附件2

《中药注册管理专门规定（征求意见稿）》

起草说明

为贯彻实施《中医药法》、新修订《药品管理法》和《药品注册管理办法》，落实中药审评审批制度改革要求，遵循中医药研究规律，体现中医药特色，传承精华，守正创新，推动中药产业高质量发展，国家药监局组织制定了《中药注册管理专门规定（征求意见稿）》（以下简称《专门规定》征求意见稿）。

一、起草背景

2008年，原食药监管理局发布了《中药注册管理补充规定》（以下简称《补充规定》），至今已十余年。《补充规定》的实施对中医药事业的发展起到了积极的推动作用，其中关于古代经典名方复方制剂的管理思路已被《中医药法》所吸纳。

随着经济社会和中药产业的发展，公众对中医药有了新期待，党中央、国务院对中医药事业提出了新要求。2019年10月，全国中医药大会在北京召开，习近平总书记、李克强总理分别对中医药发展作出重要指示、批示，中共中央、国务院发布了《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》（以下简称《意见》）。中央领导的指示、批示、全国中医药大会的精神以及《意见》的要求均为《补充规定》的修改、完善指明了方向。新时代发展中医药，尤其是在如何做好守正创新，如何推动中药产业高质量发展等方面需要有新思路、新举措。因此，在《补充规定》的基础上，将其修改、完善成中药注册管理的专门规定显得十分紧迫和必要。

二、起草经过

原食药监总局成立后，原药品注册管理部门即开始酝酿新形势下如何在注册管理工作中进一步突出、弘扬中医药特色和优势，并着手对2008年制定发布的《补充规定》进行修改、完善。在对《补充规定》修改的过程中，原食药监总局药品注册管理部门广泛听取了包括中医药界两院院士在内的专家、企业、药物临床试验机构、中华中医药学会、中药协会的意见，原食药监总局召开局长专题会听取了相关单位的意见。

2018年新的国家药监局成立后，局党组高度重视中药监管工作，根据局党组的指示和要求，国家药监局药品注册管理司（以下简称国家药监局药品注册司）又对《补充规定》修订草案作了修改。为落实《意见》，以及与新修订的《药品管理法》《药品注册管理办法》衔接，国家药监局药品注册司研究并报局领导同意后，决定将《补充规定》改为《专门规定》。2019年底，国家药监局药品注册司组织成立《专门规定》起草小组，负责将《补充规定》草案修改为《专门规定》征求意见稿。

2020年2月-3月，国家药监局药品注册司就《专门规定》征求意见稿征求药品审评部门的意见。2020年4月，国家药监局药品注册司召开会议，专题听取国家中医药局科技司、中华中医药学会、中国中医科学院及北京中医药大学有关专家的意见。在听取意见基础上，对《专门规定》征求意见稿进行了修改完善。

三、主要内容

第一章：总体要求。强调传承与创新并重；坚持以临床价值为导向；改革、完善审评证据体系；要求建立中药资源评估机制，强化中药研制全过程的质量控制。

第二章：中药注册分类与上市审批。明确了中药注册分类（大类）的定义；增加了适合中药情形的简化审批、优先审批、附条件审批、特别审批的相应规定。

第三章：人用经验证据要求与申报资料合理减免。明确了中药人用经验作为支持中药安全性、有效性证据的要求；明确了可减免相应申报资料的情形；引入真实世界研究作为中药人用经验。

第四章：创新药。根据中药特点分别规定了临床、药学及药理毒理方面的相应要求，涉及中药创新药临床疗效的评价，针对证候类中药创新药研发规律的上市审批特殊规定，专病专方类中药创新药的主治情形，中药创新药在药学、毒理学方面的分阶段研制或研究，等等。

第五章：改良型新药。针对中药改良型新药的主要情形明确了相应的要求。明确将增加功能主治以及已上市中药生产工艺或辅料等的改变引起药用物质或药物的吸收、利用明显改变的情形纳入改良型新药范畴。

第六章：同名同方药。明确了同名同方药的研制要求。明确了对照同名同方药的选择要求。

第七章：上市后变更。明确了中药上市后变更的总要求。明确了变更规格、生产工艺及辅料、适用人群、用法用量、处方药味等的要求。

第八章：药品名称和说明书。对中药通用名称的命名作出了明确规定，对已上市中药的说明书完善提出了要求。对含毒性中药饮片的中药、主治为证候的中药复方制剂以及来源于古代经典名方中药复方制剂的说明书均作出了针对性的有关要求。

第九章：附则。主要包括未在正文中表述的内容，涉及少数民族药、天然药物、境外已上市而境内未上市产品、中药注射剂、中药提取物等的有关规定，以及《专门规定》的施行日期等。

