附件3：

**《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**

**一、起草背景**

中药变更研究、评估与管理是近年来业界关切的问题之一，为回应业界关切，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定/修定计划，深入生产企业了解生产实际情况，组织召开生产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。

根据国家药品监督管理局和药审中心工作要求，为配合开展《药品注册管理办法》配套文件制修订工作，中药民族药药学部于2019年9月启动了对2011年国家局颁布的《已上市中药变更研究技术指导原则（一）》的修订工作。

根据上述工作安排和要求，为合理引导申请人开展变更研究工作，加快建立完善符合中药特点的技术评价体系，药审中心起草了《已上市中药药学变更研究技术指导原则》。

**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。

在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》稿、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》基础上，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，药审中心拟定形成了《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进行讨论，再次征求业界专家意见。药审中心根据专家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）。

**三、指导思想**

本着邀请业界广泛参与、凝聚共识的原则，以国家颁布的相关法规及技术指导原则为基础，注重研究、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，并充分听取业界对中药变更的意见、建议，本着科学性、可操作性、前瞻性、包容性和先进性相结合的原则起草。

**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、变更制剂生产场地的变更项。

**六、有关情况说明**

1、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。”，本版指导原则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，并相应明确了研究验证工作内容。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。

2、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上市许可持有人对变更风险管控的主体责任，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。

3、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，而中药变更不同于化学药变更，尤其是传统中药在向现代药品生产的专业化、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、管理成果和经验基础上，凝聚行业共识，予以了明确。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。同时认为，中药变更不应该引起药用物质基础或制剂吸收、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，否则应进行变更后产品的安全性和有效性的全面评价。

4、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；有效成分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，认为对药用物质吸收、利用有明显影响，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。

感谢中药制药界在本指导原则修订过程中的积极参与和贡献！希望在征求意见过程中，有更多的企业提出意见、建议，以做好后续工作。