟共有 1719 个 TUR 产品获得批准,包括 1089 个单方药物和 630 个复方药物,其中复方药味以 2~4 味居多。常见的 TUR 产品适应证包括胃肠道疾病、精神压力和情绪障碍、咳嗽和感冒等^[44]。此外指南明确规定涉及以下疾病的适应证,包括精神障碍、癌症、心衰等心血管疾病、糖尿病等代谢性疾病、肝炎或流感等传染性疾病,不能以 THMPs 身份进行注册^[10]。针对在欧盟有多年销售证据的中成药开展 TUR,首先应关注此产品或对应产品在欧盟内外的传统应用证据,基于长期应用而证明产品在特定使用下的安全性是 TUR 的基础。其次复方产品组方不能过大,必要时在符合中医药理论和药效学实验的基础上进行减方。最后需要将传统功能主治转换为适合 TUR 适应证的医学术语,以满足药政法规和市场需求。

通常情况下传统中药产品基于长期人用经验,功能主治范围更加广泛,仅有部分产品或某个产品的部分适应证满足自我诊疗的要求,因此需要在拟申报产品传统功能主治基础上进一步筛选出适合的适应证。此外使用现代医学术语和概念将传统功能主治转换为现代适应证的语言描述。以逍遥片为例,根据中医临床实践,逍遥片对应产品主要用于治疗“郁证”,在《中国药典》2020 年版中功能主治为“疏肝健脾,养血调经,用于肝郁脾虚所致的郁闷不舒、胸胁胀痛、头晕目眩、食欲减退、月经不调”^[45]。同时由于逍遥片存在处方化裁,根据《良好应用和传统应用的欧盟草药专论临床安全性和有效性评价指南》^[10],开展了有效性/药理一致性实验^[46]。在充分评估传统应用,及逍遥片缓解精神压力的功效和药理作用后,将申报适应证聚焦在缓解精神压力和疲劳等症状,以满足药政法规 and 市场需求。

4.2 构建完整的安全性评价方法

THMPs 将从传统应用、非临床安全性、临床安全性 3 个方面进行评价。(1) 传统应用来源包括古籍、药典、医书和文献记载等,此外欧盟内 15 年的持续销售证据、欧盟内在线销售网站及从业者使用声明,也可作为传统应用的支持。(2) 非临床安全

性评价中,根据指南要求在进行文献评估的基础上,通常可以前置相关试验(如 Ames 试验)。若 Ames 试验结果若为阴性,则不再进行遗传毒性考察;若非阴性,则需要开展进一步的风险评估,及小鼠淋巴瘤细胞突变试验或体内试验。通过前置试验,可以节省申报时间,提高同药政机构的有效沟通。(3) 临床安全性评价中,草药通常由多种活性成分组成,由于药动学实验数据有限,将会增加潜在的药物相互作用风险。因此从药效学和药动学出发考察潜在的药物相互作用,并对已发表的相关文献进行总结。在进行复方制剂评估的基础上,还需要基于剂量和使用周期对复方中每味药材进行评价。复方中药产品 TUR 注册需要完整、全面的梳理安全性评价的关键环节和技术要点,进行中药安全性的深入分析和控制,以促进中药在欧盟的顺利注册。

