

[中药监管科学]

已上市中药变更的监管要求、思考及建议

吴斌¹, 高静¹, 关宏峰^{2*}

(1. 上海药品审评核查中心, 上海 201210; 2. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076)

摘要: 通过回顾总结中药变更监管要求历史, 结合审评与监管所遇实际问题, 对已上市中药变更指导原则相关要求中关键问题进行讨论和思考, 并提出了几点监管建议, 以期为企业理解指导原则和监管部门统一思想提供参考。科学有效的变更管理是提升中药质量的重要监管工具, 不断完善变更管理和监管, 走出中药特色的科学监管之路。

关键词: 已上市中药变更; 监管要求; 监管建议; 科学监管

中图分类号: R288

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2023)12-4191-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.12.060

国务院发布的《中医药发展战略规划纲要(2016-2030年)》中要求全面提升中药产业发展水平, 加大中成药二次开发力度, 培育一批具有国际竞争力的名方大药^[1]。2017年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》中鼓励企业加强已上市产品的继续研究, 持续完善生产工艺^[2]。2019年新修订《药品管理法》加强了对药品上市后变更的重视, 专门设置了“药品上市后管理”章节, 根据变更对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响程度, 实施分级管理模式^[3]。2019年国务院《关于促进中医药传承创新发展的意见》提出优化已上市中药变更技术要求等改革完善中药注册管理等意见^[4]。根据中央文件精神, 国家药监局2020年发布了《关于促进中药传承创新发展的实施意见》, 明确鼓励对已上市中药进行二次开发, 优化变更相关技术要求等促进中药守正创新的举措^[5], 其后发布了《药品上市后变更管理办法(试行)》^[6], 同年国家药审中心(CDE)先后发布了已上市化药、中药和生物制品变更技术指导原则, 逐步落实中央相关精神和战略部署, 坚持鼓励创新与严格药品监管并重的基本原则。

受中药相关利好政策的影响, 社会上重新出现了一股关注中药的热潮。本单位为推动上海的医药发展, 主动服务企业, 2020年至今统计数据显示相关企业中药(含医疗机构制剂)咨询件数量和占比逐年递增, 2023年1月至8月的数据显示中药相关咨询件占比已达60%以上。中药相关咨询中, 除部分为省局负责审评审批的医疗机构制剂备案咨询外, 药品的工艺变更、场地变更、恢复生产关联变更等占比较高, 表明中药上市后变更内容的多样性和复杂性。

1 已上市中药变更监管要求的历史演变

中药变更管理大致经历了变更管理制度的初步建立、

变更管理体系的初步形成和逐步完善这3个阶段^[7], 其中2011年《已上市中药变更研究指导原则(一)》(以下简称“2011年版变更指导原则”)^[8]对中药生产工艺、辅料等的变更, 根据其对药用物质基础或药物吸收、利用的影响程度将已上市中药变更划分为I类(微小)、II类(中度)和III类变更(重大)。2017年《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》(以下简称“2017年版变更指导原则”)^[9]对2011年版变更指导原则中“变更生产工艺”内容做了补充和完善。

2020年版《药品注册管理办法》在药品监管理念方面有所创新, 引入了药品全生命周期管理理念, 建立了从药品研发到上市后管理全过程、全链条的监管制度, 增设了药品上市后变更一章, 充分体现了2019年修订版《药品管理法》的要求, 强化了药品上市后研究和变更管理的相关要求, 要求主动开展药品上市后研究, 加强对已上市药品的持续管理, 明确药品生产变更等审批类、备案类和报告类变更申报途径, 体现了药品全生命周期管理和贯彻“放管服”的改革要求^[10]。

根据国务院《关于促进中医药传承创新发展的意见》中关于改革完善中药注册管理的意见, 国家药监局在充分挖掘中医药特点和发展规律, 坚持促进中药传承创新发展的理念下, 凝聚各界广泛共识对2011年版和2017年版变更指导原则进行了修订和完善^[11], 2021年4月CDE发布了《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》(以下简称“2021年版变更指导原则”)^[12]。

