

欧盟传统草药注册制度对我国经典名方简化注册监管体系的启示[△]

葛文霞*, 钱欣诚, 邵 蓉[#](中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 南京 211198)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)23-2817-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.23.01

摘要 目的:为完善我国经典名方简化注册制度监管体系的建设提供参考。方法:从监管机构、监管法规体系、简化注册条件、简化注册目录、注册资料要求等方面对欧盟传统草药和我国经典名方简化注册制度进行比较研究,并在欧盟传统草药简化注册制度的经验基础上,提出对完善我国经典名方简化注册制度的建议。结果与结论:欧盟设有专门的草药药品委员会进行注册监管工作;建立了从指令到具体指南的完善的监管法规体系;注重传统草药的人用历史和使用条件;发布了欧盟草药专论和欧盟草药目录,并以此作为安全有效性依据,对注册资料进行进一步减免。我国由国家药品监督管理局与国家中医药管理局共同负责经典名方注册监管工作,目前已经发布了简化注册审批的相关文件,但缺少相应的实施细则和指南。我国同样重视经典名方的临床使用经验,并强调制备方法、剂型等与古代典籍的一致性。目前,我国已经发布了包括100个经典名方在内的《古代经典名方目录(第一批)》,目录内的经典名方注册申报时可免除部分注册资料。我国可以借鉴欧盟经验,结合经典名方监管的实际情况建立专家委员会,以质量控制和风险管控为重心完善简化注册监管体系,优化经典名方遴选条件,探索制定经典名方专论,从而进一步激发我国中药产业创新活力。

关键词 欧盟;传统草药;注册制度;经典名方;简化注册;启示

Enlightenment of the European Union's Traditional Herbal Medicine Registration System to the Simplified Registration and Monitoring System of Chinese Classical Formulas

GE Wenxia, QIAN Xincheng, SHAO Rong (Research Center of National Drug Policy and Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for improving the monitoring system of simplified registration system of Chinese classical formulas. METHODS: A comparative study was conducted on the simplified registration system of traditional herbal medicines in the European Union and Chinese classical formulas from the aspects of regulatory agencies, regulatory systems, simplified registration conditions, simplified registration catalogs and registration data. On the basis of the experience of the simplified registration system of traditional herbal medicines in the European Union, some suggestions were put forward to improve the simplified registration system of Chinese classical formulas. RESULTS & CONCLUSIONS: The European Union establishes special committee on traditional herbal medicine for registration and supervision; has established a complete regulatory system from directives to specific guidelines; focuses on the history and conditions of the use of traditional herbal medicine; has published the European Union monographs and European Union list, which are used as a basis for safety and effectiveness to further reduce or exempt registration data. In China, National Medical Products Administration and the National Administration of Traditional Chinese Medicine are jointly responsible for the registration and supervision of classical formulas. At present, the relevant documents to simplify the registration and approval have been issued, but there is no corresponding implementation rules and guidelines. China also attaches great importance to the clinical experience of classical formulas, and emphasizes the consistency of preparation methods and dosage forms with ancient classics. Recently, China has published the *Catalogue of Ancient Classic Formula (the First Batch)*, including 100 classical formulas, and the classic formulas in the catalogue can be exempted from relevant registration materials when applying for registration. Our country can learn from the experience of the European Union and combine the actual situation of classic formulas supervision to establish an expert committee, focus on quality control and risk control to improve registration and supervision system, optimize the selection conditions of classic formulas, and explore the classic formulas monographs, to further stimulate the innovation vitality of traditional Chinese medicine industry.

△ 基金项目:国家社会科学基金重大项目(No.15ZDB167)

* 硕士研究生。研究方向:医药政策与法规。电话:025-86185193。

E-mail:jsrdgwx@163.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:医药政策与法规。电话:025-86185193。E-mail:shaorong118@163.com

KEYWORDS European Union; Traditional herbal medicine; Registration system; Chinese classical formulas; Simplified registration; Enlightenment

2017年10月8日,中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》^[1],明确支持中药传承和创新,要求建立并完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系。而其中规定的“经典名方类中药(以下简称“经典名方”)按照简化标准审评审批”的要求备受关注。随着《中医药法》和系列政策文件的出台,经典名方简化注册制度正在积极推进,但在具体落实过程中存在监管主体多样、质量控制和风险管控等监管法规体系尚未完善、经典名方遴选条件存在争议、缺乏相应评估指南作为技术支撑等问题。如何保障经简化注册上市的经典名方的安全性、有效性以及上市后监管等实际运行机制,还需做进一步的探讨。

