



药政参考

Reference for Pharmaceutical Administration

—— 及时 | 精准 | 深度 ——

2022|11.15

总第 62 期



中国药学会科技开发中心
官方网站二维码



中国药学会科技开发中心
微信公众号二维码

目 录

新政发布

关于印发“十四五”全民健康信息化规划的通知.....	1
国家药监局综合司再次公开征求《中药注册管理专门规定（征求意见稿）》意见	16
国家药监局综合司公开征求《药品网络销售禁止清单（征求意见稿）》意见	16
国家药监局综合司公开征求《关于药品注册申请实施电子申报的公告（征求意见稿）》等文件意见	17
国家药监局药审中心关于发布《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）》的通告	17
国家药监局药审中心关于发布《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉溶出曲线研究的问答》的通告	18
国家药监局药审中心关于发布《化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则》的通告	18

药物信息

国家药监局附条件批准林普利塞片上市	19
国家药监局批准盐酸托鲁地文拉法辛缓释片上市.....	19
国家药监局关于 19 批次药品不符合规定的通告.....	19
国家药监局关于医用透明质酸钠产品管理类别的公告.....	21
国家药监局关于修订间苯三酚注射剂说明书的公告	23
国家药监局关于修订甲氨蝶呤口服制剂说明书的公告.....	24
国家药监局关于修订阿仑膦酸钠制剂说明书的公告	27

附件

中药注册管理专门规定（征求意见稿）及起草说明	29
药品网络销售禁止清单（征求意见稿）	60
关于药品注册申请实施电子申报的公告（征求意见稿）	62
儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）	64
《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》溶出曲线研究的问答	85
化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则	94

(本期收录 2022 年 11 月 01 日 ~ 11 月 15 日医药政策信息)

关于印发“十四五”全民健康信息化规划的通知

重要性：★★★★

关注度：★★★★★

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委、中医药局，国家卫生健康委机关各司局、委直属和联系单位、中国老龄协会，国家中医药局、国家疾控局机关各司局、各直属单位：

为推动“十四五”期间全民健康信息化发展，国家卫生健康委、国家中医药局、国家疾控局制定了《“十四五”全民健康信息化规划》。现印发给你们，请认真贯彻执行。

“十四五”全民健康信息化规划

“十四五”时期是全民健康信息化建设创新引领卫生健康事业高质量发展的重要机遇期，也是以数字化、网络化、智能化转型推动卫生健康工作实现质量变革、效率变革、动力变革的关键窗口期。为抢抓信息革命机遇，加快全民健康信息化建设，培育行业发展新动能，为实施健康中国战略、积极应对人口老龄化战略、构建优质高效的医疗卫生服务体系提供强力支撑，根据《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要》《“十四五”国家信息化规划》《“十四五”国民健康规划》和《“十四五”推进国家政务信息化规划》等文件精神，编制本规划。

一、现状与形势

“十三五”期间，卫生健康行业大力推进健康中国、数字中国两大战略融合落地，深入实施“十三五”全民健康信息化发展规划，加快健康医疗大数据规范应用和“互联

网+医疗健康”创新发展，顺利完成各项任务，为支撑卫生健康事业高质量发展发挥了重要作用，取得了显著成效。

（一）制度规范的顶层设计基本形成。

出台《关于促进和规范健康医疗大数据应用发展的指导意见》《关于促进“互联网+医疗健康”发展的意见》，制定实施“十三五”全民健康信息化发展规划和安全规划，初步形成以信息化建设为基础、以大数据发展和“互联网+”服务为引领的“一体两翼”发展格局。印发《关于加强全民健康信息标准化体系建设的意见》，制定实施医院、基层医疗卫生机构和公共卫生信息化建设标准与规范、省统筹区域全民健康信息平台 and 医院信息平台应用功能指引、医院信息化建设应用技术指引，推进病案首页书写规范、疾病分类与代码、手术操作分类与代码、医学名词术语“四统一”，发布220多项卫生健康信息化标准，逐步实现信息化建设“书同文”“车同轨”。

（二）互联互通的平台基础逐步夯实。

国家全民健康信息平台初步建成，省统筹区域全民健康信息平台不断完善，实现各级平台联通全覆盖。建立健全全员人口信息、居民电子健康档案、电子病历和基础资源等数据库，强化医疗服务、医疗保障、药品供应等应用系统数据集成和业务协同。积极推动公立医院逐步接入区域全民健康信息平台，依托平台推动不同医疗机构之间诊疗信息互

通共享。全国建成 1700 多家互联网医院，7000 多家二级以上公立医院接入区域全民健康信息平台，260 多个城市实现区域内医疗机构就诊“一卡（码）通”，2200 多家三级医院初步实现院内互通。

（三）疫情防控的应急能力全面提升。

发挥大数据在疫情防控、监测分析、病毒溯源、物资调配等方面的重要作用，搭建跨部门数据共享平台，强化部门协同、信息联动、数据共享，支撑重点人群排查与密接人员追踪，降低社会风险。“互联网+医疗健康”发挥突破时空限制免接触优势，在保障患者就医需求、降低患者感染风险等方面发挥了重要作用，开辟了线上抗疫战场。运用大数据追踪风险人群，提高排查工作精准性、及时性，支撑做到“四早”“四清”。推进健康码政策统一和标准一致，实现核酸检测结果和新冠病毒疫苗接种信息全国共享，保障群众有序出行，高效统筹疫情防控和社会经济发展。

（四）便民服务的应用成效不断凸显。

推进业务协同体系建设，全国二级及以上医院全面推进落实“互联网+医疗健康”10 项服务 30 条措施，深化便民惠民“五个一”服务行动，全国各级医院普遍开展互联网健康咨询、分时段预约就诊、诊间结算、医保联网、检查检验结果查询、移动支付等线上服务，优化改造就医流程，看病就医“三长一短”问题得到有效缓解。全国远程医疗协作网覆盖地级市和所有国家级贫困县，实现优质医疗资源下沉基层特别是偏远农村地区，有力促进“重心下移、资源下沉”。推动政务服务事项跨地区远程办理、跨层级联动办

理、跨部门协同办理，构建便民服务“一张网”，“互联网+政务服务”效能大幅提升。

（五）网络安全的防护能力明显增强。

贯彻《网络安全法》等相关法律法规要求，印发《国家健康医疗大数据标准、安全和服务管理办法（试行）》，制定卫生健康行业关键信息基础设施认定规则。建立卫生健康行业网络信息与数据安全责任制。健全网络安全治理体系，制定网络安全事件应急预案，完成重大活动期间网络安全保障任务，全面提升网络安全防护能力。加大网络安全管理和技术培训力度，组建网络安全专家队伍和技术支撑队伍，举办卫生健康行业网络安全技能大赛，开展全行业网络安全监测，不断提高快速处置网络安全事件能力，切实提升网络安全保障水平。

总体来看，“十三五”期间我国全民健康信息化建设成效显著，但目前仍处在夯台垒基、爬坡过坎的关键时期，在基础设施、共享应用、投入保障、网络安全等方面还存在短板与弱项，特别是统筹协调机制还不健全，法规标准建设有待强化，信息化建设投入机制有待完善，专业人才较为匮乏，数据要素价值潜力尚未充分激活，“数字鸿沟”

“数据壁垒”依然存在，网络安全形势严峻复杂，数据治理能力有待进一步提升。从国际上看，全球加速迈进数字化发展快车道，特别是新冠肺炎疫情深刻冲击和挑战全球医疗卫生体系，数字技术在卫生健康领域的应用更加广泛、影响更加深刻。面对数字化变革带来的机遇与挑战，必须进一步夯实全民健康信息化新基建，培育卫生健康服务新业态，提升卫生健康行业发展新动能，构建数据要素治理新格局，努力实现全民健康信息

化建设更高质量、更有效率、更加公平、更可持续、更为安全的发展新局面。

二、总体思路

（一）指导思想

以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，深入贯彻落实党的二十大精神，紧密结合卫生健康行业应用需求和新一代信息技术发展大势，把握问题导向、需求导向和应用导向，统筹发展和安全，强化系统思维，以引领支撑卫生健康事业高质量发展为主题，促进全民健康信息服务体系化、集约化、精细化发展，进一步畅通全民健康信息“大动脉”，以数据资源为关键要素，以新一代信息技术为有力支撑，以数字化、网络化、智能化促进行业转型升级，重塑管理服务模式，实现政府决策科学化、社会治理精准化、公共服务高效化，为防范化解重大疫情和突发公共卫生风险、建设健康中国、推动卫生健康事业高质量发展提供坚强的技术支撑。

（二）基本原则

坚持统筹集约，共建共享。坚持统筹布局，深化共建共用，增强全民健康信息化发展的系统性、整体性和协调性，以构建大平台、大系统、大目录为导向，加大信息化建设统筹力度，加强信息化基础设施集约化建设，巩固政务信息系统整合成果，进一步破除数据共享壁垒，畅通数据共享通道，推进数据全生命周期管理。

坚持服务导向，业务驱动。坚持以人民为中心的发展思想，以信息赋能为关键，以优质服务为导向，以智慧决策为基础，以协同治理为手段，形成应用牵引建设、服务促进联通的发展机制，推进信息与业务深度融合，进一步降低服务成本，缩小“数字鸿沟”，

发展和推广便民惠民服务，推动工作重心下移、优质资源下沉，提升卫生健康服务均等化、普惠化、便捷化水平。

坚持开放融合，创新发展。充分发挥新一代信息技术的优势，构建基于数据驱动的生态系统，强化区域数据汇聚应用，推进跨部门、跨地域、跨层级、跨系统、跨业务的技术融合、数据融合、业务融合，创新数据供给方式，深化数据开发利用，促进行业转型升级，推动关键技术和服务模式创新，推进健康医疗数据资源和基础设施开放共享，不断提高卫生健康行业治理水平。

坚持规范有序，安全可控。树立科学的网络安全观，坚持发展与安全并重，把安全治理贯穿全民健康信息化建设管理应用全过程，划定监管底线和红线，构建权责可界定、过程可追溯、安全可审计的制度规则，切实防范化解风险，建立健全平台经济治理体系，规范资本参与和监管，促进公平和有序竞争，确保数据安全和网络安全。

（三）发展目标

到 2025 年，初步建设形成统一权威、互联互通的全民健康信息平台支撑保障体系，基本实现公立医疗卫生机构与全民健康信息平台联通全覆盖。加速推进高速泛在、云网融合、智能敏捷、集约共享、安全可控的全民健康信息化基础设施建设。依托国家电子政务外网、互联网、光纤宽带、虚拟专线和 5G 等网络建设完善卫生健康行业网。全民健康信息化统筹管理能力明显增强，全国医疗卫生机构互通共享取得标志性进展，二级以上医院基本实现院内医疗服务信息互通共享，三级医院实现核心信息全国互通共享。全员人口信息、居民电子健康档案、电子病历和

基础资源等数据库更加完善。数字健康服务成为医疗卫生服务体系的重要组成部分，每个居民拥有一份动态管理的电子健康档案和一个功能完备的电子健康码，推动每个家庭实现家庭医生签约服务，建成若干区域健康医疗大数据中心与“互联网+医疗健康”示范省，基本形成卫生健康行业机构数字化、资源网络化、服务智能化、监管一体化的全民健康信息服务体系。

三、主要任务

（一）集约建设信息化基础设施支撑体系

统筹推动全民健康信息平台建设，鼓励地方结合实际，探索多种方式，采取“国家和省两级部署，国家、省、市、县四级应用”总体框架，集约建设各级全民健康信息平台和传染病监测预警与应急指挥信息平台，全面推进医疗卫生机构信息化建设提档升级，鼓励各地因地制宜构建全民健康基础设施云，推动数字健康新型基础设施建设，全方位提升卫生健康信息化基础设施水平。

完善国家全民健康信息平台功能。完善国家卫生健康委政务云基础设施建设和国家全民健康信息平台功能，依托国家电子政务外网和互联网等网络，推动互联互通和数据共享，提升国家与省统筹区域全民健康信息平台的信息枢纽能力。建立国家级个人健康信息索引，支撑实现跨省电子病历、居民电子健康档案查询。完善全民健康信息平台应用支撑、服务注册、资源目录、门户管理等能力，开展应用评价，完善平台“建管用”评价促进机制。加强系统和资源整合，强化数据分析应用，推进数据可视化，实现数据统一标准、一次采集、整合共享、多方利用。

加强省统筹区域全民健康信息平台建设。以建立统一的云基础设施为支撑，构建省统筹区域全民健康信息平台，支撑省、市、县三级应用，推进一体化的数据采集、汇聚、治理、共享和分析应用管理。因地制宜以实体或虚拟方式建立市级、县级全民健康信息平台。以平台为载体整合业务系统，构建功能一致、融合开放、有机对接、授权分管的平台基础功能，逐步实现所有医疗卫生机构规范接入各级全民健康信息平台，纵向联通上下级全民健康信息平台，横向联通同级政府相关部门信息平台，畅通部门、区域、行业之间的数据交换。探索推动社会化健康医疗大数据向各级信息平台集聚。

构建传染病监测预警与应急指挥信息平台。以全民健康信息平台为基础，按照“整体统筹、横向整合、纵向贯通、重点突出”的原则，建立以疾控机构为支撑，以国家级传染病监测预警与应急指挥信息平台为主体，各省省统筹区域传染病监测预警与应急指挥信息平台共建、共治、共享，实现国家与省统筹区域两级平台，覆盖国家、省、市、县四级应用。融合多源数据，拓展异常健康事件、严重症候群、病原学检测、媒体舆情、社会举报等报告渠道，实现对传染病疫情和突发公共卫生事件的快速响应和高效调度处置，为防范化解重大疫情和突发公共卫生事件提供有力支撑。

全面推进医院信息化建设提档升级。将信息化作为医院基本建设的优先领域。按照《全国医院信息化建设标准与规范》《全国公共卫生信息化建设标准与规范》要求，二级及以上医院持续完善医院信息平台功能，整合医院内部信息系统。推进医院新一代数

据中心建设，实现医疗业务协同一体化、惠民医疗服务一站式、精准决策支持一门户、信息资源管理一张图、数据分析利用一平台、数据资源汇聚一个库，强化对医院精细化运行管理和全视角决策评价的技术支撑和数据保障。鼓励医院信息系统云上部署，推进医学影像数据存储、互联网服务和应用信息系统分步上云。专科医院参照相应等级综合医院要求，根据医院专科特色和发展需求开展信息化建设。

专栏一 全民健康信息新基建强化工程

1 加强全民健康信息平台基础设施建设。落实《“十四五”推进国家政务信息化规划》，拓展国家卫生健康委政务云基础设施，增强信息系统快速部署和弹性扩展能力。

2 提高全民健康信息平台业务支撑能力。发挥平台作为卫生健康政务服务的枢纽作用，支撑“互联网+医疗健康”服务，优化“互联网+政务服务”，完善“互联网+监管”。支撑医联体、医疗联盟、国家区域医疗中心等跨机构跨层级跨地域的业务应用，加强部门间信息共享。推动 IPv6、北斗等在卫生健康领域的应用。

3 提高全民健康信息平台决策支撑能力。发挥平台“健康大脑”作用，集成卫生资源、医疗服务、公共卫生、健康状况、医改监测、食品安全与营养健康等专题指标数据，通过数据的横向对比与纵向查询，提供简洁、方便的操作，加强数据可视化应用，强化决策支撑。

4 强化数据深度挖掘与分析应用。完善全员人口信息、居民电子健康档案、电子病历和基础资源等数据库。加强基础资源数据库建设，逐步实现医疗机构、医护人员、应

急救治、医疗设备、药品耗材、健康管理、产业发展和信息服务等健康医疗基础数据和公共信息资源集聚整合，实现对数据深度挖掘。

5 加快建立全国“一盘棋”的监测预警和应急处置协同新模式。以国家级传染病监测预警与应急指挥信息平台为主体，以推进全国传染病监测预警与应急指挥信息体系建设为目标，建设完善传染病监测预警与应急指挥信息平台，增强传染病疫情和突发公共卫生事件早期监测预警能力，提高疫情防控和突发公共卫生事件应急处置水平。