在2011年版、2017年版变更指导原则中, 关于中药注射剂因其特殊性均说明相关变更指导原则将另行制定, 早在2008年CDE相关新闻中发布了《已上市中药注射剂变更研究指导原则》已完成定稿讨论待发布^[13], 但最终该指

收稿日期: 2023-09-11

基金项目: 中国药品监督管理研究会课题(2023-Y-Y-007)

作者简介: 吴斌(1976—), 男, 博士, 正高级工程师, 药品主审审评员、高级检查员, 从事药品审评及监管研究。E-mail: ysubin@smda.sh.cn

*通信作者: 关宏峰(1982—), 女, 硕士, 药品审评员, 从事中药新药的药学评价研究。E-mail: guanhf@cde.org.cn

导原则未正式发布。2021年版变更指导原则中亦说明中药注射剂等制剂的变更应参照相关技术指导原则、技术要求开展相关研究工作。中药注射剂属于高风险品种,对于各类变更应慎重,对药品的安全性、有效性、质量可控性应进行全面的,如中药注射剂包装规格的变更,并不是单单涉及装量的改变,还有可能涉及对灭菌等方面的影响,应按照重大变更开展相关研究^[14]。

2 已上市中药变更指导原则相关要求的讨论和思考

2.1 “重大变更”与“补充申请”变更指导原则中的“变更”内涵与其他法规文件中的“变更”以及变更指导原则中的“重大变更”与向CDE提交“补充申请”并不等同。根据对《药品上市后变更管理办法(试行)》“药品上市后变更不得对药品的安全性、有效性和质量可控性产生不良影响”规定及变更指导原则中所列举“重大变更”情形的理解,其他法规文件中的“变更”内涵更宽泛,基本可用“改变”“变化”等词替代,而变更指导原则中的“变更”更强调的是“基本不变”(除提高质量可控性和安全性),说的是各种变化后药理学等同性,“差别不大”是关键词。变更指导原则中的“重大变更”无一种情形为“明显影响”,即一旦“明显影响”的“改变”就再也不属于变更指导原则中“变更”范畴。同样,“补充申请”内涵亦大于“重大变更”,《已上市中药变更事项及申报资料要求》规定的“需审批的补充申请事项”中,如“变更适用人群范围”“变更用法用量”等涉及临床的变更均可能不仅仅属于“重大变更”,上述变更极可能存在“明显影响”药理学和临床的变化,基于该类变化评价跨专业、难度大、难以统一监管尺度等考量,将这些变更事项的审评审批权集中于国家药监部门。

中药有其特点和不同的审评关注点,不能完全用化药思维对待变更。检查中发现有企业在制定的《中药制剂变更事项清单》中,参照化药变更指导原则和《已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则》,将变更使用未通过批准或CDE登记状态为“1”的中药制剂原料(饮片、提取物)、中药适用人群、用法用量等改变确定为重大变更。由于GMP要求建立变更控制,不属于“重大变更”范畴的变更如何在质量管理文件中进行规定很难。建议在GMP质量管理文件中,对于不属于“重大变更”的中药“补充申请”事项内容需要一事一议,如上述使用未获批的中药提取物,除注册条线要求外,监管条线还存在生产和使用备案的特别监管要求,不宜在企业内部“变更管理程序”等原则性文件中参照中药以外的其他文件预设框定,但要明确需要补充申请的变更,应待国家批准后实施,再关闭变更管理。

2.2 “药味变更”已上市中药“药味变更”,包括炮制方法、产地等是否属于变更范畴。由于对饮片炮制与中药生产前处理的理解差异,2017年版变更指导原则将变更饮片炮制方法(如法半夏改为姜半夏、蜜炙改为生用)归类为“重大变更”,而2021年版变更指导原则将改变饮片炮