欧洲传统草药发展处于世界领先水平^[2]。与中药不同,欧洲传统草药以西医理论为基础,采用提取蒸馏等现代制药方法,而中药是基于中国传统文化的中医理论,采用蒸、煮、炒、焙等传统炮制方法^[3]。尽管两者存在一定差异,但欧洲对传统草药有着较为悠久的监管历史,这对中药监管有一定的借鉴意义。1965年,欧洲的《专利药品指令》(65/65/EEC指令)就将草药产品纳入注册监管范围^[4]。2004年,欧盟《传统草药注册指令》(2004/24/EC指令)的颁布更是引起了行业轰动,在全球植物药监管领域产生了重要影响^[4]。这一指令也引起我国学者对欧盟传统草药注册审批机制的研究,探讨中药产品出口欧盟、实现中药国际化发展的路径^[5],但对于如何充分借鉴欧盟经验进行我国经典名方简化注册管理的研究比较少。因此,本文对欧盟传统草药注册制度与我国经典名方简化注册制度进行了全面比较,为完善我国经典名方简化注册监管体系提供借鉴。

1 欧盟传统草药注册制度与我国经典名方简化注册制度的比较

1.1 监管机构

欧盟传统草药注册监管机构是欧洲药品管理局(Europe Medicines Agency, EMA)下设的草药药品委员会(Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC),委员会成员包括各成员国指派的1名代表、1名候补代表以及5名以内的草药学专家^[6-8]。该委员会的主要职责包括向EMA提供对草药的监管意见,制订欧盟草药质量标准、欧盟草药专论(European Union monographs, EUM)、欧盟草药目录(European Union list entries, EULE)、技术指南和通用指南,为各成员国草药产品注册审批提供咨询帮助,为草药研发公司提供技术和法规支持等^[9]。传统草药注册审批的具体工作则由各成员国药品监管当局负责。

我国的经典名方注册监管由国家药品监督管理局和国家中医药管理局两个部门负责,共同制定经典名方目录、发布经典名方物质基准等。国家药品监督管理局下设的药品审评中心负责具体的经典名方审评审批工

作,包括接收经典名方物质基准资料以及经典名方制剂生产申报资料、组织专家进行资料审评以及提交技术审评意见等。

1.2 监管法规体系

1965年,当时的欧洲共同体颁布的第一部药品法《专利药品指令》是首部承认草药合法地位的法律文件^[10]。此后,欧盟对药品法规进行不断修订,相继颁布了《欧盟人用药品指令》(2001/83/EC指令)和《传统草药注册指令》,这两部法律规范也是传统草药注册审批及监管最重要的指令文件。除指令外,HMPC还发布了一系列通用指南和技术指南。通用指南对传统草药注册准入申请程序进行指导,包括《传统草药产品注册申请通用技术文件(CTD)格式指南》《企业寻求传统草药注册科学支持和建议的指南及模板》等^[11]。技术指南则对传统草药质量控制、临床研究、非临床研究、安全性提供全面的技术指导,包括指导方针、问答、公开声明等类型。尤其在质量控制方面,欧盟建立了从源头草药原料到生产制剂的全过程质量管理体系。截至2020年8月,HMPC制定的技术指南文件数量达到40个,其中关于质量控制的16个、非临床研究的3个、临床研究的4个、安全性问题的17个^[12]。欧盟传统草药注册监管相关法规(部分)见表1。

表1 欧盟传统草药注册监管相关法规(部分)

Tab 1 Regulations related to the registration and supervision of traditional herbal medicines in European Union(part)

级别	分类	具体内容
指令	综合性规范	欧盟人用药品法令 传统草药注册指令
通用指南	注册管理	传统草药产品注册CTD格式指南
	技术支持	企业寻求传统草药注册科学支持和建议的指南及模板
技术指南	质量控制	草药原料的种植和采收质量管理规范 草药/传统草药复方质量指南 草药/传统草药的质量指南 草药产品/传统草药产品中草药物质和草药制剂的声明 草药、草药制剂和草药产品/传统草药产品的测试程序和验收标准
	非临床	草药/草药制剂的遗传毒性评估指南 传统草药销售授权/注册申请的非临床文档 传统草药/草药的遗传毒性测试材料选择
	临床	成熟传统草药产品欧盟草药专论的临床安全性和有效性评估 草药/草药制剂固定组合的临床评估
	安全性	针对含有不同成分的草药安全性声明