6 建设集医学科学数据、医学研究登记备案信息、研究成果等为一体的国家级医学研究科技资源基础信息平台及综合服务平台，推动国家医学研究登记备案信息系统与生物医学文献服务系统、生物样本库、动物模型资源库等基础研究平台实现对接。加强毕业后医学教育信息管理系统建设。

(二) 健全全民健康信息化标准体系

落实《标准化法》，坚持“统筹规划、急用先行、规范有序、协同高效”的原则，逐步形成统一权威、全面协调、管理规范、自主可控的全民健康信息化标准体系。

完善全民健康信息化应用基础标准。按照《关于加强全民健康信息标准化体系建设的意见》要求，研究制订唯一对象标识、对象注册与解析、临床医学术语、检查检验代码、药品耗材应用编码、数据交互接口、数据分析、数据质量、临床决策支持等基础标准，加快健全完善网络安全等级保护、数据安全、个人信息保护等标准体系。推动完善健康医疗大数据、“互联网+医疗健康”、医学人工智能及 5G、区块链、物联网等新一代

信息技术标准体系和统一规范的国家中医药数据标准和资源目录体系,支撑在应急救治、远程会诊、远程检查、临床辅助诊断决策、公共卫生服务、医院管理等方面应用。鼓励医疗卫生机构、科研院所、高等院校、学会协会、企业等参与团体标准和地方标准的研制工作。积极参与国际标准化组织工作,参与国际标准制订,提升标准国际影响力。

加强全民健康信息化标准应用推广。全面推进基础类、数据类、应用类、技术类、管理类、安全与隐私类等6大类全民健康信息化基础标准在卫生健康行业落地实施,推进病案首页书写规范、疾病分类与代码、手术操作分类与代码、医学名词术语“四统一”。落实全国统一的医疗机构、医护人员等基础资源及信息互联互通编码标准。加强省级区域居民电子健康档案和电子病历数据标准统筹,统一区域全民健康信息平台与医院信息平台的数据接口标准。整合医疗机构内部信息系统,使用统一的数据接口实现共享交换。加强医院、基层医疗卫生机构、公共卫生机构信息化标准建设。

深化全民健康信息化标准服务管理。建立健全国家全民健康信息化标准服务平台,完善卫生健康信息标准元数据管理功能,为标准的研制使用提供技术支撑。强化标准应用程度和建设成效评价,统筹规范有序开展标准应用情况测评,分类分层推进各级各类医疗卫生机构标准化评价,持续推动医疗健康信息互联互通标准化成熟度测评、电子病历系统应用水平分级评价和医疗卫生机构信息化标准建设“自评价”,稳步推进信息化标准评价一体化。加强标准应用成果总结宣传,推广各地标准化建设应用的创新典型案

例,提升社会各方的标准化意识和自主标准使用能力。

(三) 深化“互联网+医疗健康”服务体系

总结“互联网+医疗健康”支撑新冠肺炎疫情防控经验,将其制度化、常态化,完善“互联网+医疗健康”服务体系,进一步拓展“互联网+医疗健康”服务模式,优化资源配置,提高服务效率,降低服务成本,满足人民群众日益增长的卫生健康需求。

拓展“互联网+医疗健康”服务。进一步贯彻落实国务院办公厅《关于促进“互联网+医疗健康”发展的意见》,健全“互联网+医疗健康”服务体系。持续开展“互联网+医疗健康”“五个一”服务行动,推进10项服务30条措施落地落实,构建线上线下深度融合覆盖全生命周期的卫生健康服务模式。大力发展远程医疗,推动优质医疗资源扩容下沉和均衡布局,提高卫生健康服务均等化与可及性。推进“互联网+家庭医生签约服务”“互联网+妇幼健康”“互联网+医养服务”“互联网+托育服务”“互联网+营养健康”等,提高重点人群健康服务智能化、专业化水平。开展“互联网+护理服务”,强化与家庭医生签约、延续性护理等服务有机结合,为群众提供个性化、差异化的护理服务。开展“互联网+心理健康服务”,探索构建覆盖全人群、服务全生命周期、提供全流程管理的心理健康和精神卫生服务管理体系。探索开展“互联网+药学服务”模式,推广电子处方区域流转。

加强“互联网+政务服务”。依托各级“互联网+政务服务”平台,强化身份认证、电子印章、数据共享等基础支撑,优化政务服务

流程，推进线上线下深度融合，实现卫生健康政务服务事项应上尽上。持续深化生育登记、义诊活动备案、医疗广告审查、消毒产品卫生安全评价报告备案等政务服务跨省通办，实现企业和群众异地办事“马上办、网上办、就近办、一地办”。深入推进出生医学证明电子证照跨地区、跨部门共享，做好出生医学证明电子证照文件在线核验、共享复用工作，全面推广“出生一件事”，方便群众办事，提升政务服务效能。依托全国一体化政务服务平台，拓展电子证照应用领域和证照免提交范围，推动全国互通互认。依托国家级和省统筹区域全民健康信息平台，做好人口死亡登记数据等网络直报信息向基层回流，实现数据一次采集、多方利用。

规范服务保障与监管体系。构建以“双随机、一公开”监管和“互联网+监管”为基本手段，重点监管为补充，信用监管和在线监管为基础的新型监管机制。依托全民健康信息平台，全面汇聚卫生健康监督、食品安全监管等多层级、多领域、多渠道、多形态的监管数据和关联数据，实现行政审批、行政处罚、监测评估信息互联互通和实时共享。开展线上线下一体化医疗行为监管，确保医疗质量和医疗安全。加强对互联网平台和企业数据行为的监管，运用大数据、人工智能等新一代信息技术实施风险分析和识别，完善个人信息保护，防止数据垄断和商业滥用。

专栏二 数字化智能化升级改造工程

1 依托国家医学中心，统筹建设一批互联互通的重大疾病数据中心，建立主要疾病数据库和大数据分析系统，推进跨地区、跨机构信息系统互通共享。

2 将信息化纳入国家区域医疗中心建设范围，建立远程医疗和教育平台，加快诊疗设备智能化升级改造。支持省级区域医疗中心加强智慧医院建设，保障远程医疗需要，优化服务流程，改善就医体验。

3 加强数字医共体建设。加强县域医共体建设，鼓励依托县级医院建设开发共享的影像、心电、病理诊断、医学检验等中心，加强远程医疗和信息化设备配备，与高水平省市级医院对接，与基层医疗卫生机构联通。在开展紧密型县域医共体建设的地区，建立一体化管理运行和协同服务的信息系统，建设统一的数据库和数据交换中心，提升医共体数字化管理服务能力，实现医共体医疗、预防保健、康复、公共卫生等业务融合集成应用，在医共体内实现就诊一码通行、服务接续、一站式结算，打造数字化智能型医共体。重点支持脱贫地区、三区三州、中央苏区、易地扶贫搬迁安置地区的县级医院完善信息化基础设施配置。

(四) 完善健康医疗大数据资源要素体系

加强健康医疗大数据创新应用和行业治理，以促进数据合规开放共享应用为主线，以提升群众获得感、提高行业治理能力、培育数字经济发展新动能为目标，丰富数据供给，提高数据质量，积极构建健康医疗大数据资源要素体系，推进健康医疗大数据应用发展，充分释放数据价值。

加强健康医疗大数据创新应用与行业治理。进一步促进和规范健康医疗大数据应用发展，不断深化在行业治理、临床科研、公共卫生、智能医疗设备等领域的创新应用，积极拓展在疫情防控、监测分析、病毒溯源、

物资调配等方面的应用。采取“原始数据不出域、数据可用不可见”等方式，有序推动健康医疗大数据共享应用。建立健全健康医疗数据管理制度，培育健康医疗数据要素市场，激发数据要素价值，推动健康医疗大数据在疾病预防、健康管理、辅助决策、药物研发、医疗保险、精准医疗、营养健康等方面产业化、规模化应用。探索建立数据价值评估体系，完善数据价值评估框架，探索建立政府、高等院校、科研院所、企业等多元协同的健康医疗大数据共治共享机制。

强化数据全流程质控和数据治理。强化医疗卫生机构数据源头质控能力，建立覆盖业务全链条的数据采集、传输和汇聚体系，畅通数据汇聚渠道，推进数据模型设计、数据应用技术、数据质量全流程管理等能力建设，提高数据质量。加快推动卫生健康领域公共服务资源数字化供给和网络化服务，促进优质资源共享复用。依托国家健康医疗大数据创新应用示范中心，建设健康医疗大数据资源目录体系，制订健康医疗大数据分类、分级、分域应用规范，形成一批健康医疗公开数据集，推动积极稳妥、安全有序共享开放。

推进健康医疗大数据中心建设。总结推广国家健康医疗大数据中心试点建设经验，依托京津冀、长三角、成渝地区双城经济圈、黄河流域等重点区域，加强区域优化布局、集约建设和节能增效，加快构建全国一体化的健康医疗大数据中心协同创新体系。依托省级健康医疗大数据中心，开展区域数据中心和国家健康医疗大数据研究院建设，为健康医疗大数据应用发展提供有力支撑。推动国家健康医疗大数据中心建设，逐步完成健

康医疗大数据全国总体战略布局。及时总结、推广、组织一批试点成效好、带动效应强的健康医疗大数据示范项目，加强标杆引领示范作用，形成以点带面、点面结合的良好生态。

（五）推进数字健康融合创新发展体系

加快数字健康发展和新型基础设施建设，规范促进新一代信息技术在卫生健康领域深度应用，进一步优化要素配置和服务供给，补齐发展短板，提升服务效率，推动健康产业转型升级。

构建数字健康战略发展新格局。加强顶层设计和机制建设，推进从生产要素到创新体系，从业态结构到组织形态，从发展理念到服务模式的全方位变革突破，进一步适应数字健康发展新趋势，对接国际标准体系，更好服务和融入新发展格局。推进基础设施、法规标准、数据资源、产业发展、安全保障一体化部署，加强在前沿技术研发、数据开放共享、专业人才培养、隐私安全保护等方面前瞻性布局，健全数字健康的政策法规、伦理标准、人才队伍、数据安全等支撑体系。坚持政府主导、多方参与、联合创新、共建共享，鼓励医疗卫生机构、科研院所、企业等协同创新，加强产业链上下游资源的组织协调，共同营造数字健康良好发展生态。

重塑数字健康管理服务新模式。拓展丰富数字健康应用场景和服务空间，构建线上线下一体化服务新模式，提升公共资源供给效率，提高公共服务效用，优化服务流程，改善就医体验，提高群众看病就医的便捷度。发挥居民电子健康档案的基础性载体作用，以家庭医生签约服务为抓手，为城乡居民提供全方位、全生命周期的数字化健康管理服

务。拓展数字健康乡村、智慧健康养老、智慧营养膳食、在线医学教育、智慧中医药等服务，不断满足人民群众多层次、多样化、个性化的健康需求。

培育数字健康经济产业新业态。聚焦战略前沿推进重点领域数字健康产业发展，立足重大技术突破和重大发展需求，增强产业链关键环节竞争力，完善重点产业供应链体系，加速产品和服务迭代。发展基于数字技术的健康服务，鼓励发展区域检查检验、在线健康咨询、智能慢病管理等多元化、个性化健康服务，催生一批有特色的数字健康管理服务企业。规范发展第三方机构搭建社会化行业服务平台，完善数字健康产业链、供应链和创新链，打造创新发展的数字健康产业生态。构建数字健康科技创新体系，做大做强卫生健康软件产业，增强高性能医疗器械生产装备、医用材料的自主可控能力和国际竞争力，努力将数字健康产业打造成新的经济增长点。

提升数字健康行业治理新水平。深入开展数字健康政策、数据综合治理等领域的研究，构建部门协同、资源优化、防治结合、平战一体的运行机制，以服务管理、效率提升、功能完善为导向，感知社会态势、畅通信息渠道、辅助科学决策，提升治理能力的现代化水平。推进政务管理服务电子化、自动化、无纸化，破除体制障碍，打破信息壁垒，逐步实现电子健康码、医保结算码、金融支付码等多码融合、业务通办，解决人民群众办事难、办事慢、办事繁问题。建立全方位、多层次、立体化监管体系，逐步实现医疗就诊记录、费用清单、电子处方、电子

病历、医疗费用结算记录等有效监管，不断提升数字健康服务能力和监管水平。

专栏三 新一代信息技术应用促进工程

1 促进医学人工智能应用试点。开展医学人工智能社会治理实验和国家智能社会治理实验特色基地建设，促进医学影像辅助诊断、数字病理辅助诊断、电生理信号辅助诊断、临床辅助决策支持、医院智能管理、公共卫生服务等应用。

2 开展 5G+医疗健康应用试点。围绕急诊救治、远程诊断、远程手术、远程重症监护、中医诊疗、医院管理、智能疾控、健康管理等重点方向，促进 5G 在卫生健康行业的重点应用创新。

3 开展“区块链+卫生健康”应用试点。鼓励应用区块链技术加强身份标识管理、卫生健康数据存证、居民电子健康档案共享查阅、药械流通信息追溯、公共卫生事件数据汇聚分析、专病科研数据共享等内容，丰富区块链的应用场景。

4 推进医疗物联网应用试点。发挥物联网泛在连接、低能耗、智能感知的技术优势，围绕智慧病房、远程会诊、重大疫情防控救治等需求，优化远程医疗通信网络基础设施，重点推进智能个人定位、个人可穿戴健康智能监测、具备医疗诊断级性能的生命体征感知等终端设备应用。

5 开展医疗健康机器人应用试点。推进面向卫生健康行业的服务机器人和特种机器人的研制及应用，主要包括手术、护理、检查、康复、咨询、配送等医疗康复机器人及检验采样、消毒清洁、室内配送、辅助巡诊查房、重症护理辅助操作等卫生防疫机器人。

(六) 拓展基层信息化保障服务体系

坚持以基层为重点，加快补齐基层医疗信息化短板，融通汇聚县域内数据，强化数据分析运用，推动基层卫生健康信息化综合治理能力显著提升。

强化基层信息化便民服务。规范居民电子健康档案首页，推进居民电子健康档案信息安全有序向个人开放，经授权开展医疗卫生服务查询和健康咨询，探索向居民提供健康画像，推进居民电子健康档案应用。建立个人健康管理便民惠民服务门户，开设线上线下一体化慢病门诊，提供就诊全流程服务，加强诊后跟踪随访、双向转诊等服务。聚焦重点人群，提供线上随访、复检预约等数字化服务。为基层医疗卫生机构配备智能化设备终端及可穿戴设备，自动采集健康数据信息，减少手工填报和纸质报表，推动基层报表通过信息系统直接抓取自动生成，逐步实现基层数据采集只录一次，提供数字化签约、在线续方等线上健康管理，切实为基层减负。通过手机等移动终端，开展健康教育，提高居民健康素养，加强医患在线交流，密切医患关系。

强化基层信息化基础设施建设保障。依托省统筹区域全民健康信息平台，以实体或虚拟方式搭建县域基本医疗卫生健康数据中心，加快基层卫生健康信息化基础设施建设和紧密型县域医共体信息系统提档升级，推动基层数据上云。基于县域基本医疗卫生健康数据中心，以居民电子健康档案为载体，围绕居民服务需求和家庭医生签约服务场景，搭建区域数字家医服务平台。支撑整合式医疗的基层医疗卫生信息系统，加强基层医学智能辅助诊断系统在基层的推广应用，整合基本医疗、基本公共卫生、家庭医生签约、

运营管理、报表统计分析及中医馆健康信息平台，逐步实现不同层级之间的数据互通共享。推广智能化健康管理设施，方便边远地区、卫生资源薄弱地区的患者就近自助就诊取药。

强化基层综合服务监管体系建设。建立一体化综合服务监管体系，开展分级应用，动态掌握基层医疗卫生机构、人员、服务、运行等基本情况，实现基层医疗行为、医疗质量和经费使用等动态监管及药械全过程追溯管理。实施基层卫生健康发展综合绩效评价，推动机构绩效考核自动化、日常化。开展区域健康数据监测、患者疾病谱与就诊流向分析，提升基层卫生治理能力和科学决策水平。在省级统筹下将国家基层卫生健康综合管理平台与县域基本医疗卫生健康数据中心对接联通，建立网络直报信息系统的共享回流机制。