制方法明确不属于变更范畴。对已上市中药申请相关变更,不应对应药材基原、药用部位、炮制方法等进行变更。需要注意的是,饮片不同的切制方式如横切片改为纵切片,2种片形所含药材部位不同可能导致物质基础差异较大而不属于“微小变更”。另外,已上市中药处方药味基原不应随着《中国药典》变化而变化,如川贝母基原在2010年版《中国药典》增加了瓦布贝母、太白贝母2种基原,对于2010年以前上市的含川贝母的中药,不应简单地将瓦布贝母或太白贝母作为川贝母在该中药中使用^[15],这点注册条线很清楚,但监管条线容易忽视。又如自汉代以来人参净制多去芦已形成医家共识,《本草蒙荃》将参芦列为涌吐药,相对补气补虚功效为主的人参而言,参芦作为非入药部位需去除^[16]。但现代研究并未发现参芦中含催吐成分,临床应用亦未发现催吐现象,主张人参应用可不去芦^[17]。故《中国药典》及部分参照药典的省级炮规不再要求人参去芦操作,仅上海炮规等仍坚持“用时去芦”等中医传统。对上海某中药生产企业进行检查时发现,该企业某品种药味所含人参提取物为采购人参药材后自行去芦前处理后再投料提取生产而得。询问人参去芦依据时,企业无法准确回答,但告知去芦操作是从该品种获批以来从未改变。课题组认为企业做法值得肯定,在没有搞清楚为什么要改变的情况下,不应仅为适应新标准变化而调整生产工艺,传承亦是中药高质量发展的重要方面,中药变更勿忘遵循中医药传统理论。

对于中药材产地变更,变更指导原则中未明确药材产地变更是否属于变更范畴,仅GMP附录中药制剂规定“中药材来源应当相对稳定。注射剂生产所用中药材的产地应当与注册申报资料中的产地一致,尽可能采用GAP中药材”^[18]。对于已上市多年的老品种,省级监管部门无法确认原获批的药材产地信息,考虑到中药材产地是一个适生区的概念而非等同于行政区域划分,并且中药材质量与药材产地环境及相应的产地加工方法密切相关,故企业拟变更药材产地时,应进行产地药材资源充分评估(包括环境和产地加工差异),重点关注药材质量(成分群)差异,慎重评估变更的风险。

2.3 与法定标准制法的一致性 中药品种经历多次标准变迁,如地方标准升部颁标准,其后又收入《中国药典》。在标准变迁过程中,可能涉及处方药味、生产工艺描述的变化,产生了不少与实际生产情况不符的“生产工艺变更”。有部分企业出于技术保密的考虑,造成实际生产工艺与标准规定的制法不一致。上述不一致有专家认为不属于工艺变更的范畴,监管双方应尊重历史和客观实际,基于产品多年临床使用情况及不良反应情况、省级药监部门的上市后监管、过往注册备案工艺的审核确认、标准管理部门的审核等综合评估^[19],建议企业根据评估结果与监管部门沟通,确认是否需要备案或补充申请。

2.4 变更中“已确认工艺”的认定 《药品上市后变更管理办法(试行)》规定“新修订《药品管理法》和

《药品注册管理办法》实施前,按原变更管理的有关规定和技术要求经研究、验证证明不影响药品质量的已实施的变更,或经过批准、再注册中已确认的工艺”作为认定是否存在变更判断的依据。其中关于再注册已确认工艺在该文件的政策解读中指出,根据《关于药品再注册审查有关问题处理意见的函》(食药监注函〔2010〕168号)规定“再注册申报工艺与原批准工艺相比发生变更的,若工艺变更不影响药品质量,需报省局备案后再予再注册;若工艺变更影响药品质量,需报补充申请待批准后再予再注册”的要求,通过再注册的药品,其申报工艺合法性已经经省级监管部门或国家局审查。