我国最早于2008年出台的《中药注册管理补充规定》中对经典名方的定义进行了描述,首次明确提出经典名方简化注册申请情形^[13],但并未续推出相关政策。直到2016年颁布的《中医药法》吸纳了《中药注册管理补充规定》中关于经典名方制剂的管理规定,让经典名方简化注册审批制度有了法律支持^[14]。此后,《古代经典名方目录制定的遴选范围与遴选原则(征求意见稿)》《古代经典名方目录(第一批)》《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》等文件相继发布,标志着

我国经典名方简化注册制度正式落地,也意味着经典名方走向市场的步伐进一步加快。但具体的实施细则等规定还未出台,监管法规体系尚未完善,不足以保障简化注册后经典名方上市的安全有效性。

1.3 简化注册条件

草药产品在欧盟范围的注册申请根据质量可控、安全和有效性等综合因素分为3种类型,分别是全本申请(Complete dossier)、固有应用(Well-established use)和传统应用(Traditional use)^[15]。其中,传统应用草药产品注册申请即为简化注册申请,专门针对已在欧盟具有一定使用历史,但缺乏如随机对照试验等科学文献证明的草药。《传统草药注册指令》对简化注册准入条件进行了严格限制,要求不得包含其他如矿物药、动物药等非草药物质,必须要有至少30年的使用历史、销售记录或证明(欧盟区域内15年),适应证限于自我药疗,剂型限于口服、外用或吸入制剂,药品上市许可申请人和持有者必须是欧盟范围内主体,拟注册的生产企业必须通过欧盟药品生产和质量管理规范(GMP)认证^[16]。总体而言,欧盟传统草药简化注册条件强调人用历史、使用条件和质量管理等要求。

我国经典名方简化注册在剂型、给药途径、使用年限等方面也限定了相应条件。经典名方应当出自清代(1911年)或清代之前代表性的古医籍或医案选录,具有广泛应用、疗效确切、特色明显的特点,有较多的古代记载和现代文献研究报道,并能得到专家认同且被中医药教材收录^[17]。实施简化注册审批的经典名方制剂品种必须符合“一有”“四不”“五一致”的要求:有国家药品标准;不含配伍禁忌,不含毒性,不包括传染病,不涉及特殊用药人群;制备方法、剂型、给药途径、日用饮片量、功能主治与古代医籍记载一致^[18]。可见,我国经典名方同样注重临床应用,而适应证范围相较欧盟更加广泛。但是强调与古代医籍的一致性值得进一步探讨,如在功能主治上强调用中医学术语表述,可能导致医师,尤其是西医师对传统术语的理解障碍,限制经典名方的临床应用。此外,由于现代中药材以人工培育为主,药材品质可能发生变化,且古代度量衡制度几经变化^[19],强调日用饮片量与古代医籍的一致性可能会影响中药的安全性和有效性。欧盟与我国简化注册申请品种遴选条件比较见表2。

1.4 简化注册目录

欧盟没有出台简化注册的草药目录,传统草药在满足相应条件的情况下即可申请简化注册。但是,HMPC会针对临床用草药的所有安全性和有效性相关数据及资料进行科学评价,制定并发布EUM,其代表了欧盟技术评估机构对草药制剂安全有效性的官方观点,但不具备法律约束力^[20]。一旦相应的草药制定了EUM,该文件即可作为申报资料的组成部分,可供成员国在进行注册审批时充分参考。HMPC每隔4年还会定期重新征集该

表2 简化注册申请品种遴选条件比较

Tab 2 Comparison of selection conditions of varieties for simplified registration application