5 结语

中药国际化是国家战略导向,是全球范围疾病治疗新选择,同时也是中医药产业化发展方向,因此中药国际化是中药发展的必然趋势。本文借助逍遥片的注册实例进行深入剖析,总结欧盟法规对草药产品传统应用证据评价要求,论述从传统应用、非临床和临床对复方中药产品的安全性评估。通过以上内容总结,希望更多中药品种,凭借确切的疗效、安全性和质量控制进入欧盟市场。同时通过不断扩大注册产品基数,以提高认可度,促进中药产品市场推广等中药国际化过程中的痛点,通过国家、政府、药监部门等多层次加强对话和信息交流,共同助力中药国际化进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Feng W W, Ao H, Peng C, *et al.* Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 176-191.
- [2] Huang L, Xie D L, Yu Y R, *et al.* TCMIID 2.0: A comprehensive resource for TCM [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1117-D1120.
- [3] 瞿礼萍,李秀丽,张廷模,等. 欧盟草药药品注册评价技术标准体系研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4762-4768.
- [4] 宗欣,赵雨虹,董江萍. 欧洲药物战略(2020)及其对中国医药领域的启示 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(8): 1517-1521.
- [5] European Commission. 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>.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] European Medicines Agency. Guideline on non-clinical documentation in applications for marketing authorization/registration of well-established and traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/32116/2005 Rev. 1) [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.
- [9] European Medicines Agency. Guideline on the assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations (EMA/HMPC/107079/2007) [EB/OL]. [2008-05-21]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-assessment-genotoxicity-herbal-substances/preparations_en.pdf.
- [10] European Medicines Agency. Guideline on the 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) [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.
- [11] Izzo A A, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: A systematic review [J]. *Drugs*, 2001, 61(15): 2163-2175.
- [12] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1) [EB/OL]. [2012-06-21]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf.
- [13] European Medicines Agency. Guideline on the clinical assessment of fixed combinations of herbal substances/herbal preparations (EMA/HMPC/166326/2005) [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] 仇慧鑫, 张淑敏, 舒乐新, 等. 柴胡的毒性辨析及影响因素研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(18): 6150-6158.
- [15] 王春婷, 文雯. 甘草酸二铵致药源性低钾血症报告情况及影响因素分析 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19(5): 532-536.
- [16] Lee C H, Wang J D, Chen P C. Risk of liver injury associated with Chinese herbal products containing *Radix Bupleuri* in 639, 779 patients with hepatitis B virus infection [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16064.
- [17] Teo D C, Ng P S, Tan S H, *et al*. Drug-induced liver injury associated with Complementary and Alternative Medicine: A review of adverse event reports in an Asian community from 2009 to 2014 [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 192.
- [18] European Medicines Agency. Assessment report on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., radix (EMA/HMPC/571122/2010) [EB/OL]. [2013-03-12]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-glycyrrhiza-glabra-l/glycyrrhiza-inflata-bat/glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix-first-version_en.pdf.
- [19] European Medicines Agency. Public statement on the allergenic potency of herbal medicinal products containing soya or peanut protein (EMA/HMPC/138139/2005) [EB/OL]. [2006-01-12]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-allergenic-potency-herbal-medicinal-products-containing-soya-peanut-protein_en.pdf.
- [20] European Medicines Agency. Public statement on capsicum/capsaicin containing herbal medicinal products (EMA/HMPC/138379/2005) [EB/OL]. [2005-11-23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-capsicum/capsaicin-containing-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [21] European Medicines Agency. Public statement on chamomilla containing herbal medicinal products (EMA/HMPC/138309/2005) [EB/OL]. [2006-03-08]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-chamomilla-containing-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [22] European Medicines Agency. Public statement on the use of herbal medicinal products containing asarone (EMA/HMPC/139215/2005) [EB/OL]. [2005-11-23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-asarone_en.pdf.