再注册对工艺合法性的确认,实际情况比较复杂。正常生产品种再注册时,企业需按要求提供处方、工艺与原注册核准一致的承诺;若发生变更,则企业需提供变更情况列表,自评确定变更分类及对产品质量的影响等资料。审评员会查询药品注册审批系统中该品种上次再注册时提交的处方、工艺等文件与之进行变更情况的核对和变更等级的判断。对于非微小变更,企业在进行后续开展相关研究验证等承诺后,相应批件会留“根据《药品注册管理办法》对相关变更进行评估”等要求。根据“药品再注册同时发生变更时,再注册申报资料不作为核准工艺的依据,仍以原注册申报或补充申请核准工艺作为原注册核准工艺”的原则,这种情况下,即本次再注册提交的工艺未被认可,企业需退回到原注册核准的工艺,在备案或批准前仍按原工艺进行生产。对于长期不生产的品种,其再注册时原辅包来源、标准等无法填报,且提供的生产工艺资料中工艺描述简单,未对关键工艺参数等进行细化和明确,仅对处方、工艺等与原注册核准的一致进行承诺,在未对具体内容进行审查的情况下给予再注册。这类长期不生产的品种恢复生产时同时发生变更的情况不符合“再注册中已确认的工艺”的要求,仍应以原注册核准工艺作为变更前工艺进行变更等级评估。

2.5 “基本不产生影响”“不产生明显影响”的界定 中药变更指导原则中根据对变更前物质基础的总体情况和单一成分(群)变化程度,在具体适用情形表述上将“基本不产生影响”的规定为微小变更,“不产生明显影响”的规定为中等变更,由于中药质量评价的复杂性,其变化程度未像化药“显著变化”有明确定义^[20]。中药活性成分或指标成分含量是质量评价的重要指标,但目前大多数含量测定成分与中药质量、有效性及安全性关联不强,且其含量有常量、微量甚至痕量等不同情况,其测定准确度也存在差别,因此不宜一概而论,难以在指导原则中制定统一的量化要求,企业应根据具体品种情况进行研究评估。

2.6 药品标准的执行 根据《药品标准管理办法》,我国药品标准分为国家药品标准、药品注册标准和省级中药标准^[21]。2019年修订版《药品管理法》《药品标准管理办法》规定,《中国药典》和部/局颁药品标准为国家药品标准,其中中药相关部/局颁药品标准有《卫生部药品标准》

的中药材标准、中药成方制剂标准、藏/蒙/维药分册、新药转正标准以及《国家药品标准》新药转正标准、《国家中成药标准汇编》中成药地方标准上升国家标准^[22]、进口药材标准^[23]、补充方法批件、国家中药饮片炮制规范、中药配方颗粒国家药品标准等。质量标准按从严程度来分,又可分为内控标准、放行标准、货架期标准、注册标准等。根据药品注册管理办法规定,药品注册标准包括质量指标、检验方法以及生产工艺等技术要求。

