附件8

《已上市中药药学变更研究技术指导原则

（征求意见稿）》起草说明

根据《药品注册管理办法》配套文件制修订工作安排和要求，为合理引导申请人开展中药药学变更研究工作，加快建立完善符合中药特点的技术评价体系，国家药监局组织起草了《已上市中药药学变更研究技术指导原则》。

一、起草背景

中药变更研究、评估与管理是近年来业界非常关切的问题。为回应业界关切，国家药监局药审中心于2018年将《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》的修订工作纳入了指导原则制修订计划，深入生产企业了解生产实际情况，组织召开企业生产一线人员座谈会、中药全生命周期管理沟通交流系列研讨会等，并在此过程中注意研究、总结近几十年来的中药变更研究、管理成果和经验，借鉴国外发达国家药品变更监管的成功经验以及通行做法，于2019年9月启动了对2011年国家药监局颁布的《已上市中药变更研究技术指导原则（一）》的修订工作。

在2018年启动的《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》修订工作、2019年9月启动的《已上市中药变更研究技术指导原则（一）》修订工作基础上，将上述两项工作结合起来，起草了《已上市中药药学变更研究技术指导原则》，作为新版《药品注册管理办法》配套文件。

二、指导原则形成过程

2019年5月药审中心召开了中药生产企业座谈会，动员相关企业、协会/学会等参与《已上市中药工艺变更研究技术指导原则》修订起草工作，希望相关单位和企业独立提出修订稿草案。截止2019年9月底，药审中心收到中国中医科学院、中国中药协会等10家单位9份《已上市中药工艺变更研究技术指导原则》修订稿草案和1份意见建议稿。

以上述由行业提供的各版本《已上市中药工艺变更研究技术指导原则》修订稿草案、2011年国家局颁布的《已上市中药变更研究技术指导原则（一）》、2017年国家局颁布的《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》为基础，在内容设置上增加了变更注册标准、变更制剂生产场地的内容，药审中心形成了《已上市中药药学变更研究技术指导原则（讨论稿）》。

2019年10月23日，药审中心邀请各起草撰写单位代表及相关企业代表共24名专家对上述讨论稿进行讨论修订，形成了《已上市中药药学变更研究技术指导原则（修订稿）》。

2019年10月31日，药审中心邀请中国中医科学院、相关学会、协会及中药企业代表共12名专家对上述修订稿再次进行讨论、征求意见，并根据讨论意见及后续相关企业的反馈意见修订形成了《已上市中药药学变更研究技术指导原则（征求意见稿）》。

2019年11月8日至12月2日，在药审中心网站公开征求业界对《已上市中药药学变更研究技术指导原则（征求意见稿）》的意见建议，共收到来自省局、行业协会/学会以及生产企业等单位及个人的反馈意见97份，共计571条意见建议。药审中心根据各方意见建议，修订完善了《已上市中药药学变更研究技术指导原则（征求意见稿）》。

三、指导思想

本指导原则是以国家颁布的相关法规及技术指导原则为基础，通过研究、总结、吸收近几十年来中药变更研究以及中药变更监管的经验和成果，借鉴国际上药品变更管理先进经验和理念，本着科学性、可操作性、前瞻性、包容性相结合的原则，广泛邀请业界参与，充分听取业界对中药变更的意见建议，集中集体智慧、凝聚共识而成。

四、与其他指导原则的关系

本指导原则是为配合《药品注册管理办法》配套文件制修订工作，根据药品注册管理的新思路、新理念和新要求，对2011年颁布的《已上市中药变更研究技术指导原则（一）》和2017年颁布的《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》的修订和完善。

五、内容设置的说明

本指导原则的基本内容分为：概述、基本原则、基本要求，以及具体的变更事项等部分。保留了2011年《已上市中药变更研究技术指导原则（一）》涉及的所有项目，同时增加了变更注册标准、变更制剂生产场地等项目。

六、有关情况说明

（一）关于变更事项的分类

根据《中华人民共和国药品管理法》第七十九条的规定“对药品生产过程中的变更，按照其对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度，实行分类管理。属于重大变更的，应当经国务院药品监督管理部门批准，其他变更应当按照国务院药品监督管理部门的规定备案或者报告。”及《药品注册管理办法》对药品上市后研究和变更的相关管理要求，基于风险管理的理念，并结合中药变更特点，对目前中药常见变更事项按照重大变更、中等变更和微小变更重新进行了划分，并明确了相应研究验证工作内容。药品上市许可持有人在完成相关工作后，可根据《药品注册管理办法》规定及相关要求，提出补充申请、备案或年度报告。