专栏四 基层信息化能力提升工程

1 促进基层综合服务监管数字化。落实《全国基层医疗卫生机构信息化建设标准与规范（试行）》，推进基层医疗卫生机构信息系统、公共卫生管理系统、人口信息系统等业务协同，实现卫生健康信息一体化管理和医疗卫生机构间数据互通共享。

2 推广智慧家医平台建设。利用区域数字家医服务平台，融合签约服务管理、健康管理、诊疗服务、满意度评价、绩效考核等功能，构建家庭医生和签约居民的数字化联系路径，形成以家庭医生和签约居民为双核心的智能化签约服务新模式。

3 推进远程医疗进乡村。建设完善基层远程医疗服务网络，推进基层远程医疗门诊、

健康随访、健康监测、会诊、查房等服务，推动优质医疗资源向乡村及偏远地区延伸。

(七) 强化卫生健康统计调查分析应用体系

坚持依法统计、应用导向、质量优先、创新发展，健全卫生健康统计调查体系，强化信息化在提升统计数据质量、推进统计数据共享应用、发挥统计监督职能等方面的作用，为卫生健康事业高质量发展提供统计决策支撑。

持续完善统计调查体系。推动统计工作以治病为中心转向以健康为中心，统计领域从医疗卫生扩展至健康服务，逐步构建涵盖卫生健康资源、医疗健康服务、公共卫生安全、居民健康水平、健康影响因素、行业综合治理、健康产业发展等全人群全生命周期的卫生健康统计调查体系，建立贯穿预防、治疗、康复、健康管理等环节的居民健康统计信息闭环。依托全民健康信息平台及国家卫生健康统计网络直报系统，统筹相关数据资源，开展“一老一小”、健康预期寿命测算等常态化统计分析应用。依法制（修）订统计调查制度，规范实施国家卫生健康统计调查制度、国家中医药综合统计制度，建立健全动态调整的健康中国行动监测评估指标体系，推动落实健康中国行动监测评估和考核工作，加强生育和人口形势监测研判，加快建立健康服务业和健康产业核算机制，完善全国卫生服务统计调查及居民卫生服务监测、全民健康信息化统计调查与应用评价。

加强统计数据质量控制。认真贯彻落实《统计法》《标准化法》等法律法规及配套规范要求，完善统计数据标准制度，规范统计数据形成机制，推进卫生健康统计工作数

字化转型，推动统计数据采集方式转变，增加从业务系统中直接获取统计数据的比重，提高数据准确性、时效性。建立健全科学规范、权责明晰的卫生健康统计数据质量评估和反馈机制，运用新一代信息技术，创新统计数据质量控制方式，整合统计数据资源，加强分析应用，定期开展统计数据质量评估，推动统计数据全流程质量控制。

强化统计数据共享应用。依托全民健康信息平台，加快整合业务重叠、分散独立的信息系统，整合各相关部门统计调查数据，最大限度发挥统计数据分析价值。建立完善卫生健康统计信息发布机制，通过相关渠道向机构和社会公众开通查询功能，及时高效发布统计信息。制定统计信息共享管理服务规范，建立健全统计信息资源目录和共享机制，积极推动统计信息共享、交换和应用研究。推进统计数据安全有序开放，探索建立与高水平医疗卫生机构及高等院校、科研院所、企业等社会第三方智库的合作机制，围绕重点难点问题，开展统计调查大数据融合应用，发挥行为分析、态势感知、预测预报、政策评价与模拟等方面辅助决策作用。

全面提升统计监督效能。加快构建系统完整、协同高效、约束有力的卫生健康统计监督体系。督导各级卫生健康行政部门严格执行统计调查制度，充分发挥信息化在统计监督中的作用，依法依规开展统计调查。稳定统计调查队伍，增强卫生健康统计归口管理部门及统计技术支撑机构的专业力量，为依法开展统计调查工作提供基础条件保障。

(八) 夯实网络与数据安全保障体系

坚持发展与安全并重，完善网络安全和数据安全制度，围绕网络与数据安全全链条、

全要素、全周期加强教育培训和宣贯，加大网络安全投入，切实防范化解风险，提高安全防护能力，不断完善网络安全和数据安全综合防范体系。

全面落实网络安全和数据安全相关法规标准。贯彻落实《网络安全法》《数据安全法》《个人信息保护法》《密码法》《关键信息基础设施安全保护条例》及配套标准规范要求，履行好法律赋予的网络安全、数据安全监管权和行政执法权。在严格落实网络安全等级保护制度及商用密码应用等基础安全保障制度的基础上，以关键信息基础设施安全为重点，落实数据出境安全管理制度，加强医疗设备相关网络和数据安全监管，全面落实网络安全管理要求。研究制定卫生健康信息管理办法和相应的标准规范，对合理使用数据提供合规指南，对违规行为及时予以纠正。

完善网络安全和数据安全责任体系和管理制度。落实党委（党组）网络安全和数据安全责任制，压实主体责任，落实网络安全审查办法，强化绩效考核和评价机制。加强技术支撑机构建设，完善行业网络安全和数据安全监测、检查和通报机制，增强网络安全和数据安全应急响应能力，完善人防、物防、技防、制防、时防相关制度和措施，全面提升网络安全和数据安全管理能力。探索信息技术应用创新试点示范，提升供应链安全管理能力。

构建卫生健康行业网络可信体系。建设一批医疗卫生机构商用密码应用示范，全面推广商用密码应用，完善卫生健康行业商用密码应用体系。建设各类医疗卫生机构、人员和患者可信数字身份管理系统，实现医患

可信身份电子认证和电子签名，保证访问、处理数据的用户身份真实，确保网络行为可管、可控、可溯源。完善卫生健康行业电子认证服务体系，实现电子认证服务跨区域互信互认。

专栏五 关键信息基础设施安全保护工程

1 建设关键信息基础设施监测预警和威胁分析平台。完善行业资产库及相关知识库，建设安全态势感知平台，结合威胁信息分析研判机制，支持威胁信息、漏洞信息与资产信息的快速匹配，提升监测预警与快速处置能力。

2 制定数据分类分级指南，确定核心数据、重要数据和一般数据目录，提出相应保护的管理要求和技术措施，提升数据安全和个人信息保护能力。

3 建立关键信息基础设施首席网络安全官、专职安全管理员、关键岗位人员分类培训体系，加强实战，持证上岗。

四、优先行动

遵循全民健康信息化发展规律，坚持整体推进与重点突破相结合，在不断夯实信息化基础设施建设，持续推进“互联网+医疗健康”便民服务与健康医疗大数据应用发展的基础上，通过优先开展一批行动，着力在信息互通共享、健康中国建设、重点人群智能服务等方面取得突破性进展，推动全民健康信息化向数字健康跃升，增强人民群众获得感、幸福感和安全感。

（一）互通共享三年攻坚行动

以普及应用居民电子健康码为抓手，建立居民以身份证号码为主、其他证件号码为补充的唯一主索引，推动“一码通用”。依

托区域全民健康信息平台，推动检查检验结果互通共享。基于省统筹区域全民健康信息平台，推进省级影像云存储基础设施建设，实现检查检验数据智能、高效、融合、经济的存储和传输。国家和省级建设电子病历、居民电子健康档案索引库，地市级及县级建成与区域全民健康信息平台相衔接的全量电子病历、居民电子健康档案信息库，依托国家全民健康信息平台，在保障网络安全和保护个人信息的前提下，推进电子病历、居民电子健康档案跨省查询。通过移动端应用，各省实现向本人提供电子病历、居民电子健康档案实时查询服务。

(二) 健康中国建设（行动）支撑行动

健全健康中国行动统计调查制度，进一步构建全面覆盖健康中国建设、健康中国行动主要指标的健康中国监测评估指标体系。以数字赋能为抓手，推进健康中国建设（行动）监测评估、考核信息系统与全国爱国卫生资源管理系统的建设，逐步实现数据跨部门、跨层级共建共享，增强数据时效性。完善健康中国监测考核和决策分析体系，开展动态监测和定期评估，探索建立健康中国行动综合指数和分类指数，及时掌握健康中国建设（行动）实施进度和成效，提升健康中国行动实施效果的精准性和有效性。推动“互联网+精准健康科普”，探索建立健康科普数据平台，满足全生命周期不同人群对不同健康科普的需求。鼓励各地依托现有资源，运用新媒体，推进全民健康生活方式行动，强化家庭和高危个体健康生活方式指导和干预。

(三) 智慧医院建设示范行动

按照《全国医院信息化建设标准与规范》要求，加强医院信息化标准化规范化建设。

基于医院信息平台整合医院内部信息系统，构建线上线下一体化服务，提升患者就医满意度。推进医疗数据统一管理，加快临床诊疗无纸化进程。鼓励应用临床诊疗辅助决策系统优化医疗服务场景。优化门急诊就医流程，推进院前与院内急救无缝衔接。支持各地探索建立统一的“互联网+医疗健康”服务入口。推动提升中医医院智慧化水平，鼓励智慧中药房建设，提高中医药数字便民服务能力。鼓励医疗机构积极拓展智慧管理创新应用，提升医院运营管理效率，支持医疗、服务、管理、科研一体化监管。

(四) 重点人群智能服务行动

以社区与家庭为基础，搭建医养康养信息化服务平台，积极构建医防融合体系，强化数字医养康养服务应用。依托全民健康信息平台，优化妇幼健康信息系统、人口统筹管理业务应用系统，建设全国托育服务信息管理系统，完善全国老龄健康信息管理系统，推进数据统一接入，实现业务协同、数据共享和统一监管，不断推进云上妇幼、智慧养老与智慧托育服务，建设可视化风险地图，强化重点人群和场所监测。完善全国一体化职业健康信息管理平台，推进职业健康信息化建设应用，实现职业健康信息的横向联通、上下联动和动态管理，提高职业病危害风险监测预警与智能决策的支撑能力。

(五) 药品供应保障智慧监测应对行动

实施国家药品供应保障与使用评价能力提升工程，健全国家药品供应保障综合管理平台功能，完善药品使用监测、临床综合评价和短缺药品预警信息化支撑体系。建设国家和省两级药品使用监测系统，构建国家、省、市、县四级药品使用监测网络，加强医

疗机构药品智能化监测及数据采集能力，推动实现全国二三级公立医院全覆盖和 80% 基层公立医疗卫生机构基本覆盖的总体目标。优化短缺药品多源信息采集和供应业务协同应用系统建设，有效提升监测预警、分析研判、应对处置的综合能力，不断健全短缺药品保供稳价长效机制。以基本药物、急（抢）救药和儿童、老年人、罕见病患者等重点人群用药为重点，健全药品供求大数据监测系统，不断健全药品供应保障制度体系。建设药物政策辅助决策系统，实现药品应用编码（YPID）标准的全面推广应用和多码联动，提升药政治理数字化水平。

（六）数字公卫能力提升行动

统筹推进与相关部门信息系统联通，提高监测预警、实时分析、集中研判和辅助决策的能力。建立集中统一高效的应急指挥辅助决策体系，提升疫情应急处置能力和精准防控水平。加强公共卫生信息系统与各级全民健康信息平台及各级医院、基层医疗卫生机构等业务信息系统的高效对接与数据共享，完善传染病疫情和突发公共卫生事件监测相关标准，提高医防信息融合水平。运用数字技术建设“智慧食安”，实现风险动态可视化，支撑风险预警、趋势研判和科学决策，全面提升食品安全监管和服务能力。依据全国食品污染和食源性疾病时空分布及变化规律，绘制主要污染物和食源性疾病风险地图，强化监测和风险预警能力，加强食品安全信息惠民服务。加强健康码标准规范使用，强化赋码和转码规则规范实施，推进互通互认、一码通行。以数字化转型打造“数智卫监”，实现风险可预警、数据可分析、监管可联动，

提升事中事后监管规范化、精准化和智能化水平。

（七）“互联网+中医药健康服务”行动

统筹建设国家和省级中医药数据中心，加强全民健康保障信息化工程中医药业务平台应用与完善，强化与全民健康信息平台互联互通。优化升级中医馆健康信息平台，扩大联通范围，推进与基层医疗卫生机构信息系统集成应用。深化数字中医药体系。鼓励地方加强中医医院信息化建设，加快信息基础设施提档升级，推动构建以中医电子病历、电子处方等为重点的基础数据库，推动一体化共享、一站式结算等数字化便民服务，鼓励医疗机构研发应用名老中医传承、智能辅助诊疗系统等具有中医药特色的信息系统。

（八）数据安全能力提升行动

落实数据安全法规制度和标准，严格核心数据管控，加强重要数据保护，规范一般数据管理。加强重要数据和个人信息出境安全评估、监测和检查，及时发现安全隐患，防止数据违规出境。建设数据安全态势感知平台，丰富技术检查监测手段，组建行业专门技术支撑机构，落实风险评估、监测预警和应急处置等制度，提升网络安全和数据安全保护能力。开展行业网络安全比武竞赛、攻防演练，提升行业实战对抗能力，加强行业网络安全人才培养。推动分布式存储、多方安全计算等关键技术研发和应用，运用人工智能、区块链等新一代信息技术进行数据安全防护。做好个人信息安全保护，重点保护大规模个人信息和敏感个人信息。加强知识普及和法规宣贯，组织教育培训，提高全行业人员网络安全和个人信息保护的意识和能力。

五、组织实施

（一）加强组织领导，强化统筹协调

坚持党对网络安全和信息化工作的集中统一领导，把信息化发展摆到工作全局更加突出的位置，发挥网络安全和信息化工作领导小组决策和统筹协调作用，坚持“一把手”亲自抓、负总责，将其纳入重点工作计划和列入各部门年度考核指标，形成“一盘棋”工作格局，构建数据资源一体化统筹管理体系，协调推进各项重大任务、重点工程和优先行动。

（二）完善规章制度，健全政策体系

统筹全民健康信息化制度建设，制定与发展相匹配的医学伦理、数据确权、数据交易、网络安全等规章制度，健全全民健康信息化建设发展的政策体系，完善适应卫生健康信息化行业特点的技术创新、知识产权、数据共享、安全保障等标准规范。强化执法监督与能力建设。各地要健全投入保障机制，切实推动全民健康信息化建设可持续发展。

（三）加强队伍建设，强化人才支撑

注重拓宽人才培养渠道，充分发挥高等院校、科研院所特别是国家健康医疗大数据研究院等机构在全民健康信息化工作中的智力支撑作用，加快建立适应行业特点的新一代信息技术创新应用人才队伍培养体系。研究制定卫生健康信息化人员配备标准，突出加强数据分析、网络安全等技术人员配备。完善人才使用培训机制，针对不同层次信息化人员的岗位需求制定系列培训计划。完善

专家决策咨询机制，发挥专家在前瞻性研究、信息化规划、重大项目论证、新技术应用等领域的智力支撑。鼓励各地探索建立首席信息官制度。加强对生物医学工程、医学信息技术等新专业和交叉型人才建设，营造促进实用型人才与复合型人才协调发展的政策环境，为推动全民健康信息化高质量发展提供有力支撑。

（四）严格监督评估，强化任务落实

支持将医院信息化互联互通情况纳入医院绩效考核、医院等级评审等工作中，将全民健康信息化建设发展情况纳入卫生健康部门的考评范围，与经费拨付、设备配置、绩效评价和人员考核相结合。要加强调查研究，督促指导信息化工程与重点任务的实施，分析研判风险，及时解决重点领域与关键环节存在的问题，适时发布年度发展报告，切实抓好规划落地落实。

（五）深化国际交流，实现共赢发展

坚持安全发展、协同共进的原则，参与全球数字健康国际合作，加强与多双边平台机制的对接，深化与国际组织、产业联盟和科研机构的交流合作，推广数字健康相关技术、产品、标准、服务、规则和共识，注重对国际卫生健康信息化应用标准的跟踪、评估和转化，推动我国自主技术与全球同步发展，探索国际健康医疗发展合作新模式，不断提升我国全民健康信息化应用水平、产业核心竞争力和国际影响力。