2019年新修订《药品管理法》规定“药品应当按照国家药品标准和经药品监督管理部门核准的生产工艺进行生产”“不符合国家药品标准的,不得放行”。此前的《药品注册管理办法》要求“生产该药品的药品生产企业必须执行该药品注册标准”,在2020年版《药品注册管理办法》将“必须执行药品注册标准”,修订为药品批准上市后应当按照核准的生产工艺和质量标准生产药品,并按照药品GMP要求进行细化和实施。《药品生产质量管理规范(2010年修订)》规定药品生产、产品放行等全过程应确保所生产的药品符合注册要求,规定“采用新的检验方法”“检验方法需变更的”等情形应对检验方法进行验证或确认。《药品生产现场检查风险评定指导原则》将“批准放行销售前,未按照质量标准完成对成品的全项检验”列为严重GMP不符合缺陷^[24]。新修订《药品生产监督管理办法》规定从事药品(包括中药饮片)生产应确保生产过程持续符合法定要求(按照国家药品标准、药品注册标准和生产工艺进行生产),建立放行标准,确保药品达到规定的国家药品标准和药品注册标准^[25]。国家药监局发布的《药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定》强调要确保生产控制和质量控制符合相关法规要求、标准要求,确保已放行产品的生产、检验均符合相关法规、药品注册管理要求和质量标准^[26]。从相关法规文件修订考量中可知,基于药品质量源于生产而非检验的理念,对于生产必须执行法定工艺有较明确要求,而对于检验放行是否必须执行法定标准,特别是分析方法,法规文件中基本使用“符合”“满足”“达到”等词来表述监管要求。需指出的是,《中国药典》凡例规定“采用其他方法,应进行方法学验证,并与规定的方法比对,根据试验结果选择使用,但应以本版药典规定的方法为准”,即企业经方法比对和验证后可建立非法定内控标准进行放行检验,但结果仲裁仍以法定标准为准。对于国家和省市尚未建立药品相关检验方法的,可采用国际公认的检验方法,其结果可作为执法认定的参考^[27]。实际监管中发现有企业独家品种执行药典标准,企业放行标准中“含量测定”项较药典方法进行了流动相组成优化(不属于药典通则“0512 高效液相色谱法”中规定的可允许调整范围),企业对上述检验方法变更进行了验证。基于药品监管成本及变更合规性的考量,建议企业按变更指导原则进行研究,并与现行法定方法进行一致性比对,申请对药典标准修订或补充申请。

2.7 变更药品标准 历版《中国药典》实施公告及《药品标准管理办法》规定, 收载至新版药典的品种, 自执行之日起, 原收载于历版药典及其他国家药品标准的同品种药品标准废止。由于中药同品种及长期不生产情况较多, 相关企业应密切关注中药国家标准的制修订, 如药典升版、国家药品标准制修订立项、草案公示等信息, 及时评估执行可行性和反馈意见。执行药典标准的中药品种可根据收录药典版次时相应的药典实施公告相关要求执行^[28-30], 变更标准可通过国家药典委发布的相关程序进行修订/勘误外^[31-32], 如涉及处方、制法、功能与主治、用法用量、规格等项目修订, 应按变更管理规定完成相应审批、备案或报告后方可对国家标准的相关项目提出修订。执行注册标准的品种应按《药品注册管理办法》《已上市中药变更事项及申报资料要求》等有关规定执行。

2.8 不属于变更范畴的情形 2021年版变更指导原则规定变更不应引起药用物质基础的明显改变, 引起明显改变的, 应进行安全性、有效性全面评价, 结合历版变更指导原则规定情形的差异, 这类情形大致有变更饮片炮制方法、改变提取溶剂种类、对药物吸收利用有明显影响的成型工艺方法的改变、制剂中增加或删除对药物吸收利用有明显影响的辅料等。上述属于“引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变的”改变, 不再属于上市后变更补充申请途径, 而应按《中药注册分类及申报资料要求》按2.4类中药改良型新药进行申报。若坚持主张物质基础等未发生明显改变, 应提供支持性研究和验证数据。2017年版变更指导原则将“药液的普通过滤工艺变更为超滤工艺”确定为中等变更, 但考虑到超滤与普通过滤有较大区别, 建议考察超滤截留成分情况并结合产品特点, 对变更前后的药用物质基础的变化开展充分质量对比研究, 其中对比研究指标应能反映质量变化情况, 当质量变化属于重大变更或已经超出变更范畴时, 建议与监管部门沟通交流确定。