本指导原则所列微小变更、中等变更以及重大变更，其内涵以及对应的技术要求与国家局2011年颁布的《已上市中药变更技术指导原则（一）》以及2017年颁布的《已上市中药生产工艺变更技术指导原则》发生了很大的改变。一是本指导原则中明确了中药变更边界，将生产过程中可能引起药用物质或制剂吸收利用明显改变的、需要通过临床研究证明安全性及有效性的不再列为变更范畴。二是在本指导原则起草过程中，注重总结吸收近几十年来的中药变更研究、管理成果和经验，对于业界普遍关注的热点问题（如微波干燥、60Co灭菌等）进行了重点讨论研究，在充分听取业界意见的基础上，按照法规要求对变更情形重新进行了梳理和划分。三是关于变更研究的技术要求，本指导原则充分遵循中医药自身特点和规律，特别指出，基于中医药理论和传统工艺制备的中药，在工艺方法不变的情况下，其工艺参数的变更一般可通过药学研究对变更前后的样品进行比较，评估变更前后的一致性。

（二）关于药品上市许可持有人的主体责任

为了进一步体现和落实药品上市许可持有人对变更风险管控的主体责任，本指导原则将“持有人应履行主体责任”作为变更研究、评估、管理的基本原则，督促持有人建立药品全生命周期的质量风险管理体系，加强对变更活动的风险评估，全面评价变更对产品质量和临床使用的影响，落实持有人的主体责任。

（三）关于中药变更的特点

随着科学技术的进步、生产设备的更新以及质量控制理念和管理方式的改变等，已上市中药变更有必然的内在需求，而中药变更，尤其是传统中药在向现代中药生产的专业化、规模化转变过程中，具有鲜明的自身特点。药用物质基础和制剂的吸收、利用是中药变更研究工作的重要考量以及分类的重要依据。如何开展研究工作一直是业界关注的重点，也是变更研究工作的难点和重点。长期以来，中药将可能引起药用物质基础或制剂吸收、利用明显改变的按照Ⅲ类变更管理，需进行药理毒理和临床试验，一定程度上限制了持有人运用新技术、新工艺改进已上市中药品种的积极性。对此，本指导原则在充分研究、总结近几十年来的中药变更研究、管理成果和经验的基础上，凝聚行业共识，明确中药变更不应该引起药用物质或制剂吸收、利用的明显改变，对药品安全性、有效性产生不利影响或带来明显变化，否则应对改变后的产品进行安全性和有效性的全面评价。对于中药复方或单方制剂，药用物质基础研究内容一般包括但不限于出膏率（干膏率）、浸出物、指纹图谱（特征图谱）以及多种成份含量的比较。有效成份或有效部位制成的制剂、特殊制剂、外用制剂必要时应提供吸收利用相关的研究资料。

（四）关于“遵循中医药自身特点和规律”

中药具有悠久的历史传统和独特的理论及技术方法，并经丰富的临床实践所证明。中药的变更应遵循中医药自身特点和规律。经多次研讨，凝聚行业共识，认为基于中医药理论和传统工艺制备的中药，在工艺方法不变的情况下，其工艺参数的变更一般可通过药学研究进行变更前后的比较，评估变更前后的一致性；有效成份和有效部位制剂的变更应参照化学药相关要求，必要时应开展溶出度、生物等效性等研究工作。另外，考虑既往产品历史及对辅料应用的历史，为尊重中医药传统认识和应用历史，体现中药特点，对具有药材标准的特殊辅料如蜂蜜、冰糖等的改变，且该辅料的功能主治与产品的功能主治或安全性相关，可能引起有效性、安全性发生明显变化，应进行安全性、有效性全面评价。

（五）关于业界反馈意见的说明

2019年11月8日至12月2日，《已上市中药药学变更研究技术指导原则（征求意见稿）》公开征求意见，共收到来自省局、行业协会/学会以及生产企业等单位及个人的反馈意见97份，经归纳整理，共有448条具体建议，另有42条问题咨询以及81条涉及管理或历史遗留问题的意见。针对上述具体建议，起草小组进行了逐条讨论，同时结合《中药注册管理专门规定》起草情况，进一步对指导原则进行了修订完善。现将相关修订情况说明如下：

1. 关于中药变更范畴

为更好的体现变更管理的科学内涵，结合正在起草的《中药注册管理专门规定》，本指导原则中明确了中药变更边界，即中药生产过程中引起药用物质基础或制剂吸收利用有重大改变的应按照改良型新药研究。