国家药监局综合司再次公开征求《中药注册管理专门规定（征求意见稿）》意见

重要性：★★★★

关注度：★★★★★

为贯彻落实《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》，遵循中医药发展规律，突出中药特色，国家药监局组织起草了《中药注册管理专门规定（征求意见稿）》，曾于2020年4月29日公开征求意见。随着中药审评审批机制改革工作不断深入，国家药监局在前期工作基础上，进一步组织研究、调研、论证、全面修订完善，现再次向社会公开征求意见。

公开征求意见时间为2022年11月11日—11月25日。有关意见可反馈至

zhongyaominzuyaochu@nmpa.gov.cn，请在电子邮件主题注明“中药注册管理专门规定有关意见反馈”。

附件：1. [中药注册管理专门规定（征求意见稿）](#)（见附件）

2. [起草说明](#)（见附件）

3. [意见反馈表](#)（略）

国家药监局综合司

2022年11月11日

国家药监局综合司公开征求《药品网络销售禁止清单（征求意见稿）》意见

重要性：★★★★

关注度：★★★★★

为进一步完善药品网络销售监管有关政策，明确药品网络销售范围，国家药监局组织起草了《药品网络销售禁止清单（征求意见稿）》（附件1），现公开征求意见。

请填写意见反馈表（附件2），于2022年11月10日前反馈至电子邮箱：

ypjgs@nmpa.gov.cn，邮件主题请注明“药品网络销售禁止清单意见反馈”。

附件：1. [药品网络销售禁止清单（征求意见稿）](#)（见附件）

2. [反馈意见表](#)（略）

国家药监局综合司

2022年11月2日

国家药监局综合司公开征求《关于药品注册申请实施电子申报的公告（征求意见稿）》等文件意见

重要性：★★★

关注度：★★★

为落实“放管服”改革要求，进一步优化营商环境，减轻企业负担，推进药品注册申请电子申报工作，国家药监局组织起草了《关于药品注册申请实施电子申报的公告（征求意见稿）》以及《关于药品注册申请电子申报有关要求的通知（征求意见稿）》《申报资料电子光盘技术要求（征求意见稿）》《药品注册申请电子文档结构（征求意见稿）》和《承诺书（征求意见稿）》（见附件），现向社会公开征求意见。

请于2022年11月20日前将有关意见反馈至我局。

联系电话：010-85242409

电子邮箱：zhongwch@cde.org.cn

附件：1. [关于药品注册申请实施电子申报的公告（征求意见稿）](#)（见附件）

2. [关于药品注册申请电子申报有关要求的通知（征求意见稿）](#)（略）

3. [申报资料电子光盘技术要求（征求意见稿）](#)（略）

4. [药品注册申请电子文档结构（征求意见稿）](#)（略）

5. [承诺书（征求意见稿）](#)（略）

6. [反馈意见表](#)（略）

国家药监局综合司

2022年11月4日

国家药监局药审中心关于发布《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）》的通告

重要性：★★★

关注度：★★★

为进一步鼓励儿童用药研发生产，满足儿童用药需求，保障儿童用药安全，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）

要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

附件：[儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）](#)（见附件）

国家药监局药审中心

2022年10月28日

国家药监局药审中心关于发布《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉溶出曲线研究的问答》的通告

重要性：★★★

关注度：★★★

为规范和指导已上市化学药品药学变更时的溶出曲线研究,提供可参考的技术标准,在国家药品监督管理局的部署下,药审中心组织制定了《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉溶出曲线研究的问答》(见附件)。

根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药

管〔2020〕9号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自发布之日起施行。

附件: [《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》溶出曲线研究的问答](#) (见附件)

国家药监局药审中心

2022年11月7日

国家药监局药审中心关于发布《化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则》的通告

重要性：★★★

关注度：★★★

为了规范和指导化学仿制药口服调释制剂的药学研发,在国家药品监督管理局的部署下,药审中心组织制定了《化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则》(见附件)。

根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药

管〔2020〕9号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自发布之日起施行。

附件: [化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则](#) (见附件)

国家药监局药审中心

2022年11月7日

药物信息

国家药监局附条件批准林普利塞片上市

近日，国家药品监督管理局通过优先审评审批程序附条件批准上海瓊黎药业有限公司申报的 1 类创新药林普利塞片（商品名：因他瑞）上市。该药为我国自主研发并拥有自主知识产权的创新药，适用于既往接受过至少两种系统性治疗的复发或难治滤泡性淋巴瘤成人患者。

林普利塞为磷脂酰肌醇-3-激酶的 δ 亚型 (PI3K δ) 选择性抑制剂。林普利塞片可抑制 PI3K δ 蛋白的表达，降低 AKT 蛋白磷酸化水平，从而诱导细胞凋亡以及抑制恶性 B 细胞和原发肿瘤细胞的增殖。该药品的上市为经现有治疗手段治疗后复发难治的滤泡淋巴瘤成人患者提供了治疗选择。

国家药监局批准盐酸托鲁地文拉法辛缓释片上市

近日，国家药品监督管理局批准山东绿叶制药有限公司申报的 1 类创新药盐酸托鲁地文拉法辛缓释片（商品名：若欣林）上市。该药为我国自主研发并拥有自主知识产权的创新药，适用于抑郁症的治疗。

盐酸托鲁地文拉法辛的抗抑郁作用可能与通过抑制 5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 的再摄取而增强中枢神经系统的 5-HT、NE 效应有关。该药品的上市为抑郁症患者提供了更多的治疗选择。

国家药监局关于 19 批次药品不符合规定的通告

经辽宁省药品检验检测院等 3 家药品检验机构检验，标示为洛阳顺势药业有限公司等 12 家企业生产的接骨七厘丸等 19 批次药品不符合规定。现将相关情况通告如下：

一、经辽宁省药品检验检测院检验，标示为海南葫芦娃药业集团股份有限公司生产的 1 批次维 U 颠茄铝胶囊 II 不符合规定，不符合规定项目为含量测定。

经辽宁省药品检验检测院检验，标示为洛阳顺势药业有限公司生产的 8 批次接骨七厘丸不符合规定，不符合规定项目为重金属及有害元素。

经深圳市药品检验研究院检验，标示为江苏至善堂药业有限公司、和治佳凯药业股份有限公司、湖北民泰药业有限责任公司、武汉仲诚富坤中药饮片有限公司、北海能信中药有限责任公司、四川沱江源药业有限公司、云南东融滇西中药材物流经营有限公司中药饮片分公司生产的 7 批次金银花不符合规定，不符合规定项目包括含量测定、性状、重金属及有害元素。

经安徽省食品药品检验研究院检验，标示为安庆华氏中药饮片有限公司、湖北大顶山制药有限公司、湖南春可回中药饮片有限公司生产的 3 批次桃仁 (1234.jpg 桃仁) 不符合规定，不符合规定项目包括性状、鞣基值、含量测定和水分。

二、对上述不符合规定药品，药品监督管理部门已要求相关企业和单位采取暂停销售使用、召回等风险控制措施，对不符合规定原因开展调查并切实进行整改。

三、国家药品监督管理局要求相关省级药品监督管理部门依据《中华人民共和国药

品管理法》，组织对上述企业和单位存在的涉嫌违法行为立案调查，并按规定公开查处结果。

附件：1.19 批次不符合规定药品名单
2.不符合规定项目的小知识

国家药监局

2022 年 11 月 11 日

相关链接：

19 批次不符合规定药品名单^{1,2}

品种名称 ¹	标示生产企业 ¹	批号 ¹	规格 ¹	抽样环节 ¹	检品来源 ¹	检验依据 ¹	检验结论 ¹	不符合规定项目	检验机构 ¹
维生素 U 注射液	海南华生药业集团有限公司	211101	每粒含维生素 U (维生素 U 核黄素复盐) 50mg，辅料规格 10mg	经营	依康四川医药(河南)有限公司	国家药品监督管理局 YBH29132-005 ²	不符合规定 ²	【含量测定】(酚羟基物)	
				经营	广西大药医药有限责任公司				
接骨七厘丸	洛阳顺势药业有限公司	20211004	每袋装 1.5g	经营	四川智尚医药有限公司	国家药品监督管理局 YB2027120-08-2015 ²	不符合规定 ²	【检查】(重金属及有害元素)	辽宁省药品检验研究院 ²
		20211101		经营	英特明列(宁波)医药有限公司				
		20211102		经营	重庆医药集团(甘肃)有限公司				
		20211104		经营	内蒙古新康医药有限公司				
		20211105		经营	国药控股安徽医药有限公司				
		20211106		经营	广西柳州医药股份有限公司				
		20211201		经营	云南公海药业有限公司				

品种名称 ¹	标示生产企业 ¹	批号 ¹	规格 ¹	抽样环节 ¹	检品来源 ¹	检验依据 ¹	检验结论 ¹	不符合规定项目	检验机构 ¹
金银花	湖北大顶山制药有限公司	20211202		经营	浙江华通医药集团有限公司	《中华人民共和国药典》2020 年版一部 ²	不符合规定 ²	【性状】(含量测定) (木犀草素)	深圳市药品检验研究院 ²
		20211203		经营	河北仁利医药有限公司				
		20211203		经营	昂药集团医药有限公司				
		20211203		经营	四川省绵阳市医药有限责任公司				
		20210601		经营	广西天康药业有限责任公司				
		21080301		生产	江苏至善堂药业有限公司				
		210901		生产	和治佳凯药业股份有限公司				
20211020	经营	云南东融药业有限公司							
200401	生产	湖北民泰药业有限责任公司							
20201103	使用	武汉市江夏区中医医院							
201201	经营	贵州华圣医药工业有限公司							

品种名称 ¹	标示生产企业 ¹	批号 ¹	规格 ¹	抽样环节 ¹	检品来源 ¹	检验依据 ¹	检验结论 ¹	不符合规定项目	检验机构 ¹
桃仁	安庆华氏中药饮片有限公司	21040201		生产	安庆华氏中药饮片有限公司	《中华人民共和国药典》2020 年版一部 ²	不符合规定 ²	【性状】(鞣基值) (含量测定) (水分)	安徽省药品检验研究院
桃仁	湖北大顶山制药有限公司	20210201		经营	湖北普润强活医药有限公司				
桃仁	湖南春可回中药饮片有限公司	210801		使用	湘西土家族苗族自治州中医医院				

国家药监局关于医用透明质酸钠产品管理类别的公告

为加强医用透明质酸钠（玻璃酸钠）产品的监督管理,进一步规范相关产品注册(备案),保证公众用药用械安全有效,根据《药品管理法》《医疗器械监督管理条例》相关规定,现就该产品管理有关事宜公告如下:

一、根据不同预期用途(适应症)、工作原理等,医用透明质酸钠(玻璃酸钠)产品按照以下情形分别管理:

(一)用于治疗关节炎、干眼症等的产品,按照药品管理。

(二)符合以下情形,且不含发挥药理学、代谢学或免疫学作用的药物成分时,按照医疗器械管理,其管理类别不得低于第二类。

1.作为接触镜护理产品应用时,按照第三类医疗器械管理。

2.作为可吸收外科防粘连材料应用时,按照第三类医疗器械管理。

3.作为眼用粘弹剂应用时,按照第三类医疗器械管理。

4.作为注射填充增加组织容积产品应用时,按照第三类医疗器械管理。

5.作为注射到真皮层,主要通过所含透明质酸钠的保湿、补水等作用,改善皮肤状态应用时,按照第三类医疗器械管理。

6.用于修复膀胱上皮氨基葡萄糖保护层应用时,按照第三类医疗器械管理。

7.作为医用敷料应用时,若产品可部分或者全部被人体吸收,或者用于慢性创面,

按照第三类医疗器械管理;若产品不可被人体吸收且用于非慢性创面,按照第二类医疗器械管理。

8.作为辅助改善皮肤病理性疤痕,辅助预防皮肤病理性疤痕形成的疤痕修复敷料应用时,按照第二类医疗器械管理。

9.作为口腔溃疡、口腔组织创面愈合治疗辅助材料应用时,按照第二类医疗器械管理。

10.作为体腔器械(不含避孕套)导入润滑剂应用时,按照第二类医疗器械管理。

11.含有透明质酸钠润滑剂的避孕套,按照第二类医疗器械管理。

(三)对于含有透明质酸钠(玻璃酸钠)的药械组合产品,应当根据产品首要作用方式判定为以药品作用为主或者以医疗器械作用为主的药械组合产品。不提倡药械组合产品添加抗菌成分。

对含有抗菌成分的医用敷料产品、含有药物的整形用注射填充物等按下述原则判定:

1.含有抗菌成分的医用敷料产品,应当提供非临床药效学研究和/或临床研究证实产品是否具有抗菌治疗作用。用于判定产品是否具有抗菌治疗作用的非临床药效学研究和/或临床研究及评判标准可参考药品研发相关的非临床和临床技术指导原则。(1)如果非临床药效学研究和/或临床研究证实产品具有明确的抗菌治疗作用,其中,主要通过抗菌治疗作用实现其预期用途的产品判定

为以药品为主的药械组合产品；主要通过创面物理覆盖、渗液吸收等作用实现其预期用途的产品判定为以医疗器械为主的药械组合产品。（2）如果非临床药效学研究和/或临床研究未显示产品具有抗菌治疗作用，则产品按照医疗器械管理。

2.含有局麻药等药物（如盐酸利多卡因、氨基酸、维生素）、主要通过填充增加组织容积的整形用注射填充物，判定为以医疗器械为主的药械组合产品。

3.含有局麻药等药物（如盐酸利多卡因、氨基酸、维生素等）、主要通过所含透明质酸钠的保湿、补水等作用，改善皮肤状态的医疗美容用注射材料，判定为以医疗器械为主的药械组合产品。

4.含有药物的体腔器械（不含避孕套）导入润滑剂，判定为以医疗器械为主的药械组合产品。

二、以涂擦、喷洒或者其他类似方法，施用于皮肤、毛发、指甲、口唇等人体表面，以清洁、保护、修饰、美化为目的的产品，不按照药品或者医疗器械管理。

用于缓解阴道干燥的产品（不包括用于阴道创面护理的产品），不按照药品或者医疗器械管理。

仅用于破损皮肤、创面消毒的含消毒剂成分的洗液、消毒液、消毒棉片等，不按照药品或者医疗器械管理。

三、经修饰的透明质酸钠（玻璃酸钠）经验证后如相关物理、化学、生物特性与透

明质酸钠一致，管理属性和管理类别可参照本公告执行。

四、自公告发布之日起，按照上述管理类别受理医用透明质酸钠（玻璃酸钠）产品的注册申请。

五、已经按照药品或医疗器械受理的注册申请，正在审评、审批的品种，继续按照药品或医疗器械进行审评、审批，符合要求的，核发药品批准文号或医疗器械注册证书。其中，需要改变管理属性或类别的，限定其批准文号或注册证书的有效期限截止日期为2024年12月31日。

六、已获得药品批准文号或医疗器械注册证的产品，需要改变管理属性、管理类别的，原药品批准文号或医疗器械注册证在证书有效期内继续有效；所涉及企业应当按照相应管理属性和类别的有关要求积极开展转换工作，在2024年12月31日之前完成转换。开展转换工作期间原药品批准文号或医疗器械注册证到期的，在产品安全有效且上市后未发生严重不良事件或质量事故的前提下，企业可按原管理属性和类别向原审批部门提出延期申请，予以延期的，原药品批准文号或医疗器械注册证有效期不得超过2024年12月31日。

七、已按第一类医疗器械备案的冷敷凝胶、光子冷凝胶、液体敷料、膏状敷料等产品，按照《关于实施〈第一类医疗器械产品目录〉有关事项的通告》（国家药监局通告2021年第107号）和《关于调整〈医疗器

械分类目录)部分内容的公告》(国家药监局公告 2022 年第 25 号)有关要求执行。

八、各相关企业应当切实落实产品质量安全主体责任,确保上市产品的安全有效。各级药品监督管理部门要加强宣贯培训,切实做好相关产品审评审批和上市后监管工作。

九、本公告自发布之日起实施,《关于医用透明质酸钠产品管理类别的公告》(原国家食品药品监督管理局公告 2009 年第 81 号)同时废止。

国家药监局

2022 年 11 月 10 日

国家药监局关于修订间苯三酚注射剂说明书的公告

根据药品不良反应评估结果,为进一步保障公众用药安全,国家药品监督管理局决定对间苯三酚注射剂(包括间苯三酚注射液、注射用间苯三酚)说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下:

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定,按照间苯三酚注射剂说明书修订要求(见附件),于 2023 年 2 月 8 日前报国家药品监督管理局药品审评中心或省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的,应当一并进行修订,说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品,不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后 9 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究,采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训,指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容,在选择用药时,应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书,使用处方药的,应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作,对违法违规行为依法严厉查处。

附件: [间苯三酚注射剂说明书修订要求](#)

国家药监局

2022 年 11 月 8 日

相关链接: [间苯三酚注射剂说明书修订要求](#)

一、【不良反应】应包含以下内容

上市后监测到间苯三酚注射剂可见以下不良反应/事件(这些不良反应/事件来自于无法确定样本量的自发报告,难以准确估计其发生频率):

皮肤及其附件损害：皮疹（如荨麻疹、红斑疹、斑丘疹等）、瘙痒、多汗；

全身性损害：寒战、发热、畏寒、乏力、面色苍白；

胃肠系统损害：恶心、呕吐、口干、腹痛、腹胀、腹泻；

呼吸系统损害：胸闷、呼吸困难、气促、咳嗽；

神经系统损害：头晕、头痛、麻木、颤抖、抽搐；

心血管系统损害：心悸、血压升高、紫绀；

免疫功能紊乱和感染：过敏反应、过敏样反应、过敏性休克；

其他：静脉炎、注射部位疼痛、注射部位瘙痒、视物模糊、排尿困难、尿潴留。

二、【注意事项】应包含以下内容

上市后监测到本品有过敏性休克的病例报告，建议在有抢救条件的医疗机构使用，用药前应仔细询问患者用药史和过敏史，用药过程中注意观察，一旦出现皮疹、瘙痒、呼吸困难、血压下降等症状和体征，应立即停药并及时治疗。

（注：如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或更严格的，应保留原批准内容。说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

国家药监局关于修订甲氨蝶呤口服制剂说明书的公告

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对甲氨蝶呤口服制剂说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照甲氨蝶呤口服制剂说明书修订要求（见附件），于2023年2月1日前报国家药品监督管理局药品审评中心或省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订，说明书及标签其他内容应当与原批

准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后9个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

附件：[甲氨蝶呤口服制剂说明书修订要求](#)

国家药监局

2022年11月2日

相关链接：[甲氨蝶呤口服制剂说明书修订要求](#)

一、【黑框警告】项下应包含以下内容

本品用于非肿瘤疾病的治疗时，常规用法为每周1次。患者须严格按照医生处方使用本品，不可自行改变用法用量。用法用量错误可能导致严重不良反应甚至危及生命（见【注意事项】）。

二、【不良反应】项下应包含以下内容 上市后经验

甲氨蝶呤片国内上市后主要收到了以下药品不良反应报告（按报告数量排序）。这些报告多来自于自发报告和文献检索，无法准确估计用药人数，难以计算发生率。

胃肠系统：恶心、呕吐、口腔溃疡、腹痛、腹泻、口腔黏膜炎、口咽疼痛、腹胀、反酸、胃肠出血、嘴唇溃疡、消化不良、便血、肠胃气胀、口干、口腔出血、嗝气、舌溃疡、吞咽困难、牙龈出血、消化性溃疡、黑便、肛门溃疡、舌痛。

肝胆系统：肝功能异常、肝细胞损伤、肝损伤、肝炎、黄疸、肝衰竭。

皮肤及皮下组织：皮疹、瘙痒、脱发、红斑、皮肤溃疡、瘀斑、多形性红斑、斑丘疹、水泡疹、丘疹、红斑性发疹、荨麻疹、脱皮、皮炎、瘙痒性皮炎、紫癜、瘀点、剥脱性皮炎、皮肤糜烂。

血液及淋巴系统：骨髓抑制、全血细胞减少症、粒细胞缺乏症、粒细胞减少症、贫血、白细胞减少症、再生障碍性贫血、中性粒细胞减少症、血小板减少症、淋巴细胞减少症。

全身性反应：乏力、发热、粘膜溃疡、胸闷、疼痛、寒战、粘膜糜烂、畏寒、面部水肿、高热、外周水肿、疲乏。

神经系统：头晕、头痛、感觉减退、震颤。

免疫系统：超敏反应、过敏样反应、移植植物抗宿主病。

呼吸系统：咳嗽、呼吸困难、肺炎、咽喉炎、间质性肺疾病、肺纤维化、呼吸衰竭。

感染及侵染：感染性肺炎、巨细胞病毒感染、真菌感染、疱疹病毒感染、脓毒症、带状疱疹、EB病毒感染。

肾脏及泌尿系统：肾功能损害、血尿症、出血性膀胱炎。

心血管系统：心悸、心动过速、血压升高。

其他：食欲减退、食欲障碍、关节痛、月经不调、视物模糊、视觉损害、潮红、耳鸣。

实验室检查异常：白细胞计数降低、血小板计数降低、丙氨酸氨基转移酶升高、血红蛋白降低、中性粒细胞计数降低、天门冬氨酸氨基转移酶升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、红细胞计数下降、血尿酸升高、血碱性磷酸酶升高。

三、【注意事项】项下应包含以下内容

本品使用期间应定期监测血常规和肝肾功能，发现异常可采取减量、停药等适当的处置措施。小剂量叶酸可以预防本品的不良反应，但应在甲氨蝶呤用药 24 小时后使用。

对于肝肾功能不全的患者，使用时建议酌情减量。

国内外均有甲氨蝶呤片用药错误导致严重不良反应甚至死亡的报告，主要发生在服药频率错误（多为将“每周 1 次”误为“每日 1 次”）的老年患者中。这些患者最常报告的不良反应为胃肠道系统和血液系统反应，包括：口腔溃疡、口腔黏膜炎、咽痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、黑便、便潜血阳性、白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、贫血、全血细胞减少、骨髓抑制等，也有皮疹、瘙痒、瘀斑、发热、乏力、咳嗽、呼吸困难、转氨酶升高、肾功能异常等报告。医

生/药师应充分告知患者及其家属甲氨蝶呤片的用药错误风险，指导患者严格按照医嘱服药，不可自行改变用法用量。如不慎过量服用本品，应尽快就医。亚叶酸（亚叶酸钙）和左亚叶酸是甲氨蝶呤的解毒剂，详见【药物过量】。

四、【药物过量】项下应包含以下内容

甲氨蝶呤过量的常见症状为胃肠道反应和血液系统反应（参见【注意事项】）。国内外均有甲氨蝶呤片用药错误而引起过量，导致严重不良反应甚至死亡的报告，主要发生在服药频率错误（多为将“每周 1 次”误为“每日 1 次”）的老年患者中。

亚叶酸（亚叶酸钙）和左亚叶酸是甲氨蝶呤的解毒剂。发生甲氨蝶呤过量后应尽快给予解毒剂，并进行水化治疗和碱化尿液。甲氨蝶呤与解毒剂的给药间隔越长，解毒剂的效果越差。亚叶酸（亚叶酸钙）和左亚叶酸的具体使用方式参见相应的药品说明书。

（注：如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或更严格的，应保留原批准内容。说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

国家药监局关于修订阿仑膦酸钠制剂说明书的公告

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对阿仑膦酸钠制剂（包括阿仑膦酸钠片、阿仑膦酸钠肠溶片、阿仑膦酸钠维 D3 片和阿仑膦酸钠维 D3 片(II)）说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应根据《药品注册管理办法》等有关规定，按照阿仑膦酸钠制剂说明书修订要求(见附件)，于 2023 年 1 月 27 日前报国家药品监督管理局药品审评中心或省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订，说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后 9 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

附件：[阿仑膦酸钠制剂说明书修订要求](#)

国家药监局

2022 年 10 月 28 日

相关链接：[阿仑膦酸钠制剂说明书修订要求](#)

一、【不良反应】项下应包含以下内容
上市后经验

上市后监测到本品的下列不良反应/事件（发生率未知）：

全身反应：外周性水肿。

肌肉骨骼：关节痛、背痛、股骨干非典型骨折。

神经系统：头晕、眩晕、失眠。

呼吸系统、胸部：胸部痛、胸部不适、呼吸困难、急性哮喘加重。

心血管：心悸。

免疫系统：超敏反应。

消化系统：食欲减退。

泌尿系统：血尿症、尿频、肾功能损害。

皮肤：脱发。

眼部症状：眼葡萄膜炎、巩膜炎或表层巩膜炎。

耳部疾病：罕见外耳道胆脂瘤（病灶骨坏死）的报道。

二、【注意事项】项下应包含以下内容

颌骨坏死

接受双膦酸盐治疗的癌症患者中有发生颌骨坏死的报告,通常与拔牙和/或局部感染伴愈合延迟相关。颌骨坏死的已知风险因素包括侵入性牙齿治疗(如拔牙、种植牙、骨科手术)、癌症诊断、伴随治疗(如化疗、放疗、皮质类固醇类药物、血管生成抑制剂、吸烟)、口腔卫生差、伴随疾病(如牙周病和/或先前存在的牙齿疾病、贫血、凝血病、感染、假牙不合)。接触双膦酸盐的时间越长,颌骨坏死的风险也会随之提高。

对于需要接受侵入性牙科手术的患者,停用双膦酸盐治疗可以降低颌骨坏死的风险。治疗医生和/或口腔外科医生的临床判断应基于个体的获益/风险评估,指导每个患者的治疗计划。

在接受双膦酸盐治疗时发生颌骨坏死的患者应接受口腔外科医生的医治。在这些患者中,治疗颌骨坏死的大型牙科手术会加重该情况。基于个体获益/风险评估,应考虑是否终止双膦酸盐的治疗。

在接受双膦酸盐治疗时,鼓励患者保持良好的口腔卫生,接受常规的口腔检查,并报告任何口腔症状,如牙齿松动、疼痛或肿胀。

非典型性股骨干骨折

在接受双膦酸盐治疗的患者中,曾报告出现非典型的股骨干骨折。这些骨折可以出现在小转子以下到髌上的任一处股骨干,且这些骨折的方向为横向或短斜,无明显的粉碎现象。由于这些骨折也出现在未接受双膦酸盐治疗的骨质疏松患者中,因此这些骨折与双膦酸盐并无一定的因果关系。

有双膦酸盐用药史的患者,如表现出大腿疼或腹股沟疼,则有可能出现了非典型性骨折,应接受评估,以排除不完全股骨骨折。表现出非典型性骨折的患者也应该评估对侧肢体的骨折症状和体征。应依据个体获益/风险评估来判断是否终止双膦酸盐治疗。

三、【药物相互作用】项下应包含以下内容

阿司匹林

在临床研究中,同时接受日剂量高于10mg的阿仑膦酸钠和含阿司匹林药物治疗的患者,上消化道不良事件发生率增加。

(注:如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或更严格的,应保留原批准内容。说明书其他内容如与上述修订要求不一致的,应当一并进行修订。)

中药注册管理专门规定

(征求意见稿)

第一章 总则

第一条【立法依据】 为促进中医药传承创新发展，遵循中医药研究规律，加强中药注册管理，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国中医药法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》等法律、法规，制定本规定。

第二条【促进中药传承创新】 中药的研制应当注重体现中医药原创思维及整体观，鼓励运用现代科学技术和传统中药研究方法研究、开发中药。支持研制基于古代经典名方、名老中医方、医疗机构配制的中药制剂（以下简称医疗机构中药制剂）等具有丰富中医临床实践经验的中药新药；支持研制对人体具有多靶向系统性调节干预功能等的中药新药，鼓励用科学原理阐释中药的作用机理。

第三条【坚持以临床价值为导向】 中药研制应当坚持以临床价值为导向，重视临床价值评估，发挥中医药防病治病的独特优势和作用，注重满足尚未满足的临床需求。

第四条【坚持中医药理论的指导】 中药研制应当在中医药理论的指导下遣方用药，拟定中药预期的功能、主治病证、适用人

群、剂量、疗程、疗效特点和服药宜忌。鼓励在中医临床实践中观察疾病进展、证候转化、症状变化、药后反应等规律，为中药新药研制提供中医药理论的支持证据。

第五条【注重临床实践】来源于中医临床实践的中药新药，应当在总结个体用药经验的基础上，经临床实践逐步明确功能主治、适用人群、给药方案和临床获益，形成固定处方，在此基础上研制成适合群体用药的中药新药。鼓励在中医临床实践过程中开展高质量的人用经验研究，明确中药临床定位和临床价值，基于科学方法不断分析总结，获得支持注册的充分证据。

第六条【采用科学合理的审评证据体系】中药注册审评，采用中医药理论、人用经验和临床试验相结合的审评证据体系，综合评价中药的临床有效性、安全性。

第七条【完善中药的疗效评价】中药的疗效评价应当结合中医药临床治疗特点，确定与中药临床定位相适应、体现其作用特点和优势的疗效结局指标。对疾病痊愈或延缓发展、病情或症状改善、患者与疾病相关的机体功能或生活质量改善、与化学药品等合用增效减毒或减少毒副作用明显的化学药品使用剂量等情形的评价，均可用于中药的疗效评价。

鼓励采用真实世界研究、以患者为中心的药物治疗、适应性设计、富集设计等新工具、新方法用于中药疗效评价。

第八条【符合中药特点的安全性评价要求】应当根据处方组成及特点、中医药理论、人用经验、临床试验及必要的非临床安全性研究结果，综合评判中药的安全性，加强中药全生命周期管

理。

第九条【强化中药研制全过程的质量控制】注册申请人（以下简称申请人）研制中药应当加强中药材、中药饮片的源头质量控制，开展药材资源评估，保证中药材来源可追溯，明确药材基原、产地、采收期等。加强生产全过程的质量控制，保持批间质量的稳定可控。中药处方药味可经质量均一化处理后投料。

第十条【保障中药资源可持续利用】申请人应当保障中药材资源的可持续利用，并应当关注对生态环境的影响。涉及濒危野生动植物的，应当符合国家有关规定。

第十一条【支持中药创新全程加速举措】国家药品监督管理部门综合协调药品审评、注册检验、现场核查、通用名称核准等工作的开展，国家药品审评、核查、检验等机构采取研审联动、靠前服务等措施，加快推进中药创新药研制。

第十二条【支持中药“走出去”】国家药品监督管理部门组织开展中药注册管理的国际交流，加强与国际组织合作，推动中药产品“走出去”。

第二章 中药注册分类与上市审批

第十三条【明确中药注册分类及申报资料要求】中药注册分类包括中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药等。中药注册分类的细化情形和相应的申报资料要求按《中药注册分类及申报资料要求》执行。

第十四条【结合中药注册分类选择符合品种研制实际的中药

新药研制路径或模式】 中药新药的研发应当结合中药注册分类，根据品种情况选择符合其特点的研发路径或模式。基于中医药理论和人用经验发现、探索疗效特点的中药，主要通过人用经验和/或必要的临床试验确认其疗效；基于药理学筛选研究确定拟研发的中药，应当进行必要的临床药理学研究，并循序开展探索性临床试验和确证性临床试验。

第十五条【对古代经典名方制剂的上市申请实施简化审批】

对古代经典名方中药复方制剂（以下简称古代经典名方制剂）的上市申请实施简化注册审批，具体要求按相关规定执行。

第十六条【实施基于临床价值的优先审评制度】 对临床定位清晰且具有明显临床价值的以下情形中药新药等的注册申请实行优先审评审批：

- （一）用于重大疾病、罕见病防治；
- （二）临床急需而市场短缺；
- （三）儿童用药；
- （四）物质基本清楚、药物作用机理基本明确。

第十七条【对中药实施附条件审批】 对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及国务院卫生健康或中医药主管部门认定急需的中药，药物临床试验已有数据或高质量中药人用经验证据显示疗效并能预测其临床价值的，可以附条件批准，并在药品注册证书中载明有关事项。