3 已上市中药变更的相关监管建议

3.1 落实企业主体责任, 重视变更研究和管理 根据2019年修订版《药品管理法》, 未按规定对药品生产过程中的变更进行报告、备案和申报批准的, 给予警告、责令限期改正、没收违法所得、罚款、责令停产等处罚。《中华人民共和国药品管理法实施条例(修订草案征求意见稿)》规定省级监管部门发现已实施备案或者报告类变更的研究和验证结果不足以证明变更科学、合理、风险可控的, 应要求持有人改正并按照改正后的管理类别重新提出申请, 对已上市的药品开展风险评估并采取相应风险控制措施^[33]。《药品检查管理办法(试行)》规定检查组应结合品种生产工艺等制定检查方案^[34]。《药品生产现场检查风险评定指导原则》中将“工艺规程与注册要求不一致”列为严重不符合GMP缺陷^[35]。国家核查中心在2022年4月11日关于征求《药品生产现场检查风险评定指导原则》及其缺陷举例修订意见的函(药监药注函〔2022〕222号)中将“工艺变更引入影响产品质量的风险, 但未经过系统

的研究和评估”新增为严重缺陷。新版药管法实施以来, 国家药监局在历年年度药品上市后监管工作要点、专项检查方案等文件中均要求重点检查生产工艺变更等情况, 相关企业应进一步重视变更管理, 充分落实企业主体责任。对可能影响中药独家品种供应可及性的相关变更应及时与相应监管部门进行沟通。

3.2 提高企业和监管人员对变更管理办法和技术指导原则的理解 变更指导原则反复强调指导原则中所规定的变更等级只是基于一般考虑, 如变更指导原则中明确将变更注射剂包装材料列为重大变更, 有企业按规定进行变更研究并根据《关于加强药用玻璃包装注射剂药品监督管理的通知(食药监办注〔2012〕132号)》将注射剂包材材质由“棕色低硼硅玻璃管制注射剂瓶”变更为“棕色中硼硅玻璃管制注射剂瓶”, 变更管理类别由“重大变更”降低为“中等变更”^[36], 表明企业和监管部门对变更实现药品质量提升的追求和担当。再者, 2021年版变更指导原则根据溶剂类别将非水提提取工艺参数变更确定为重大变更, 查询备案信息数据库可知, 某中药品种提取溶剂由石油醚(30~60℃)变更为石油醚(60~90℃), 完成了省局变更备案。不同沸点提取溶剂石油醚的变更对产品质量的影响是否大于提取工艺参数的变更, 实施中等变更的备案管理是否妥当; 某菌丝胶囊属于化药批准文号, 通过省局备案完成了制粒方式从湿法制粒变更为一步制粒是否妥当; 部分品种规范规格表述未按要求进行申报而通过省局备案是否妥当; 实际所遇变更的复杂情况, 有些不仅仅是技术和风险问题, 还与监管考量相关。企业和监管部门可通过风险矩阵列表来研究变更指导原则的变迁和背后制定的考虑, 不断深入学习和理解, 并结合具体实际情况, 综合评估变更风险及监管规定, 切勿教条套用。

3.3 加强注册审评与上市后监管的协同融合 全过程质量控制和风险管理是基于中药多成分复杂体系而确立的业界共识之一, 中药质量更多来自于药材饮片源头控制、生产控制等药品生产全过程质量控制和追溯, 中药审评重点关注的是质量可控性和稳定均一性^[37]。相对于其他药品, 中药科学监管更需国家审评部门与省级监管部门之间建立良好的监管信息沟通来解决与其他部门、社会间的协同共治问题。建议考虑纳入上市后监管风险作为中药审评考量, 形成以注册审评为导向, 事后监管为反馈的协同机制。只有注册时充分兼顾监管关注的风险点, 建立注册成功的良好循环, 才是中药应有的监管科学之路。

4 结语

基于风险控制完善上市后变更管理, 加强对高风险变更品种的审评审批, 强化持有人主动提升中药质量的主体责任意识, 提升持有人对产品的全生命周期管理能力是加强中药科学监管和促进中药传承创新发展的重要措施^[38]。已发布的变更指导原则所列情形是基于当前审评和监管认识制定的一般原则, 企业应结合对自身品种特点和生产、质量控制情况的深入理解进行合理变更, 根据研究结果评