1. 关于所列举的中药变更情形

本指导原则所列举各类变更的具体情形是根据新修订法规的相关要求，并基于对中药变更研究的一般考虑。业界反馈意见中，不少企业对于本指导原则中所列举的重大变更或中等变更情形提出了继续降级的建议，起草小组对此进行了逐条讨论，考虑到风险控制和药品安全、有效、质量可控的相关要求，对于不能充分体现风险管理理念、不符合中药变更特点的降级建议未予以采纳。此外，有反馈意见提出了增加相关变更情形的建议，经讨论，对于具有代表性和指导意义较大的情形已列入指导原则正文，对于不属于变更范畴或代表性不强的情形未予列入，建议可通过沟通交流予以明确。

1. 关于对含毒性药材制剂的要求

为更好地指导含毒性药材制剂开展变更研究工作，根据业界反馈意见，指导原则中进一步明确了相关要求，如，基于风险管理的理念，在生产工艺变更部分增加了“含大毒（剧毒）药材或现代研究发现有严重毒性的药材的制剂，生产工艺变更内容涉及上述毒性药材的，应按照重大变更进行研究，必要时开展非临床安全性评价等研究工作”的内容；在辅料变更部分增加了“含大毒（剧毒）药材或现代研究发现有严重毒性的药材的普通口服制剂中辅料种类及用量的改变”的情形，并列为重大变更。

1. 关于质量对比研究

有反馈意见建议，对于微小变更无需要求进行变更前后的质量对比研究。起草小组经讨论后认为，质量对比研究是评价产品变更前后质量变化的重要依据，无论何种形式的变更，都应进行变更前后的对比研究，根据研究结果评估变更对产品质量的影响，确保变更不会对产品质量带来负面影响。本指导原则中对于变更前后的质量对比研究仅提出了原则性的要求，对于某些变更所涉及的研究资料也明确指出“必要时”提供，持有人应根据变更的实际情况确定相关研究内容，并秉承科学严谨的态度开展研究工作，切实承担起药品质量管理的主体责任。

此外，有反馈意见提出，由于历史原因已经发生的变更已没有变更前的产品，无法进行质量对比研究，故建议对于此类情形不要求进行变更前后的质量对比研究。起草小组经讨论后认为，该情况确实是产品在既往生产过程中因各种情况造成了现在的客观现实，但是，这是一个无法仅通过药学研究予以确定的问题，如何妥善处理该问题，需要进一步研究讨论，不宜在指导原则中提出相关内容。

1. 关于“生产工艺变更”的修改

根据业界反馈意见以及讨论结果，生产工艺变更部分主要进行了以下修订：

一是明确了含毒性药材制剂生产工艺变更的相关要求，具体情况如前所述。

二是对部分变更情形的表述进行了修订或调整，如，在部分微小变更条目的表述中进一步明确了该变更应对质量基本不产生影响等要求；原中等变更中的“（3）变更灭菌方法”表述较为笼统，现分为两条进行表述，分别为“变更药材粉末灭菌方法，对其活性成份或指标成份含量等不产生明显影响的”和“非无菌制剂由湿热灭菌变更为终端无菌灌装工艺，或增加湿热灭菌工序，对活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的”；原重大变更中“（5）增加或删除制剂灭菌步骤”修订为“变更无菌制剂灭菌步骤”。

三是增加了具有代表性的变更情形，如将原中等变更中的“（11）变更胶囊剂填充工艺，如由粉末填充变更为制粒后填充。”修订为“变更胶囊剂填充工艺，如由粉末填充变更为制粒后填充，或由制粒后填充变更为粉末填充”。

四是对个别变更情形的类别进行了调整，如原中等变更中的“（7）饮片合并提取与分开提取的改变”，根据反馈意见调整为重大变更。

生产工艺变更的反馈意见中未予以采纳的主要是关于类别降级、增加相关变更情形以及修改技术要求（如不进行变更前后的质量对比研究等）的建议，未采纳的理由如前文所述。

1. 关于“辅料变更”的修改

根据业界反馈意见以及讨论结果，辅料变更部分主要进行了以下修订：

一是根据原辅包关联审评审批要求，以及正在起草的《中药变更事项及申报资料要求》中对国家局审批事项的考虑，在“变更制剂处方中的辅料”正文中明确要求，微小和中等变更涉及的辅料应为常用辅料，具有法定标准，根据辅料管理要求需要登记的，原辅包登记信息公示平台标识为“A”。

二是对个别专用名词的表述进行了规范，如，有反馈意见指出，原辅料微小变更（5）和中等变更（1）中所提及的“赋形剂”为统称，不宜与其他有特指含义的辅料种类名称并列使用，故进行修订，根据实际情况均规范表述为“稀释剂”。