第十八条【突发公共卫生事件时运用人用经验的中药实施特别审批】 在突发公共卫生事件时，国务院卫生健康或中医药主管

部门认定急需的中药，可应用人用经验证据直接按照特别审批程序申请开展临床试验或上市许可或增加功能主治。

第三章 人用经验证据的合理应用

第十九条【对中药人用经验特征的一般性描述】 中药人用经验通常在临床实践中积累，具有一定的规律性、可重复性和临床价值，包含了在临床用药过程中积累的对中药处方或制剂临床定位、适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益等的认识和总结。

第二十条【人用经验的合规性要求】 申请人可以多途径收集整理人用经验，应当对资料的真实性、可溯源性负责，人用经验的规范收集整理与评估应当符合有关要求。作为支持注册申请关键证据的人用经验数据，应当由药品监督管理部门按照相关程序组织开展相应的药品注册核查。

第二十一条【中药人用经验的使用】 具备对数据合理、充分的分析并给予正确结果解释的人用经验，可作为支持注册申请的证据。申请人可根据已有人用经验证据对药物安全性、有效性的支持程度，确定后续研究策略，提供相应的申报资料。

第二十二条【人用经验研究的药学要求】 作为支持注册申请关键证据的人用经验所用药物的处方药味（包括基原、药用部位、炮制等）及其用量应当固定。申报制剂的药学关键信息及质量应当与人用经验所用药物基本一致，若制备工艺、辅料等发生改变，应当进行评估，并提供支持相关改变的研究评估资料。

第二十三条【豁免仅处方来源于经方、验方情形的申报资料】

中药创新药处方来源于古代经典名方或中医临床经验方，如处方组成、临床定位、用法用量等与既往临床应用基本一致，采用与临床使用药物基本一致的传统工艺，且可通过人用经验初步确定功能主治、适用人群、给药方案和临床获益等的，不需要开展非临床有效性研究。

第二十四条【减免非临床安全性研究】由中药饮片组成的中药复方制剂一般提供单次给药毒性试验和重复给药毒性试验资料，必要时提供其他毒理学试验资料。

如中药复方制剂的处方组成中的中药饮片均具有国家药品标准或具有药品注册标准，处方不含毒性药味或不含有经现代毒理学证明有毒性、易导致严重不良反应的中药饮片，且单次给药毒性试验和一种动物的重复给药毒性试验未发现明显毒性的，一般不需提供另一种动物的重复给药毒性试验、安全药理学试验、遗传毒性试验、致癌性试验、生殖毒性试验资料。

前款所称毒性药味，是指《医疗用毒性药品管理办法》中收录的毒性药材制成的中药饮片（含有毒性的炮制品）。

第二十五条【豁免探索性临床试验】来源于临床实践的中药新药，人用经验能在临床定位、适用人群筛选、疗程探索、剂量探索等方面提供研究证据的，可不进行探索性临床试验。

第二十六条【引入真实世界证据】已有人用经验中药的临床研发，在处方、生产工艺固定的基础上，存在适用的高质量真实世界数据，且通过设计良好的临床研究形成的真实世界证据科学充分的，申请人就真实世界研究方案与国家药品审评机构沟通并

达成一致后，可申请将真实世界证据作为支持产品上市的依据之一。

第二十七条【医疗机构应当持续开展医疗机构中药制剂人用经验资料的收集整理与评估】 医疗机构对医疗机构中药制剂的安全性、有效性及质量可控性负责，应当持续规范收集整理医疗机构中药制剂人用经验资料，并向所在地省级药品监督管理部门提交医疗机构中药制剂人用经验收集整理与评估的年度报告。

第二十八条【豁免来源于医疗机构制剂的中药新药的申报资料】 来源于医疗机构制剂的中药新药，如处方组成、工艺路线、临床定位、用法用量等与既往临床应用基本一致，且可通过人用经验初步确定功能主治、适用人群、给药方案和临床获益等的，不需要开展非临床有效性研究。如处方组成、提取工艺、剂型、直接接触药品的包装等与该医疗机构中药制剂一致的，在提供该医疗机构中药制剂的药学研究资料基础上，可不提供剂型选择、工艺路线筛选、直接接触药品的包装材料研究等研究资料。

第二十九条【鼓励沟通交流】 申请人可根据具体品种情况，在关键研发阶段针对中医药理论、人用经验研究方案和人用经验数据等，与国家药品审评机构进行沟通交流。

第四章 创新药

第三十条【开展药物临床试验】 中药创新药应当有充分的有效性、安全性证据，上市前原则上应当开展随机对照的确证性临床试验，样本量应当根据人用经验和/或探索性临床试验结果合理

估算。

第三十一条【基于诊疗方案的疗效评价】鼓励根据中医临床实践，探索基于临床分期、辨时用药等开展中药创新药临床试验及疗效评价。

第三十二条【合理设立药物临床试验的对照】鼓励中药创新药临床试验在符合伦理学要求的情况下优先使用安慰剂对照，或基础治疗加载的安慰剂对照。

第三十三条【明确中药复方组方要求】中药饮片、提取物等均可作为中药复方制剂的处方组成。如含有无国家药品标准且不具有药品注册标准的中药饮片、提取物，应当在制剂药品标准中附设其药品标准。

第三十四条【提取物及制剂的研究】中药提取物及其制剂应当具有充分的立题依据，开展有效性、安全性和质量可控性研究。应当研究确定合理的制备工艺。应当研究明确所含大类成份的结构类型及主要成份的结构，通过建立主要成份、大类成份的含量测定及指纹或特征图谱等质控项目，充分表征提取物及制剂质量，保证不同批次提取物及制剂质量均一稳定。

第三十五条【提取物及制剂的对比研究】新的提取物及其制剂的注册申请，如已有单味制剂或单味提取物制剂上市且功能主治（适应症）基本一致，应当与该类制剂进行非临床及临床对比研究，以说明其优势与特点。

第三十六条【新药材研发的基本原则】新药材及其制剂的注册申请，应当提供该药材性味、归经、功效等的研究资料，相关

研究数据应当为新药材拟定的性味、归经、功效等提供支持证据。

第三十七条【丰富中药复方制剂的主治情形】 中药复方制剂根据主治的不同，可以分为不同情形：

（一）主治为证候的中药复方制剂，是指在中医药理论指导下，用于治疗中医证候的中药复方制剂，包括治疗中医学的病或症状的中药复方制剂，功能主治均以中医专业术语表述。

（二）主治为病证结合的中药复方制剂，所涉及的“病”是指现代医学的疾病，“证”是指中医的证候，其功能用中医专业术语表述、主治以现代医学疾病与中医证候相结合的方式表述。

（三）主治为病的中药复方制剂，属于专病专药，在中医药理论指导下组方。所涉及的“病”是现代医学疾病，其功能用中医专业术语表述，主治以现代医学疾病表述。

第三十八条【分阶段完成药学研究】 中药创新药的注册申请人可根据中药特点、新药研发的一般规律，针对申请临床试验、确证性临床试验前、申请上市许可等不同研究阶段的主要目的进行分阶段研究。中药药学分阶段研究应当体现质量源于设计理念，注重研究的整体性和系统性，具体可参考相关技术指导原则。

第三十九条【科学、合理优选剂型及给药途径】 中药创新药应当根据药味组成、药味药性，借鉴用药经验，以满足临床需求为宗旨，在对药物生产工艺、理化性质、传统用药方式、生物学特性、剂型特点、临床用药的安全性、患者用药依从性等方面综合分析的基础上合理选择剂型和给药途径。能选择口服给药的不选择注射给药。

第四十条【开展必要的非临床安全性试验】 中药创新药的研制，应当根据药物特点、临床应用情况等获取的安全性信息，开展相应的非临床安全性试验。可根据不同注册分类、风险评估情况、开发进程，分阶段开展非临床安全性试验。

第四十一条【非临床研究及临床试验样品要求】 非临床安全性试验所用样品，应当采用中试或中试以上规模的样品。申报临床试验时，应当提供资料说明非临床有效性、安全性试验用样品制备情况。临床试验所用样品一般应当采用生产规模的样品。申报上市时，应当提供资料说明临床试验所用样品的制备情况，包括试验样品和安慰剂。

第四十二条【明确应当进行临床药理学研究的情形】 处方含毒性药味，或含有无国家药品标准且不具有药品注册标准的中药饮片、提取物等，或非临床安全性试验结果出现明显毒性反应且提示人体可能具有较大安全性风险，或需获得人体药代数据以指导临床用药等的中药注册申请，应当开展必要的临床药理学研究。

第五章 改良型新药

第四十三条【明确改良型新药研发的基本原则】 支持药品上市许可持有人开展改良型新药的研究。改良型新药的研发应当遵循必要性、科学性、合理性的原则，明确改良目的。应当在已上市药品的基础上，基于对被改良药品的客观、科学、全面的认识，针对被改良中药存在的缺陷或者在临床应用过程中新发现的治疗特点和潜力进行研究。研制开发儿童用改良型新药时，应当符合

儿童生长发育特征及用药习惯。

第四十四条【改剂型、改给药途径的改良型新药临床应用优势和特点】改变已上市中药剂型或给药途径的改良型新药，应当具有临床应用优势和特点，如提高有效性、改善安全性、提高依从性等，或在有效性、安全性不降低的前提下，促进环境保护、提升生产安全水平等。

第四十五条【改变给药途径应合理、必要】改变已上市药品给药途径的注册申请，应当说明改变给药途径的合理性和必要性，开展相应的非临床研究，并围绕改良目的开展临床试验，证明改变给药途径的临床应用优势和特点。

新给药途径的功能主治与原给药途径一致的，至少应当进行确证性临床试验。新给药途径的功能主治与原给药途径不一致的，临床试验按照创新药要求。

第四十六条【改剂型的基本要求】改变已上市中药剂型的注册申请，应当结合临床治疗需求、物理化学性质及生物学性质等提供充分依据说明其科学合理性。申请人应当根据新剂型的具体情形开展相应的药学研究，必要时开展非临床有效性、安全性研究和临床试验。

对儿童用药、特殊人群（如吞咽困难者等）用药、某些因用法特殊而使用不便的已上市中药，通过改变剂型提高药物临床使用依从性，若对比研究显示改剂型后药用物质基础和药物吸收、利用无明显改变，且原剂型临床价值依据充分的，无需开展临床试验。具体可参考相关技术指导原则。

第四十七条【支持已上市中药增加功能主治】 中药增加功能主治，除第二十五条和第四十八条规定的情形外，应当提供非临床有效性研究资料，循序开展探索性临床试验及确证性临床试验。

延长用药周期或者增加剂量者，应当提供非临床安全性研究资料。上市前已进行相关的非临床安全性研究且可支持其延长周期或者增加剂量的，可不进行新的非临床安全性试验。

申请人不持有已上市中药申请增加功能主治的，应当同时提出同名同方药的注册申请，或由药品上市许可持有人提出申请。

第四十八条【豁免申请增加功能主治的注册申报资料】 已上市中药申请增加功能主治，其人用经验证据支持相应临床定位的，可不提供非临床有效性试验资料。使用剂量和疗程不增加，且适用人群不变的，不需提供非临床安全性试验资料及探索性临床试验资料，需进行确证性临床试验。

第四十九条【鼓励运用新技术、新工艺改进已上市中药】 国家药品监督管理部门鼓励运用适合产品特点的新技术、新工艺改进已上市中药。已上市中药生产工艺或辅料等的改变引起药用物质基础或药物的吸收、利用明显改变的，应当以提高有效性或改善安全性等为研究目的，开展相关的非临床有效性、安全性试验及探索性临床试验、确证性临床试验，按改良型新药注册申报。

第六章 古代经典名方中药复方制剂

第五十条【明确古代经典名方制剂的总体管理要求】 古代经典名方制剂处方中不含配伍禁忌或药品标准中标有剧毒、大毒及

经现代毒理学证明有毒性的药味，均应当采用传统工艺制备，采用传统给药途径，功能主治以中医术语表述。该类中药复方制剂的研制不需要开展临床试验。药品批准文号给予专门格式。

第五十一条【明确古代经典名方制剂的审评管理要求】古代经典名方中药复方制剂采用以专家意见为主的审评模式。由国医大师、院士、全国名中医为主的古代经典名方中药复方制剂专家审评委员会对该类制剂进行技术审评，并出具是否同意上市技术审评意见。有关规定另行制定。

第五十二条【明确按古代经典名方目录管理的中药复方制剂研制的基本要求】按古代经典名方目录管理的中药复方制剂申请上市，申请人应当开展相应的药学研究和非临床安全性研究。其处方组成、药材基原、药用部位、炮制规格、折算剂量、用法用量、功能主治等内容原则上应当与国家发布的古代经典名方关键信息一致。

第五十三条【明确其他来源于古代经典名方的中药复方制剂研制的基本要求】其他来源于古代经典名方的中药复方制剂的注册申请，除提供相应的药学研究和非临床安全性试验资料外，还应当提供古代经典名方关键信息及其依据，并应当提供对中医临床实践进行的系统总结，说明其临床价值。对古代经典名方的加减化裁应当在中医药理论指导下进行。

第五十四条【古代经典名方中药复方制剂的沟通交流】鼓励申请人基于古代经典名方中药复方制剂的特点，在研发的关键阶段，就基准样品研究、非临床安全性研究、人用经验的规范收集

整理及中医临床实践总结等重大问题与国家药品审评机构进行沟通交流。

第五十五条【明确古代经典名方制剂上市后的研究要求】 古代经典名方制剂上市后，药品上市许可持有人应当开展药品上市后临床研究，不断充实完善临床循证证据。药品上市许可持有人应当持续收集不良反应信息，及时修改完善说明书，对临床使用过程中发现的非预期不良反应及时开展非临床安全性研究。

第七章 同名同方药

第五十六条【同名同方药研制的基本原则】 同名同方药的研制应当避免低水平重复。申请人应当对用于对照且与研制药物同名同方的已上市中药（以下简称对照同名同方药）的临床价值进行评估。申请注册的同名同方药的安全性、有效性及质量可控性应当不低于对照同名同方药。

同名同方药的研制应当符合《中华人民共和国专利法》《中药品种保护条例》等法律法规保护知识产权的有关要求。

第五十七条【与对照同名同方药进行比较研究】 同名同方药的研制，应当与对照同名同方药在中药材、中药饮片、中间体、制剂等全过程质量控制方面进行比较研究。申请人根据对照同名同方药的有效性、安全性证据，以及同名同方药与对照同名同方药的工艺、辅料等比较结果，评估是否开展非临床安全性研究及临床试验。

第五十八条【对照同名同方药的选择应有充分证据】 申请人

应当基于临床价值评估结果选择对照同名同方药。对照同名同方药应当具有安全性、有效性方面充分的证据，按药品注册管理要求开展临床试验后批准上市的中药、现行版《中华人民共和国药典》收录的已上市中药以及获得过中药保护品种证书的已上市中药，一般可视为具有充分的安全性、有效性证据。

前款所称获得过中药保护证书的已上市中药，是指结束保护期的中药保护品种以及符合中药品种保护制度有关规定的其他中药保护品种。

第五十九条【明确同名同方药开展临床试验的要求】 申请注册的同名同方药与对照同名同方药需要通过临床试验进行比较的，至少需进行确证性临床试验。提取的单一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。

第六十条【有标准无文号品种的申报】 有国家药品标准而无药品批准文号的品种，应当按照同名同方药提出注册申请。申请人应当根据其中医药理论和人用经验情况，开展必要的临床试验。

第六十一条【明确同名同方药豁免临床试验的条件】 对照同名同方药有充分的有效性和安全性证据，同名同方药的工艺、辅料与对照同名同方药相同的，或同名同方药的工艺、辅料变化经研究评估不引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变的，一般无需开展非临床安全性研究和临床试验。

第八章 上市后变更

第六十二条【明确已上市中药变更的总要求】 已上市中药的

变更应当遵循中药自身特点和规律，符合必要性、科学性、合理性的有关要求。药品上市许可持有人应当履行变更研究及其评估、变更管理的主体责任，全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。根据研究、评估和相关验证结果，确定已上市中药的变更管理类别，变更的实施应当按规定经批准、备案后进行或报告。药品上市许可持有人在上市后变更研究过程中可与相应药品监督管理部门及时开展沟通交流。