四、重要问题说明

（一）《专门规定》与《药品注册管理办法》的关系

《药品注册管理办法》（以下简称《办法》）坚持贯彻新制修订法律要求，吸纳药品审评审批制度改革成果，围绕明确药品注册管理工作的基本要求，对药品注册的基本制度、基本原则、基本程序和各方主要责任义务等作出了明确规定。《办法》引入药品全生命周期管理理念，系统进行设计，建立完善了从药品研制上市、上市后管理到药品注册证书注销等各环节全过程、全链条的监管制度。

对于中药的注册管理而言，《办法》与《专门规定》是“一般”与“特殊”的关系。中药注册管理应当遵循药品安全、有效、质量可控的一般性要求以及注册管理的一般性程序。为支持中药传承和创新，《办法》作了原则性的规定——应建立和完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系，鼓励运用现代科学技术和传统研究方法研制中药。《专门规定》即是对《办法》上述规定的具体化，是为突出中药优势，充分考虑中药特点而设的。

（二）关于总体要求

《专门规定》的总体要求部分，主要明确基于中药特点的总体注册管理要求。一要落实守正创新，注重整体观及中医药的原创思维。整体观是中医药学的特色之一，是中医药学看待事物的“医学世界观”，不仅在中医药学的历史发展中发挥了重要作用，而且在当代中医药实践中仍然具有很强的指导作用。整体观不应只体现在临床治疗方面，也应体现在药学质量控制方面，推崇、探索中药的整体质量控制，有利于克服当前中药质量控制中突出某一化学成份而不及其余的时弊。中医药原创思维则包括辨证论治、司外揣内、阴阳五行理论、气血理论、脏腑理论、药性理论、配伍理论等等。只有注重中医药的这些原创思维，才能充分彰显中医药特色，确保中药姓“中”，这也是著名中医学家王永炎院士所倡导的。守正是根基，创新谋发展。因此，鼓励通过理论创新、技术创新，促进中药新药研发水平的提升，满足公众对用上更多“好中药”的期盼，促进中药产业高质量发展。

二要坚持以临床为导向。药品是特殊的商品，是用来满足临床需求的，中药也不例外。因此，以临床为导向既是中医一贯的实践特色，也是中药创新的方向，应当予以始终坚持，并贯彻到中药优先审评的监管决策中，贯穿到中医药理论-中药人用经验-临床试验相结合的审评证据构建当中，落实到中药的临床价值评估中。

三要坚持中药的全过程质量控制。中药是多成份复杂体系，其质量控制要从源头抓起，并在生产各环节严格管控，最后进行终端检验，合格后产品方可上市。质量标准的制定，一方面要多采用整体质控方法，另一方面，质量控制的指标要关注与临床安全、有效性的关联。鉴于中药产品具有资源依赖性的特点，因此，建立中药资源评估机制十分必要，这既有利于保证中药资源的可持续利用，也是实施中药原料管理的重要举措之一。

（三）关于中药人用经验作为审评证据的要求

中医学是极其注重临床实践的医学，中药新药在上市前多已有一定的人用经验，或处方来源于经方、验方，或已制成医疗机构制剂。有些科研方也会通过临床科研的开展而获得初步的中药人用经验。将已有的中药人用经验整合入中药的审评证据体系，长期以来一直是业界的呼声，也是药品监管部门积极探索、构建符合中药特点的审评审批技术评价体系的切入点。

《专门规定》设立专章，对中药人用经验的证据要求作出了明确规定。人用经验的规范收集与整理应符合相关技术指导原则的要求，资料应当真实、可溯源。根据中药人用经验对中药安全性、有效性的支持程度，合理减免相应的注册申报资料。豁免Ⅱ期临床试验，注册申请人应事先与药品审评机构进行沟通交流。对于申报的中药新药，仅处方来源于经方、验方与已有相应医疗机构制剂所积累的中药人用经验对中药新药安全性、有效性的支持程度是不相同的，因而相应的注册申报资料的减免情况也有所区别。《专门规定》还引入真实世界研究作为中药人用经验的来源，允许注册申请人申请其作为支持中药上市的证据。

通过构建中医药理论-中药人用经验-临床试验三结合的审评证据，一方面落实守正创新的要求，另一方面凸显出中药新药的研发规律——从临床经验方到医疗机构制剂，再由医疗机构制剂到中药新药。