项目	欧盟	中国
类型	传统草药	经典名方
剂型	片剂、颗粒剂、胶囊剂、冻干粉、栓剂等现代剂型	汤剂、散剂、膏剂等
原料药材、药味	不包含其他非草药物质,如矿物质、动物原料等	处方中药味均有国家药品标准;不含毒性药味
给药途径	口服、外用或吸入制剂,不包括草药注射剂	与古代医籍记载一致
适应证	适用于自我药疗对应的适应证,一般不包括癌症、精神疾病、心血管疾病等重症疾病	不包括传染病
功能主治	无	用中医学术语表述,与古代医籍记载一致
制备工艺	无	与古代医籍记载基本一致
使用年限要求	至少有30年的药用历史(在欧盟区域内至少15年)	处方来源于清代或清代之前的古代医籍,处方历史上至少上百年

种草药产品的科学数据及资料,并基于此更新EUM内容。此外,欧盟委员会还会发布EULE,与同样作为草药安全有效性评估文件的EUM比较,EULE的区别在于其具有强制法律效力,成员国当局必须接受其作为安全有效性证据^[21],因此EULE对安全有效性的评价会更为严格。截至2020年8月,欧盟已经发布了164个草药专论,但仅有13个药品进入EULE^[22]。

我国的经典名方采用目录制管理,《古代经典名方目录(第一批)》是当前我国经典名方简化注册处方的全部来源,共收录100个经典名方,其内容包括方名、出处、处方、制法及用法和剂型^[23]。当前阶段的目录将可申请简化注册的经典名方范围限制得较窄,而且该目录与欧盟EUM和EULE不同的是,其仅作为经典名方简化注册的范围限定,不具备对药品安全性、有效性的技术指导意义。

1.5 注册资料要求

无论是欧盟传统草药还是我国经典名方,简化注册的意义不在于注册流程的减少,而是注册资料的减免。

根据欧盟《传统草药注册指令》规定,传统草药申请注册上市可不必提供临床试验资料;在非临床试验资料方面,可减免药理学、药效学和药动学研究资料^[24]。此外,根据EMA于2019年2月发布的《传统草药销售授权/注册申请的非临床文档》相关规定,如果在有文献资料可以充分证明药品安全性或者基于长期应用和实践使用经验下,可不必提供单次给药和重复给药毒性、毒理学、免疫毒性以及局部耐受性试验的技术资料;而关于生殖毒性、遗传毒性和致癌性这3个部分的资料,如果提供的已发表文献不适用或不足,则在必要情况下需附加相关试验^[25]。对于建立了EUM或EULE的传统草药,其注册申报资料在简化申请的基础上可进一步减免,不必再提供该产品在其他国家被批准上市的证书或证明文件、欧盟范围内15年的销售记录证明、安全性文献综述以及专家报告^[26]。

我国对于符合简化注册审批要求的经典名方注册

申报资料同样进行减免,申请者只需提交综述资料、药学资料以及非临床研究资料,免除了临床试验研究资料及药理学研究资料。其中药理学研究资料除药材、饮片炮制外,还应包括经典名方物质基准。但是由于我国尚未出台类似EUM或EULE的经典名方安全有效性评价官方文件,因此无法进一步减免注册资料。欧盟与我国简化注册资料要求比较见表3。

表3 简化注册资料要求比较

Tab 3 Comparison of simplified registration information requirements

项目	欧盟	中国
类型	传统草药	经典名方
综述资料	进入EUM或EULE的可不提供相应证明文件	无减免
非临床研究资料	无需提交药理学、药理学、药动学资料以及单次给药和重复给药毒性、毒理学、免疫毒性以及局部耐受性试验的技术资料	无需提交药理学研究资料
临床研究	减免	减免
试验基准资料	无	经典名方物质基准研制资料及一致性评价资料
申报资料格式要求	CTD	无

2 欧盟传统草药简化注册制度对我国的启示

2.1 建立经典名方专家委员会,加强部门间、政企间的沟通协调

欧盟在传统草药注册监管中设立HMPC进行指南、目录的制定,提出对草药产品的评估意见,为各成员国药品审批提供参考意见。特别的是,HMPC还会为草药研发企业提供技术支持和科学建议。HMPC的建立充分保证了欧盟市场的协调统一,成为欧盟草药监管强有力的技术支撑。而我国经典名方简化注册工作涉及国家药品监督管理局和国家中医药管理局两个部门,面临着部门间沟通协调、政策衔接等矛盾,增加了经典名方简化注册监管工作的组织协调成本。因此,笔者建议由两部门联合成立国家经典名方专家委员会:一是对现阶段经典名方简化注册过程中涉及的具体问题,如药材来源、中药炮制、剂量转换、药性、安全性等进行专题研究,及时解答业界关于相关问题的困惑^[27];二是制定经典名方从研发到上市后监管的系列技术指南文件,为经典名方监管提供技术支撑;三是作为技术指导为企业研发过程提供建议和技术支持,以此建立监管部门与企业的沟通协调机制,进一步提高经典名方的研发速度。