第六十三条【明确变更规格的要求】变更药品规格应当遵循与处方药味相对应的原则以及与适用人群、用法用量、装量规格相协调的原则。

对于已有同品种上市的，所申请的规格一般应当与同品种上市规格一致。

第六十四条【明确变更生产工艺及辅料的要求与情形】生产工艺及辅料等的变更不应当引起药用物质或药物吸收、利用的明显改变。生产设备的选择应当符合生产工艺及品质保障的要求。

第六十五条【明确变更用法用量或增加适用人群范围的要求】变更用法用量或增加适用人群范围但不改变给药途径的，应当提供支持该项改变的非临床安全性研究资料，必要时应当进行临床试验。除符合第六十六条规定之情形外，变更用法用量或增加适用人群范围需开展临床试验的，应当循序开展探索性临床试验和确证性临床试验。

已上市儿童用药【用法用量】中剂量不明确的，可根据儿童用药特点和人用经验情况，进行必要的临床试验，明确不同年龄

段儿童用药的剂量和疗程。

第六十六条【豁免申请变更用法用量或增加适用人群范围的申报资料】已上市中药申请变更用法用量或增加适用人群范围，功能主治不变且不改变给药途径，人用经验证据支持变更后的新用法用量或新适用人群的用法用量的，不需进行探索性临床试验，仅进行确证性临床试验。

第六十七条【明确替代或减去国家药品标准处方中的毒性药味或处于濒危状态药味的要求】替代或减去国家药品标准处方中的毒性药味或处于濒危状态的药味，应当基于处方中药味组成及其功效，按相关技术要求开展与原药品进行药学、非临床有效性和/或非临床安全性的对比研究。替代或减去处方中已明确毒性药味的，可与安慰剂对照开展确证性临床试验。替代或减去处方中处于濒危状态药味的，至少开展确证性临床试验的比较研究。必要时，需同时变更药品通用名称。

第六十八条【明确将中药复方制剂处方中按新药批准的提取物变更为自行提取的变更要求】中药复方制剂处方中所含按新药批准的提取物由外购变更为自行提取的，申请人应当提供相应研究资料，包括但不限于自行研究获得的该提取物及该中药复方制剂的药学研究资料，提取物的非临床有效性和安全性对比研究资料，以及该中药复方制剂确证性临床试验的对比研究资料。该提取物的质量标准应当附设于制剂标准后。

第六十九条【明确缩窄或删除主治范围或适用人群范围的要求】对主治或适用人群范围进行限定或删除的，应当说明限定或

删除该主治或适用人群范围的合理性，一般不需进行临床试验。

第九章 药品注册标准

第七十条【明确中药药品标准研究、制定的目标】 中药药品注册标准的研究、制定应当以实现中药质量的稳定可控为目标，根据产品特点建立反映中药整体质量的控制指标。尽可能反映产品的质量状况，并关注与中药有效性、安全性的关联。

第七十一条【探索建立整体质量控制方法】 支持运用新技术、新方法探索建立用于中药复方新药的中间体、制剂质量控制的指纹图谱或特征图谱、生物效应检测等。药品标准中的含量测定等检测项目应当有合理的范围。

第七十二条【明确企业内控标准与药品注册标准的关系】 根据产品特点及实际情况，上市许可持有人应当制定不低于药品注册标准的企业内控标准，并通过不断修订和完善其检验项目、方法、限度范围等，提高中药制剂质量。

第七十三条【持续完善中药质量标准体系】 药品上市后，应当积累生产数据，结合科学技术的发展，持续修订完善包括中药材、中药饮片、中间体和制剂等在内的完整的质量标准体系，以保证中药制剂质量稳定可控。

第十章 药品名称和说明书

第七十四条【明确中药通用名称命名要求】 中成药命名应当符合《中成药通用名称命名技术指导原则》的要求及国家有关规

定。

第七十五条【明确要求说明书标明处方中所含毒性中药饮片】以下情形，应当在说明书【成份】项下标明处方中所含的毒性中药饮片名称，并在警示语中标明制剂中含有该饮片：

（一）处方中涉及《医疗用毒性药品管理办法》中收录的毒性药材制成的中药饮片（含有毒性的炮制品）。

（二）国家药品监督管理部门认为需要警示的其他中药饮片。

第七十六条【明确涉及辨证使用中药新药说明书有关要求】涉及辨证使用的中药新药说明书的【注意事项】应当包含，但不限于以下内容：

（一）因中医的证、病机、体质等因素需要慎用者以及饮食、配伍等方面与药物有关的注意事项。

（二）如有药后调护，应当予以明确。

第七十七条【明确已上市中药说明书的完善要求】中药药品上市许可持有人应当加强对药品全生命周期的管理，加强对安全性风险的监测、评价和分析，应当参照相关技术指导原则及时对说明书【禁忌】、【不良反应】、【注意事项】进行完善。

中药说明书【禁忌】、【不良反应】、【注意事项】中任何一项在申请药品再注册时仍为“尚不明确”的，不予再注册。

第七十八条【符合中药特点的中药说明书撰写要求】古代经典名方中药复方制剂说明书中应当列明【处方来源】、【功能主治的理论依据】等项。

人用经验作为批准上市或增加功能主治证据的中药新药，说明书中应当列入【中医临床实践】项。

第十一章 其他

第七十九条【明确天然药物的研制要求】天然药物的药学质量控制可参照本规定执行。天然药物创新药在治疗作用确证阶段，应当至少采用一个确证性试验的数据说明其有效性。其余均应当符合现代医学的要求。

第八十条【明确对境外已上市中药、天然药物的注册和管理要求】境外已上市产品进口相关的注册管理，应当符合以下要求：

（一）申请进口的中药、天然药物，应当符合所在国或地区按照药品管理的要求，同时应当符合境内中药、天然药物的安全性、有效性和质量可控性要求。申请进口上市的，应当在境内获得批准后开展临床试验，包括必要的临床药理学研究，以及循序开展的探索性临床试验和确证性临床试验。注册申报资料按照创新药的要求提供。国家另有规定的，从其规定。

（二）进口中药、天然药物如在原产国或地区发生批准证明文件变更、适应症/功能主治变更等重大变化，进口中药、天然药物或同类品种全球任一销售国家或地区出现重大安全性风险事件，应当立即按补充申请报告国家药品审评机构，国家药品审评机构经评估后采取必要的监管措施。

（三）在原产国或地区因药品安全性、有效性等原因退市的，应当立即停止进口并由国家药品监督管理部门启动撤市程序。

第八十一条【明确中药、天然药物注射剂的研制要求】中药、天然药物注射剂的研制应当符合注射剂研究的通用技术要求。应当根据现有治疗手段的可及性，通过充分的非临床研究说明给药途径选择的必要性和合理性。药物活性成份及作用机理应当明确，并应当开展全面的非临床有效性、安全性研究，循序开展临床药理学研究、探索性临床试验和确证性临床试验。

中药、天然药物注射剂上市后，药品上市许可持有人应当开展药品上市后临床研究，不断充实完善临床有效性、安全性证据，应当持续收集不良反应信息，及时修改完善说明书，对临床使用过程中发现的非预期不良反应及时开展非临床安全性研究。上市许可持有人应当加强质量控制。

第八十二条【明确中药提取物的备案管理要求】在中药国家药品标准及药品注册标准的处方项下载明，并具有单独国家药品标准或药品注册标准，且用于中药制剂投料生产的挥发油、油脂、浸膏、流浸膏、干浸膏、提取的单一成份等中药提取物实施备案管理，具体按照《中药提取物备案管理实施细则》的要求执行。

实施备案管理的中药提取物不包括国家药品标准及药品注册标准中附有具体制法或标准的提取物，按新药批准的提取的单一成份等中药提取物，冰片、青黛、阿胶等传统按中药材或中药饮片使用的产品，以及盐酸小檗碱等按化学原料药管理的产品。

第八十三条【将医疗机构中药制剂的审批、备案情况纳入药品审评年度报告中】省级药品监督管理部门应当向国家药品监督管理部门提交医疗机构中药制剂审批、备案情况的年度报告。国

家药品监督管理部门根据省级药品监督管理部门提交的年度报告，将医疗机构中药制剂的审批、备案情况纳入药品审评年度报告。

第十二章 附则

第八十四条【中药定义与范畴】本规定所称中药，是指在中医药理论指导下使用，来源于天然的植物、动物、矿物等的药用物质及其制剂，包括实施审批管理的中药材、中药饮片，以及中药成方制剂、医疗机构中药制剂等。

第八十五条【天然药物定义与范畴】天然药物是指在现代医药理论指导下使用的天然药用物质及其制剂。其来源包括植物、动物和矿物，不包括来源于基因修饰动植物的物质、经微生物发酵或经化学修饰的物质。

第八十六条【实施审批管理的中药材、中药饮片】实施审批管理的中药材、中药饮片注册管理规定另行制定。

第八十七条【明确施行时间】本规定自公布之日起施行。本规定未涉及的药品注册管理的一般性要求按照《药品注册管理办法》执行。原国家食品药品监督管理局于2008年1月7日印发的《中药注册管理补充规定》（国食药监注〔2008〕3号）同时废止。

《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 年机构改革后，国家药监局党组高度重视中药监管工作，研究部署对《补充规定》修订草案进一步修订完善。为全面落实《意见》，并与新修订《药品管理法》《药品注册管理办法》有机衔接，经研究决定将《补充规定》改为《专门规定》。2019 年底，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，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，专门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，采纳吸收有关意见建议。2020 年 4 月 29 日，国家药监

局向社会公开征求《专门规定（征求意见稿）》意见，并根据征求反馈意见对征求意见稿进行了修改完善。

《药品注册管理办法》《中药注册分类及申报资料要求》正式实施后，随着中药审评审批机制改革的不断深入，尤其是2020年12月21日《关于促进中药传承创新发展的实施意见》印发后，国家药监局研究决定在前期工作基础上研究制定对中药注册管理的专门规定，以加快促进中药传承创新。之后，国家药监局结合疫情防控中药审评审批实践探索，组织对《专门规定（征求意见稿）》全面梳理和修订完善。2022年11月3日，国家药监局组织召开中药管理战略决策专家咨询委员会会议，对《专门规定（征求意见稿）》进行专题研讨。2022年11月8日，国家药监局药品注册管理司召开司务会对《专门规定（征求意见稿）》进行审议。根据讨论、审议意见和建议，形成新的《专门规定（征求意见稿）》。

三、主要内容

《专门规定》共十二章，87条。主要内容：

第一章：总则。强调促进中药传承创新；坚持以临床价值为导向；坚持中医药理论的指导；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：人用经验证据的合理应用。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，涉及明确中药复方组方要求，提取物及制剂的研究，新药材研发的基本原则，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。明确改良型新药研发的基本原则，改剂型和改给药途径的改良型新药临床应用优势和特点，鼓励运用新技术、新工艺改进已上市中药。

第六章：古代经典名方中药复方制剂。明确了古代经典名方制剂的总体管理要求和审评管理要求。明确按古代经典名方目录管理的中药复方制剂和其他来源于古代经典名方的中药复方制剂研制的基本要求。提出古代经典名方制剂上市后的研究要求。

第七章：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。明确同名同方药开展临床试验以及豁免临床试验的条件。

第八章：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。提出替代或减去国家药品标准处方中的毒性药味或处于濒危状态药味的要求。

第九章：药品注册标准。明确中药药品标准研究、制定的目标。支持探索建立整体质量控制方法和持续完善中药质量标准体系。

第十章：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。

第十一章：其他。主要包括未在正文中表述的内容，涉及天然药物、境外已上市而境内未上市产品、中药注射剂、中药提取物、医疗机构中药制剂等的有关规定。

第十二章：附则。包括中药、天然药物的定义与范畴，实施审批管理的中药材、中药饮片以及施行日期等。

四、重要问题说明

（一）《专门规定》与《药品注册管理办法》的关系

对于中药注册管理而言，《药品注册管理办法》（以下简称《办法》）与《专门规定》是“一般”与“特殊”的关系。《办法》吸纳药品审评审批制度改革成果，明确了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》对支

持中药传承和创新作了原则性的规定。《专门规定》基于中药自身特点，将药品安全、有效、质量可控的一般性要求及注册管理的一般性程序，与中药自身的特殊性相结合。在《办法》通用性规定的基础上，《专门规定》进一步对中药注册管理的各项要求进行细化和明确，彰显中药的特点和优势。

(二) 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，中药研制一般具有“源于临床，用于临床”的特点，中药新药在上市前多已有一定的人用经验。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》对中药人用经验的证据要求及应用作出了明确规定。规定人用经验可作为支持注册申请的证据；在特殊情形下，可直接应用人用经验证据申请开展临床试验或上市许可或增加功能主治；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。

(三) 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》支持药品上市许可持有人对持有的已

上市药品开展改良型新药研究，也支持对未持有已上市药品开展改良型新药研究；在改良型中药新药传统范畴（改变已上市中药的剂型、给药途径）的基础上，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，进一步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研究，从而提升产品质量。

（四）关于同名同方药的上市要求

《专门规定》明确了同名同方药的研制应当避免低水平重复；申请注册的同名同方药的安全性、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；按照药品注册管理要求开展临床试验后批准上市的中药、现行版《中国药典》收录的已上市中药以及获得过中药品种保护证书的已上市中药一般可视为具有充分的安全性、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。

（五）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，而应按改良型新药进行申报。

（六）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。

(七) 其他

《专门规定》将医疗机构中药制剂的审批、备案情况纳入药品审评年度报告中，要求省级药品监督管理部门应当向国家药品监督管理部门提交本辖区医疗机构中药制剂的年度报告。

药品网络销售禁止清单（征求意见稿）

（第一版）

（2022年11月制定）

一、政策法规明确禁止销售的药品

疫苗、血液制品、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品、医疗机构制剂、中药配方颗粒。

二、其他禁止通过网络零售的药品

（一）注射剂（降糖类物质除外）。

（二）含麻黄碱类复方制剂（不包括含麻黄的中成药，下同）、《关于进一步加强含可待因复方口服溶液、复方甘草片和复方地芬诺酯片购销管理的通知》（食药监办药化监〔2013〕33号）《食品药品监管总局办公厅关于进一步加强含麻醉药品和曲马多口服复方制剂购销管理的通知》（食药监办药化监〔2014〕111号）所列的品种以及右美沙芬。

（三）《兴奋剂目录》所列的蛋白同化制剂和肽类激素（胰岛素除外）。

（四）用药风险较高的品种：

地高辛、丙吡胺、奎尼丁、哌唑嗪、普鲁卡因胺、普罗帕酮、胺碘酮、奎宁、氨茶碱、胆茶碱、异丙肾上腺素；

苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪、水合氯醛、达比加群酯、

华法林、替格瑞洛、西洛他唑、扑米酮、碳酸锂、异氟烷、七氟烷、恩氟烷、地氟烷、秋水仙碱；

米非司酮、复方米非司酮、环丙孕酮、卡前列甲酯、雌二醇、米索前列醇、地诺前列酮；

法罗培南、夫地西酸、伏立康唑、利奈唑胺、奈诺沙星、泊沙康唑、头孢地尼、伊曲康唑、左奥硝唑、头孢泊肟酯。

关于药品注册申请实施电子申报的公告

(征求意见稿)

为落实“放管服”改革要求，进一步优化营商环境，减轻企业负担，提高药品审评审批效率，国家药监局决定药品注册申请申报资料实施电子形式递交，具体要求公告如下：

一、自 2022 年 12 月 1 日起，国家药监局审评审批的药品注册申请以及审评过程中补充资料等，调整为以电子形式进行递交，申请人无需递交纸质申报资料。现有工作程序不变。

2022 年 12 月 1 日前已提交纸质申报资料且注册申请已受理的，审评过程中的补充资料等仍采用纸质申报资料形式进行递交。

二、申请人应当按照现行法规及电子申报资料要求准备电子申报资料，将光盘寄送至国家药监局药审中心提出申请。国家药监局药审中心将基于电子申报资料开展受理、审评审批工作。电子申报资料相关申报要求由国家药监局药审中心另行发布。