（四）关于证候类中药新药的上市要求

辨证论治是中医药的特色之一，鼓励研制具有临床价值的证候类中药新药也是业界的期盼。药品监管部门通过制定《中药注册管理补充规定》及《证候类中药新药临床研究技术指导原则》对证候类中药新药的研制提出了相应的要求。尽管如此，由于证候诊断标准、纳入标准以及疗效评价标准等方面存在争议，使得证候类中药新药难以通过常规的临床试验研究模式获得令人信服的安全性、有效性证据，这给此类新药的审评审批带来了一定的困难。鉴于此，有必要对证候类中药新药的审评审批模式进行改革。这个改革的思路概括而言就是以临床需求为导向，探索运用中医理论-中药人用经验-临床试验相结合的审评证据体系来破解难题。一方面明确限定证候类中药新药的处方必须来源于经方、验方，另一方面由中医权威专家对申报的证候类中药新药进行中医理论、临床需求方面的审评，以此确保证候类中药新药来源于临床，在临床应用中确有需要。在此基础上，药品审评机构着重审评非临床安全性研究资料及药学研究资料。符合要求的，批准上市，产品上市后需进一步积累临床方面的循证研究，包括开展有关的临床试验、真实世界研究等，在再注册前药品上市许可持有人应将研究资料报药审中心审评。符合要求的，省药监局予以再注册。如此循序推进、优胜劣汰，证候类中药新药的研究可得到不断完善，而不致于被临床试验卡脖子而难以上市。

（五）关于专病专方类中药新药的上市要求

中医治病，古已有之。随着中医专病专科的开设，专病专方的需求在临床十分旺盛。近年来，有业内专家强烈呼吁在中药新药的研制方面，应允许专病专方类中药新药的存在。这类中药新药的研制仍然遵从中医药理论，只是在疗效评价方面仅采用公认的疾病疗效指标评价中药新药的疗效。因此，《专门规定》在中药复方新药的主治方面增加了主治以现代医学疾病表述的情形。这样，辨证论治与辨病论治可相互补充，既不失中医药特色，也能更好满足临床需求，这从一个侧面也体现了以临床为导向的管理理念的落实。

（六）关于改良型中药新药

改良型中药新药由已上市中药经改良性研制而成，这种改良往往可扩展已上市中药的临床价值或增加药品使用的依从性。《专门规定》不仅将改变已上市中药的剂型、给药途径纳入改良型中药新药范畴，也把增加功能主治以及已上市中药生产工艺或辅料等的改变引起药用物质或药物的吸收、利用明显改变的情形纳入改良型新药范畴，主要目的是为了鼓励对已上市中药临床治疗潜力的进一步挖掘，做到“老药新用”，鼓励通过二次开发对已上市中药进行深入的研究，从而提升产品质量。

（七）关于同名同方药的上市要求

中药同名同方药能否符合上市要求，关键是看其与用于对照的已上市同名同方药（以下简称对照同名同方药）的比较研究结果如何，而不是比较两者质量标准之间的一致性。申请注册的同名同方药在通用名称、处方、剂型、功能主治、用法及日用饮片量与对照同名同方药相同的前提下，其安全性、有效性、质量可控性应当不低于对照同名同方药。对照同名同方药应当具有充分的安全性、有效性证据。注册申请人应当在申请同名同方药上市时提供对照同名同方药安全性、有效性的充分证据。如果申请注册的同名同方药与对照同名同方药的药材基原、饮片炮制、出膏率，有效（或指标）成份的含量及含量转移率，指纹或特征图谱等保持一致的，可免报临床试验资料。否则，应通过临床试验证明申请注册的同名同方药不低于对照同名同方药。有效成份中药可通过生物等效性试验证明其与对照同名同方药的一致性。

（八）关于上市后变更的范畴

药品上市许可持有人应当对已上市中药实施全生命周期的管理。在药品上市后，随着技术的进步、设备的更新等，已上市中药通常会发生上市后的变更。当然这种变更应当是朝着持续提升药品质量的方向努力，并要经过充分的验证研究。

《专门规定》对已上市中药发生的药学方面的变更作出了新的规定，廓清了中药上市后药学变更的边界，即变更引起药用物质或药物的吸收、利用明显改变的，不再属于上市后变更范畴，而要按改良型新药进行申报。

（九）关于已上市中药说明书的完善

说明书是载明药品重要信息的法定文件，对保证药品上市后在临床的正确使用具有重要指导作用。国家药监部门长期以来十分重视说明书的撰写与完善，制定了相应的规定、指导原则。《专门规定》吸纳了相关管理进展，并根据中药特点进一步提出了明确要求。

由于历史的原因，目前诸多已上市中药说明书还不完善，许多上市多年的产品仍存在说明书安全性事项“尚不明确”的情况。为此，《专门规定》明确规定中成药说明书【禁忌】【不良反应】【注意事项】中任何一项在药品上市五年后仍为“尚不明确”的，不予再注册。