2.2 完善经典名方简化注册的监管法规体系,加强质量控制与风险管控

欧盟传统草药监管从综合性法规到注册申请程序、临床研究、非临床研究、质量控制等各环节形成了一套完善的简化注册监管体系。我国经典名方尽管已经出台了目录、注册管理规定、申报资料等部分文件,但尚未有具体的指导措施和执行细则。建议可借鉴欧盟传统草药监管体系的经验,综合我国经典名方简化注册的要求,重点关注经典名方质量控制和上市后的风险管控问题:一是提高经典名方制剂质量标准要求,全方位开展

“原料药材-中间体-经典名方物质基准-经典名方成品制剂”质量概貌研究,确定其中关键质量属性,以此出台相应的质量标准指南性文件;二是在企业内部建立覆盖原料药材种植到最终经典名方成品制剂生产的全过程质量控制体系,并建立质量检测反馈机制,对于任何检测到的质量问题及时分析评估并解决,全面加强质量管理;三是加强不良反应监测,在说明书或包装标签等方面,严格规范不良反应、禁忌、注意事项等安全性信息说明,对于此类安全性信息可采取醒目颜色的字体进行标注,以此更好地指导临床合理用药。

2.3 优化经典名方遴选条件,评估与古代医籍一致的合理性问题

欧盟对传统草药简化注册条件着重强调人用历史、自我药疗和质量控制要求,没有严格的范围限制。而我国在《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》中对符合经典名方简化注册的条件要求较为严苛,尤其是要求日用饮片量、功能主治与古代医籍一致的合理性问题有待商榷。关于功能主治的中医术语表述,可以在进行相关评估后考虑采用我国中成药说明书方式,同时包括中西医两种术语说明,中医术语说明作用、疗效、适应证,西医术语表明现代医学下适用的具体病种,从而拓宽经典名方的临床应用途径。关于日用饮片量的一致性,建议一是在对古代度量衡变化研究的基础上重新进行剂量折算,二是要对现代人工培育的中药材药性进行相应评估,分析不同时代和环境下中药材药味药量的变化,确保日用饮片量设置的合理性^[28]。

2.4 探索制定经典名方专论,提高审评效率

EUM和EULE作为欧盟最高技术审评机构对草药安全有效性评估的官方文件^[29],具有学术权威性,对传统草药的注册管理、临床使用指导具有重要意义。目前我国还未出台关于中药复方制剂,尤其是经典名方制剂安全性、有效性的官方或类官方指导性文件,而像《中华本草》等传统中药专著类书籍记载的内容虽详细,但偏向临床用药指导方面,无法形成安全性、有效性的官方评价指南。建议根据经典名方上市后临床使用情况,重点关注其中部分临床优势较为明显、不良反应少、临床安全性评价高的品种,对于此部分品种在经典名方目录基础上,参照EUM和EULE,探索形成“经典名方专论”的指南性文件,内容主要包括安全性、有效性评价信息,并在相关网站公示专论报告。在企业注册申请时可将专论作为安全性、有效性的评价依据,并在原先基础上进一步减免注册申报资料,提高审评效率,提升企业研发的积极性。

3 结语

经典名方是中医药传统文化的重要组成部分,有着上千年的人用经验,在常见病、慢性病领域有着广泛应用,或可一定程度弥补我国部分疾病治疗药物的空白,对维护人民健康有着重要意义。欧盟传统草药尽管与

中药在医学理论、制备工艺等方面有着较大差别,但其简化注册制度的监管经验对我国经典名方注册制度的发展有着重要的参考价值。希望我国在经典名方注册监管中充分吸取相关国际经验,从监管部门、法规体系、经典名方遴选与注册申报要求等方面进行完善,在保障安全有效性的同时实行简化注册,进一步激活我国中医药产业,推动中医药高质量发展,落实“健康中国”战略。

参考文献

[1] 中共中央办公厅,国务院办公厅.关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见[EB/OL].(2017-10-08)[2020-08-01].http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content_5230105.htm.