估确定变更级别,加强与监管部门的沟通交流。各级监管部门需进一步深刻领会变更指导原则及其传达的具有中药特色的监管理念,加强熟悉变更中新技术、新方法、新设备等应用,在审评-监管全链条监管中落实监管职责,创新监管方法,共同为早日实现中药制造水平全面提升而努力。

利益冲突及声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。本文仅对现有相关法规的个人理解和观点,不代表任何组织或机构。

致谢: 衷心感谢上海药品审评核查中心高级审评员周坛树在本文修改过程中提供的宝贵意见。

参考文献:

[1] 国务院. 关于印发中医药发展战略规划纲要(2016-2030年)的通知(国发〔2016〕15号)[EB/OL]. (2016-02-22) [2023-09-08]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2016/content_5054716.html.

[2] 中共中央办公厅国务院办公厅. 印发《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》(厅字〔2017〕42号)[EB/OL]. (2017-10-08) [2023-09-08]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5232362.html.

[3] 全国人大. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26) [2023-09-08]. https://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.html.

[4] 中共中央国务院. 关于促进中医药传承创新发展的意见(中发〔2019〕43号)[EB/OL]. (2019-10-20) [2023-09-08]. https://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.html.

[5] 国家药监局. 关于促进中药传承创新发展的实施意见(国药监药注〔2020〕27号)[EB/OL]. (2020-12-25) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzgj/gzgjyyp/20201225163906151.html>.

[6] 国家药监局. 关于发布《药品上市后变更管理办法(试行)》的公告(2021年第8号)[EB/OL]. (2021-01-13) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210113142301136.html>.

[7] 赵巍, 阳长明, 周思源, 等. 浅谈已上市中药工艺变更研究管理及技术要求[J]. 中国食品药品监管, 2021(9): 100-105.

[8] 国家食品药品监督管理局. 已上市中药变更研究指导原则(一)[EB/OL]. (2011-11-16) [2023-09-08]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=bc9991fc48fab2ec26f7ffecaf487>.

[9] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则的公告(2017年第141号)[EB/OL]. (2017-09-11) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170911171501800.html>.

[10] 国家药品监督管理局. 《药品注册管理办法》政策解读[EB/OL]. (2020-03-31) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhejd/zhejdyyp/20200331144901137.html>.

[11] 阳长明, 赵巍, 曲建博, 等. 制订符合中药变更特点和规

律的指导原则,提高中药制剂质量——《已上市中药药学变更研究技术指导原则》解读[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8): 2016-2019.

[12] 国家药监局药审中心. 关于发布《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》的公告(2021年第26号)[EB/OL]. (2021-04-02) [2023-09-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1>.

[13] 国家药品审评中心. 中药变更研究技术指导原则定稿会圆满结束[EB/OL]. (2008-12-15) [2023-09-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/3de5b1ba49d2f55f4fa13f890f90ed11>.

[14] 中国医药报. 药审专家关于已上市中药药学变更特点问题的答疑[OL]. (2021-05-27).

[15] 王玲玲, 张永文. 基于药品技术审评要求的中药饮片质量问题浅析[J]. 2021, 37(6): 1-5.

[16] 孙立艳, 李颖, 黄振宇. 人参炮制历史沿革[J]. 人参研究, 2022(4): 58-62.

[17] 王琦, 孙立立, 贾天柱. 中药饮片炮制发展回眸[J]. 中成药, 2000, 22(1): 33-58.

[18] 国家食品药品监督管理局. 关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》无菌药品等5个附录的公告(2011年第16号)[EB/OL]. (2011-02-24) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20110224164501312.html>.

[19] 赵巍, 王建新, 阳长明. 中药制剂生产工艺变更研究管理历史、现状与思考[J]. 中草药, 2018, 49(12): 2729-1734.

[20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则[EB/OL]. (2015-02-05) [2023-09-08]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=6b9ad2450b24b5190bdc3156c341d3f3>.