三是增加了个别具有代表性的变更情形，如，重大变更中，基于风险管理、原辅包关联审评等方面的考虑，增加“含大毒（剧毒）药材或现代研究发现有严重毒性的药材的普通口服制剂中辅料种类及用量的改变”情形、“所用辅料未在相同给药途径上市品种中使用过的”和“替换或增加使用原辅包登记信息公示平台标记为I的辅料”情形。

四是对个别变更情形的类别进行了调整，如，基于风险管理的考虑，将原微小变更“（3）变更辅料来源、型号或级别”调整为中等变更，并重新描述为“变更普通口服固体制剂辅料的级别”；删除原微小变更“（6）减少防腐剂的种类或用量”，该类情形可参照中等变更第（1）项。

五是进一步完善技术要求，如，在研究验证工作中，增加“缓释/控释等特殊剂型制剂必要时应提供吸收利用相关的研究资料”；将“外用制剂需要提供非临床刺激性、过敏性等研究资料”修订为“根据制剂特点提供非临床刺激性、过敏性等研究资料”。

辅料变更的反馈意见中未予以采纳的主要是关于类别降级、增加相关变更情形以及修改技术要求（如不进行变更前后的质量对比研究等）的建议，未采纳的理由如前文所述。

1. 关于“规格或包装规格变更”的修改

本部分的反馈意见主要集中于以下几点：①建议将中等变更第一项“规范药品规格表述”删除或调整为微小变更。②建议进一步明确中等变更第二项“变更最小包装药品装量”中所涉及剂型的适用范围。③建议中等变更第二项“变更最小包装药品装量”无需进行工艺及质量相关研究。

经讨论未采纳上述建议，理由分别为：①规格项是药品批准证明文件中的一项重要内容，如果规格变更按照报告类变更管理，将不利于药品的监管，因此不应列为微小变更。②中药剂型较多，本指导原则仅以常见剂型举例，以便于申请人对变更事项的理解，不在举例范围内的剂型应根据产品特点参照执行。③“研究验证工作”第二项内容指出，申请人应对拟变更产品进行研究、评估，“必要时”提供相关工艺及质量研究资料。

由于规格项是药品监管的重要内容之一，起草小组对“规范药品规格表述”应所属的类别进行了充分讨论并咨询了注册管理部门相关意见，考虑到目前中药注册监管的实际情况，同时《总局关于发布中成药规格表述技术指导原则的通告》（2017年第219号）中也明确指出，“对已上市中成药规格的规范，将通过国家标准的制修订工作及上市后变更补充申请等逐步进行”，因此，将涉及药品规格的变更（包括规范药品规格表述和实际药品规格的变更）列为重大变更。目前已上市中药的【规格】项表述情况多样，建议持有人在开展药品规格或包装规格变更研究时，可考虑先根据《中成药规格表述技术指导原则》规范药品规格表述并完成相关注册申报工作，然后再按相关要求开展其他变更研究工作。

1. 关于“包装材料和容器变更”的修改

该部分对各变更事项风险评估分级借鉴了FDA发布的相关药品上市后容器密封系统变更指南和已上市化学药品药学变更研究技术指导原则，原则上对变更事项的风险分级与FDA和化学药品保持一致。根据中药的实际情况以及业界反馈意见，对各级别的变更事项进行了梳理，并规范了文字表述。

1. 关于“制剂生产场地变更”的修改

本部分的反馈意见主要集中于以下几点：①建议增加中药前处理生产场地变更指南。②删除微小变更需要提供的研究验证资料。③重大变更情形降级或取消其非临床安全性研究资料和/或临床研究资料。

讨论意见及修订情况如下：①中药制剂生产涉及药材/饮片前处理、提取纯化、浓缩干燥以及成型工艺等全过程，本章节所涉及的生产场地变更包括上述各个环节，现已在正文中予以明确。同时提出，中药提取物的生产场地变更参照制剂生产场地变更的要求开展相关研究。②在微小变更需要提供的研究验证资料中增加了“如适用”表述，持有人可基于变更内容，有针对性的开展变更研究。③基于风险控制和保证药品安全、有效、质量可控的考虑，未对所列重大变更的情形及技术要求进行调整，鼓励持有人通过上市后变更沟通交流途径，就变更事项及相关研究工作与药品审评机构进行交流。

此外，根据监管需要，将生产企业名称改变视为制剂生产场地变更，并增加“生产场地没有实际变化，但生产企业名称发生改变的”情形，列为中等变更。