- [23] European Medicines Agency. Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole (EMA/HMPC/137212/2005 Rev. 1) [EB/OL]. [2005-11-23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-estragole_en.pdf.
- [24] European Medicines Agency. Public statement on the use of herbal medicinal products containing methyleugenol (EMA/HMPC/139215/2005) [EB/OL]. [2005-11-23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-methyleugenol_en.pdf.
- [25] European Medicines Agency. Public statement on herbal medicinal products containing *Cimicifugae Racemosae Rhizoma* (black cohosh, root) - serious hepatic reactions (EMA/269259/2006) [EB/OL]. [2006-07-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/emea-public-statement-herbal-medicinal-products-containing-cimicifugae-racemosae-rhizoma-serious_en.pdf.
- [26] European Medicines Agency. Public statement on the risks associated with the use of herbal products containing aristolochia species (EMA/HMPC/138381/2005) [EB/OL]. [2005-11-23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-risks-associated-use-herbal-products-containing-aristolochia-species_en.pdf.
- [27] European Medicines Agency. Public statement on the use of herbal medicinal products containing thujone (EMA/HMPC/732886/2010 Rev. 1) [EB/OL]. [2012-05-22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-thujone-revision-1_en.pdf.
- [28] European Medicines Agency. Public statement on the use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofuran (EMA/HMPC/138386/2005 Rev. 1) [EB/OL]. [2016-07-12]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-pulegone-menthofuran-revision-1_en.pdf.
- [29] European Medicines Agency. Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids (EMA/HMPC/328782/2016) [EB/OL]. [2016-05-31]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-contamination-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal-products-pyrrolizidine-alkaloids_en.pdf.
- [30] European Medicines Agency. Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) including recommendations regarding contamination of herbal medicinal products with PAs (EMA/HMPC/893108/2011 Rev. 1) [EB/OL]. [2021-07-07]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids_en-0.pdf.
- [31] European Medicines Agency. HMPC statement on environmental risk assessment of herbal medicinal products (EMA/HMPC/121934/2010) [EB/OL]. [2010-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/hmpc-statement-environmental-risk-assessment-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [32] European Medicines Agency. Public statement on “CPMP list of herbal drugs with serious risks, dated 1992” (EMA/HMPC/246736/2005) [EB/OL]. [2005-11-23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-cpmp-list-herbal-drugs-serious-risks-dated-1992_en.pdf.
- [33] European Medicines Agency. Reflection paper on ethanol content in herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products used in children (EMA/HMPC/85114/2008) [EB/OL]. [2010-01-14]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-ethanol-content-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [34] European Medicines Agency. Reflection paper on polycyclic aromatic hydrocarbons in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/300551/2015) [EB/OL]. [2016-05-31]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-polycyclic-aromatic-hydrocarbons-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [35] European Medicines Agency. Reflection paper on the risks associated with furocoumarins contained in preparations of *Angelica Archangelica* L (EMA/HMPC/317913/2006) [EB/OL]. [2007-10-31]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/final-reflection-paper-risks-associated-furocoumarins-contained-preparations-angelica-archangelica-l_en.pdf.
- [36] 程实, 赵小宁, 孙巍, 等. 国内外中草药吡咯里西啶类生物碱控制情况浅析 [J]. 中医药学报, 2021, 49(3): 87-91.
- [37] European Medicines Agency. Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting

- materials of herbal origin (EMA/HMPC/246816/2005) [EB/OL]. [2006-01-20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-agricultural-collection-practice-gacp-starting-materials-herbal-origin_en.pdf.
- [38] 张凤莲, 杨哲萱, 杨文静, 等. 欧盟当归白芷制剂中呋喃香豆素风险评估报告的介绍及思考 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1644-1652.
- [39] Zhang Y Q, Han M, Liu Z J, *et al*. Chinese herbal formula Xiao Yao San for treatment of depression: A systematic review of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 931636.
- [40] Jin X, Jiang M L, Gong D D, *et al*. Efficacy and safety of Xiaoyao Formula as an adjuvant treatment for post-stroke depression: A Meta-analysis [J]. *Explore*, 2018, 14(3): 224-229.
- [41] European Commission. Guideline on summary of product characteristics [EB/OL]. [2009-09]. https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/smpc_guideline_rev2_en_0.pdf.
- [42] van Galen E. Traditional herbal medicines worldwide, from reappraisal to assessment in Europe [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 158(Pt B): 498-502.
- [43] Schwabl H, Vennos C. From medical tradition to traditional medicine: A Tibetan formula in the European framework [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 167: 108-114.
- [44] European Medicines Agency. Uptake of the traditional use registration scheme and implementation of the provisions of Directive 2004/24/EC in EU Member States (EMA/HMPC/322570/2011 Rev. 7) [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.
- [45] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1461.
- [46] 林映仙, 杨文静, 曹宁宁, 等. 逍遥散及其加减方的抗抑郁作用比较研究 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 137-144.

[责任编辑 赵慧亮]