[21] 国家药监局. 关于发布《药品标准管理办法》的公告(2023年第86号)[EB/OL]. (2023-07-05) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20230705191500136.html>.

[22] 何轶, 翟为民, 倪龙, 等. 中药国家药品标准修订技术要求[J]. 中国食品药品监管, 2021(9): 40-43.

[23] 国家食品药品监督管理局. 关于颁布儿茶等43种进口药材质量标准的公告(国食药监注〔2004〕144号)[EB/OL]. (2004-05-08) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzgj/gzgjyyp/20040508010101798.html>.

[24] 国家食品药品监督管理总局. 关于印发药品生产现场检查风险评定指导原则的通知(食药监药化监〔2014〕53号)[EB/OL]. (2014-05-13) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzgj/gzgjyyp/20140513120001350.html>.

[25] 国家市场监督管理总局. 药品生产监督管理办法(总局令第28号)[EB/OL]. (2020-01-22) [2023-09-08]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art_65070d0ee03a4109ac831ee7b3cee51c.html.

[26] 国家药监局. 关于发布《药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定》的公告(2022年第126

- 号) [EB/OL]. (2022-12-29) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20221229195805180.html>.
- [27] 上海市药品监督管理局, 上海市市场监督管理局, 上海市高级人民法院, 等. 关于印发《上海市药品行政执法与刑事司法衔接工作实施细则》的通知 (沪药监业〔2023〕186号) [EB/OL]. (2023-08-08) [2023-09-08]. <https://yjj.sh.gov.cn/zh/20230808/38d972e711414d718589bf20166c81b3.html>.
- [28] 国家食品药品监督管理局. 关于实施《中国药典》2010年版有关事宜的公告 (2010年第43号) [EB/OL]. (2010-06-17) [2023-09-08].
- [29] 国家食品药品监督管理总局. 关于实施《中华人民共和国药典》2015年版有关事宜的公告 (2015年第105号) [EB/OL]. (2015-07-15) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20150715120001988.html>.
- [30] 国家药监局. 关于实施2020年版《中华人民共和国药典》有关事宜的公告 (2020年第80号) [EB/OL]. (2020-07-03) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200703183201635.html>.
- [31] 国家药典委员会. 关于印发药品标准制修订研究课题管理办法 (试行) 的通知 [EB/OL]. (2018-11-20) [2023-09-08]. <https://www.chp.org.cn/#/newsDetail?id=4348>.
- [32] 国家药典委员会. 《国家药品标准修订/勘误信息发布工作程序》 (试行) [EB/OL]. (2008-03-28) [2023-09-08]. <https://www.chp.org.cn/#/newsDetailid=1426>.
- [33] 国家药监局综合司. 公开征求《中华人民共和国药品管理法实施条例 (修订草案征求意见稿)》意见 [EB/OL]. (2022-05-09) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20220509222233134.html>.
- [34] 国家药监局. 关于修订《药品检查管理办法 (试行)》部分条款有关事宜的通知 (国药监药管〔2023〕26号) [EB/OL]. (2023-07-21) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20230721091201181.html>.
- [35] 国家食品药品监管总局. 关于印发药品生产现场检查风险评定指导原则的通知 (食药监药化监〔2014〕53号) [EB/OL]. (2014-05-13) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20140513120001350.html>.
- [36] 江苏省药品监督管理局. 沟通交流案例4-变更注射剂包材材质 [EB/OL]. (2023-02-07) [2023-09-08]. http://da.jiangsu.gov.cn/art/2023/2/7/art_84704_10743201.html.
- [37] 国家药监局药审中心. 关于发布《中药新药质量研究技术指导原则 (试行)》的通告 (2021年第3号) [EB/OL]. (2021-01-15) [2023-09-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/eda07852d89f6fa7a6da7db6577d5695>.
- [38] 国家药监局. 关于印发进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展若干措施的通知 (国药监药注〔2023〕1号) [EB/OL]. (2023-01-04) [2023-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20230103172324162.html>.