[2] 李浩,田侃,喻小勇,等.欧盟成员国植物药产品审评现状分析及启示[J].中草药,2016,47(24):4494-4498.

[3] 李秦川,陈永法.中药复方和欧盟草药复方临床前安全性评价要求的比较研究[J].中国执业药师,2011,8(11):30-32,39.

[4] 苏芮,孙鹏,范吉平.中药贸易相关的欧盟指令研究[J].环球中医药,2014,7(6):486-488.

[5] 黄宇虹,张伯礼. Directive 2001-83-EC 关于传统草药的具体规定[J].中国新药杂志,2011,20(7):587-589.

[6] 叶祖光,张陆勇.欧盟传统草药简化申请指令述评[J].中国天然药物,2006(3):238-240.

[7] 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.

[8] 汤依娜,邹文俊,刘忠荣,等.欧盟草药药品管理机构及其职能[J].中国中医药信息杂志,2006,13(6):1-2,9.

[9] European Medicines Agency. *Committee on Herbal Medicinal Products*[EB/OL].(2020-05-18)[2020-08-01].<https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc>.

[10] 李秦川,陈永法,潘勤.欧盟草药和我国中药注册法规体系比较研究[J].中国执业药师,2013,10(7):48-53.

[11] European Medicines Agency. *Herbal medicines: regulatory and scientific support*[EB/OL].(2018-09-17)[2020-08-01].<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-products/herbal-medicines-regulatory-scientific-support>.

[12] European Medicines Agency. *Herbal medicinal products: scientific guidelines*[EB/OL].(2020-05-13)[2020-08-01].<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/herbal-medicinal-products-scientific-guidelines>.

[13] 国家中医药管理局.中药注册管理补充规定[EB/OL].(2008-01-09)[2020-08-01].<http://www.satcm.gov.cn/fajiansi/gongzuodongtai/2018-03-24/2286.html>.

[14] 全国人民代表大会.中华人民共和国中医药法[EB/OL].(2016-12-25)[2020-08-01].http://www.npc.gov.cn/zgrdw/npc/xinwen/2016-12/25/content_2004972.htm.

[15] 朱友平.欧盟植物药注册法规和质量技术要求和中药国际化新药开发[J].中国中药杂志,2017,42(11):2187-

2192.

[16] 郑文忠,邓红,林华庆,等.我国传统中药在欧盟简易注册分析[J].时珍国医国药,2013,24(8):2010-2013.

[17] 国家中医药管理局.关于对“古代经典名方目录制定的遴选范围和遴选原则”征求意见的通知[EB/OL].(2017-03-08)[2020-08-01].<http://www.satcm.gov.cn/kejisi/zhengcewenjian/2018-03-24/3520.html>.

[18] 国家药品监督管理局.关于发布古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定的公告[EB/OL].(2018-05-29)[2020-08-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180601163901361.html>.

[19] 颜文强.历代中药度量衡演变考论[J].老子学刊,2016(1):137-144.

[20] CHINOUI. Monographs, list entries, public statements[J]. *J Ethnopharmacol*,2014. DOI:10.1016/j.jep.2014.08.033.

[21] 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.

[22] European Medicines Agency. *European Union monographs and list entries*[EB/OL].(2020-05-13)[2020-08-01].<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-products/european-union-monographs-list-entries>.

[23] 国家中医药管理局.关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知[EB/OL].(2018-04-13)[2020-08-01].<http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/71107.html>.

[24] European Parliament and Council. *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].(2004-03-31)[2020-08-01].<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX:32004L0024>.

[25] European Medicines Agency. *Guideline on non-clinical documentation in applications for marketing authorization / registration of well-established and traditional herbal medicinal products*[EB/OL].(2019-02-25)[2020-08-01].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.

[26] 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.

[27] 杨洪军,黄璐琦.经典名方的研发:中医药传承发展的突破口之一[J].中国现代中药,2018,20(7):775-779.

[28] 施铮,陈仁寿,李陆杰,等.经典名方研发的几个关键问题刍议[J].南京中医药大学学报,2019,35(4):366-369.

[29] 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.

(收稿日期:2020-08-13 修回日期:2020-10-02)

(编辑:刘明伟)