同时，申请人应当做好对纸质申报资料的保管和存档管理工作。

三、自本公告发布之日起，药品注册申请受理行政许可文书由“药品业务应用系统”及“药品 eCTD 注册系统”即时推送，

受理行政许可电子文书与纸质文书具有同等法律效力，药品上市许可持有人或申请人应当妥善保管。

四、自本公告发布之日起，申请人采用药品电子通用技术文档（eCTD）进行申报的，无需再提交纸质申报资料，其他要求仍需按照《关于实施药品电子通用技术文档申报的公告》（2021年第119号）执行。

儿童用药口感设计与评价的技术指导原则

(试行)

2022年10月

目 录

一、概述.....	3
二、口感设计与评价的总体原则	4
(一) 良好口感设计.....	4
(二) 评价结论的外推	5
(三) 与常规开发流程的关系	6
三、口感设计与评价的基本思路	6
(一) 准确把握目标治疗人群特征和临床应用条件.....	6
(二) 合理安排研究时机与过程	7
(三) 不同剂型的口感特点及评价思路	9
(四) 调制口服固体制剂的评价考虑.....	11
四、口感评价相关的研究方法.....	12
(一) 易吞咽性评价方法	12
(二) 适口性评价方法	14
1. 药学掩味技术.....	14
2. 体外味觉评价.....	15
3. 动物偏好实验和短暂摄取味觉测试.....	16
4. 成人口尝试验.....	16
5. 儿童口尝试验.....	17
6. 临床试验中依从性和觅药行为评价.....	20
五、参考文献.....	20

一、概述

口服给药是目前临床最常用的给药方式，除吞咽困难情况之外，口服也常是临床首选的给药方式。口感是影响口服制剂临床应用的因素之一，不良口感可能对患者的服药依从性产生影响，导致理想治疗效果难以达到或维持，还有可能导导致体内药物暴露量不稳定，从而带来安全性隐患。因此，口感评价通常作为药品研发环节中的一项特殊研究内容。

口感并非儿童用药所特有的评价内容，所有通过口服途径给药的制剂均应考虑其口感问题，特别是那些将被用于慢性疾病长期治疗的药品。但是，儿童因其生理和心理发育特点，在不良感觉的耐受性方面有别于成人，口感不佳所导致的不良用药行为风险也相应增高，因此，相比于成人用药，儿童用药口感评价具有更强的临床意义与价值，也逐渐成为该类药品临床价值综合评价的重要内容。

在 2020 年 12 月发布的《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》中，就儿童患者对制剂的可接受性进行了阐述，提出了口感评价在儿童用药研制中的重要意义。为进一步明确相关研究要求，制定本指导原则。

在本指导原则中，将“口感”界定为与制剂的剂型、质地、容积或体积（大小和形状）、气味、味道、余味等相关，涉及易吞咽性和适口性两个核心评价维度。本指导原则所指

儿童用药泛指在我国研发的专用于儿童的药品或可用于儿童的药品（同时具有儿童和成人适应症）。

应用本指导原则时，应同时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的与研发儿童用药相关的技术指导原则。

本指导原则仅代表药品监管机构当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、口感设计与评价的总体原则

（一）良好口感设计

儿童用药口感设计的目的是在良好服药体验与误用风险之间建立平衡。在努力减少儿童患者服药期间的不舒适感受的同时，还应尽可能避免由于良性感受刺激过强而可能导致的自主觅药行为所带来的误用风险。

目前，我国尚未就儿童用药所涉及的口感偏好形成统一标准。现阶段仍将儿童用药的良好口感定位在具有中性味道（可以理解为没有特殊味道或无味道）或具有普遍可接受的味道，易于吞咽，并且与服药相关的口腔残留感受持续时间

短且不会引起明显不适。

对儿童具有明显诱惑力的口感，例如提供像糖果一样的口感体验，可能增加误用风险，因此，通常不被认为是儿童用药口感设计的目标。

（二）评价结论的外推

现阶段，针对儿童使用的新颖口感设计通常不被独立认可为制剂创新性的体现。延续已被广泛接受和认可的良好口感设计且外推口感评价结论仍是目前常用的策略。

如果已有用于相同目标治疗人群的口服制剂上市，且满足良好口感设计标准时，新研发制剂可以采用相同的口感设计并外推一致的口感评价结论。例如，开发与已上市的儿童用片剂具有相同大小、形状、味道、质地的片剂，用于同年龄段人群不同适应症时，如果已上市儿童用片剂的口感设计已被广泛接受和认可，则新片剂通常无需重复开展儿童直接参与的口感评价研究。

已上市的成人用药扩展儿童应用时，也应在原口感基础上进行儿童服用时可接受性的评估，充分利用已有研究资料进行评价，尽可能避免仅以评估口感为目的而开展儿童直接参与的研究。

（三）与常规开发流程的关系

在儿童用药研发中可能涉及的口感设计与评价不可逾越临床需求价值和制剂开发原则。为满足所谓理想口感，而影响部分年龄段儿童的用药可及性、影响剂型设计的合理性，或导致必要的临床研究流程无法推进，是不可取的策略。例如，针对成人和儿童共患病开发的药品，在缺乏参考信息或研究证据的前提下，仅以制剂口感不适合儿童为由，不进行儿童临床研究或拒绝开发儿童应用，是无法被接受的。

反之，应充分认识到口感设计与评价在儿童用药开发中的必要性，重视儿童用药良好口感设计与评价过程中可能涉及到的改变制剂的药学性质或临床特征而需要额外开展的制剂学研究、体外研究、生物利用度研究或临床安全性和有效性研究，并同样以科学和严谨的态度设计实施。

三、口感设计与评价的基本思路

（一）准确把握目标治疗人群特征和临床应用条件

目标治疗人群特征和临床应用条件是制剂研发立项阶段需掌握的重要内容，也是影响口感设计与评价的基础要素。

不同年龄段的儿童患者因其生理和心理发育程度不同，对口感的耐受性也存在差异。即使是同一年龄段的儿童患者，在使用不同剂型的口服制剂时，口感耐受性能力的差异也可能较大。另外，临床应用条件也会影响对制剂口感的要求，

例如，对于疾病导致躯体状态不佳，口服配合度差的患儿，对制剂的易吞咽性要求可能更高，而对于长期慢性疾病每日多次给药的制剂，良好的适口性需求可能更为突出。因此，充分了解目标治疗人群的生理和心理发育特点及临床应用条件是进行制剂口感设计与评价的首要任务。

在开发相同目标治疗人群的新口服制剂时，已上市口服制剂口感设计与评价研究资料及其上市后实际临床应用中收集的口感评价信息，有助于提高对目标治疗人群特征和临床应用条件的把握。在没有已上市口服制剂的资料可参考时，建议针对目标治疗人群特征和临床应用条件进行调研，以支持口感设计的合理性及后续口感评价研究计划的制定。

（二）合理安排研究时机与过程

儿童用药与成人用药的口感评价思路并无本质差异，均遵循以下一般原则：以制剂矫掩味策略及其相应体外试验结果、成人口感评价结果为基础，以动物味觉实验结果等作为支持性依据或补充，以目标治疗人群为受试者开展的口感评价结果来验证良好口感设计的合理性。

评价过程大致如下：首先，在药物处方开发期间，如在辅料选择时即考虑选择合适的矫掩味技术，例如，甜味剂或矫味剂的使用，制剂包衣等，使用体外评估方法（如电子舌）和/或成人口尝试验对成分搭配的感官特性进行考察，也可

以考虑在非临床研究中开展动物偏好实验或短暂摄取味觉测试等，初步达到避免制剂明显不良口感的目的。然后，在临床研究阶段，在目标治疗人群中进行直接口感评估（单独设计试验或在常规临床试验中开展），同时，可以在目标治疗人群参与的常规临床试验中收集依从性和觅药行为数据等，验证口感设计的合理性。

开发儿童专用的口服制剂时，较为理想的策略是，尽早启动口感设计与评价工作，在保证安全性的前提下，口感设计与初步评价（包括成人口尝试验）尽量在进入疗效确证性试验前完成，以确保与不良口感相关的问题不会影响确证性试验中的依从性，也能尽量保证确证性试验中儿童受试者可以使用到满足良好口感设计的最终制剂形式，利于口感设计与评价结果的验证。

开发可用于儿童的口服制剂时（同时具有儿童和成人适应症），应在制剂药学开发阶段即考虑在满足成人口感要求的基础上达到儿童口感的可接受性。在考虑进入儿童临床研究阶段前，最好已经获得了支持初步评估的体外味觉评价结果或成人口尝试验结果，儿童口尝试验作为儿童临床研究计划的一部分。

已上市成人用药扩展儿童应用时，应考虑制剂口感对于儿童患者的可接受性。如果已上市成人用药计划扩展目标治疗人群年龄段至 12 岁及以上儿童，在没有证据证明该制剂

在成人中存在明显口感不良影响服药行为的前提下，可不再针对儿童应用进行额外口感评价。如果已上市成人用药计划扩展目标治疗人群年龄段至不满 12 岁儿童，应提供该制剂的口感适合于目标治疗儿童患者的证据，若证据充分可靠，则无需针对儿童应用进行额外口感评价，否则，需在相应的目标治疗儿童患者中开展口感评价。

对于通过豁免儿童临床试验获得批准的品种，若支持良好口感的证据不足，可能涉及在上市后临床研究中收集儿童口感评价数据。

（三）不同剂型的口感特点及评价思路

在《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》中针对不同剂型开发的口感特点及评价思路已有阐述，并且基于已有文献和技术指导原则的相关信息，在附表中列举了不同年龄段儿童对于部分给药途径和剂型的可接受性调研结果，供申请人参考。在开发儿童用药时，建议首先基于《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》，根据目标治疗人群年龄特点选择适宜的制剂剂型，然后针对具体剂型考虑合理的口感评价思路。

儿童（尤其是低龄儿童）的吞咽功能不健全，在服用片剂或胶囊剂等常规剂型时，可能存在吞咽困难，因此，为满足儿童（尤其是低龄儿童）使用而研发的制剂常常涉

及将吞咽前状态（包括经溶剂或唾液分散溶解后状态）设计为真溶液或混悬型溶液，以解决易吞咽性问题，但是，由于这些剂型在服用时会与口腔味蕾充分接触，适口性评价问题就变得较为突出。可见不同剂型制剂的口感特点有别，相应的口感评价思路也有差异。

对于吞咽前状态为片剂或胶囊剂的制剂，其口感评价的重点为易吞咽性评价，适口性可不作为评价内容。对于需在吞咽前进行咀嚼的制剂，需进行易吞咽性评价和适口性评价。对于吞咽前状态（包括经溶剂或唾液分散溶解后状态）为真溶液剂或混悬型溶液剂的制剂，其口感评价的重点为适口性评价，易吞咽性可不作为评价内容。

不同剂型的口感特点及评价思路

剂型 ¹	口感特点 ²	口感评价思路	
		易吞咽性	适口性
糖浆、溶液、滴剂、乳剂	<ul style="list-style-type: none"> ● 吞咽性问题较少 ● 存在适口性问题 	无需评价	需评价
混悬剂、颗粒剂、泡腾片(口服溶液用)、分散片 ³ 、散剂、口崩片 ³ 、口溶膜	<ul style="list-style-type: none"> ● 吞咽性问题较少 ● 存在适口性问题 ● 可能有砂砾感 	无需评价	需评价
片剂、胶囊(硬胶囊、软胶囊)、微片 ⁴	<ul style="list-style-type: none"> ● 存在吞咽性问题 ● 适口性问题较少 	需评价	无需评价
咀嚼片	<ul style="list-style-type: none"> ● 存在吞咽性问题 	需评价	需评价

	● 存在适口性问题		
--	-----------	--	--

- 1: 仅例举目前临床常见剂型，不覆盖可能存在的所有剂型，也不作为评价儿童用药剂型合理性的依据。
- 2: 表格中描述的口感特点仅围绕本指导原则中“口感”界定范围所涉及的易吞咽性和适口性两个核心评价维度。
- 3: 对于药品说明书中明确表述为“允许直接吞咽”的分散片和口崩片应进行易吞咽性的评价。
- 4: 根据 WHO 《Development of paediatric medicines: points to consider in formulation》，mini-tablet: A tablet of no more than 4mm diameter. 微片系指直径不大于 4mm 的片剂。

（四）调制口服固体制剂的评价考虑

虽然在儿童用药研发中，鼓励针对目标治疗人群开发适宜的剂型和规格，以尽可能避免或减少分剂量问题或吞咽性问题。但是由于实际给药环境、地域文化差异、照料习惯等客观条件的影响，儿童使用的口服固体制剂仍可能面临分割、碾碎、打开服用内容物、分散或溶解在液体中等改变原有给药方式的情况，进而需要考虑调制口服固体制剂的口感评价问题。

对于在临床使用中涉及到分割、碾碎、分散或溶解在液体中的片剂，需额外进行适口性评价。对于在临床使用中涉及到打开服用内容物的胶囊，可能直接口服，也可能分散或溶解在液体中，需额外进行适口性评价。

在已有证据证明无法进一步改进或开发儿童适宜剂型

的情况下，且确定混合方式属于改善制剂口感的可接受方式时（写入说明书中的给药方式），可以采用与食物、饮料或乳汁等混合的方式改善口感，并需进行混合后状态的口感评价。由于可能涉及定量不准确，搭配种类不固定等问题，导致对药物安全性和有效性的影响，因此，除非临床需求明确，否则与食物、饮料或乳汁等混合的方式不应作为口感设计的首选。

四、口感评价相关研究方法

口感评价的具体研究方法应由研发单位参考以上评价思路进行选择与设计，并论证方法的合理性和可行性。以下列举部分易吞咽性和适口性评价方法，作为开展相关研发工作的参考：

（一）易吞咽性评价方法

对于儿童用药，易吞咽性评价是吞咽前状态为片剂或胶囊剂的制剂口感评价的重点内容，咀嚼片也涉及易吞咽性评价。

制剂的易吞咽性通常与药品属性（如大小、性状、质地等）相关，也受到儿童主观服药意愿的影响。由于目前尚未确立满足儿童易吞咽性的药品属性标准，难以通过固定的标准衡量和判断制剂的易吞咽性，因此，在缺乏可供外推的易吞咽性结论的情况下，可考虑进行儿童易吞咽性评估试验。

在试验中应尽可能避免主观服药意愿对结果判定的影响。

儿童易吞咽性评估试验应以制剂的目标治疗人群为受试者。最常用的方法是直接观察，在给药后检查儿童的口腔。易吞咽性评估可以“完全吞咽”为指标采用两分法。首先，根据目标治疗人群的疾病特征、服药配合度、服药情境或条件（如有无医护人员或看护者辅助）等设置“完全吞咽”的标准，对制剂放置位置、送服溶剂性质和容积（或体积）、完成吞咽所需的时间、有无窒息反射或呛咳等进行具体规定。针对不同使用人群和使用条件开发的药品，“完全吞咽”的标准可能有差异，能否满足目标治疗人群的实际治疗目标是判断“完全吞咽”标准合理性的主要依据，例如，针对吞咽功能已发育完全的患儿且疾病本身不影响吞咽功能时，单次温水送服成功作为“完全吞咽”标准具有合理性，而2次及以上温水送服成功作为“完全吞咽”标准时，其合理性需要讨论。然后，以“是”或“否”达到完全吞咽标准为判断进行评估。

可接受的研究设计包括：在目标治疗人群参与的临床试验中增加易吞咽性评估指标作为次要终点评估，或者在独立开展的儿童口尝试验中增加易吞咽性评估指标。无论采用何种设计，试验数据应至少包括20例可评价样本，可以根据目标治疗人群年龄段跨度适当增加及合理分配样本。建议采用同一受试者不同时点单次给药重复测量的方法，以减少偏倚。

例如，在儿童参与的临床试验的首次给药和第二次给药时，对同一受试者分别进行一次单次给药评估。通常，单次给药足以满足易吞咽性评价要求，长期服药制剂（包括每日多次给药或每日一次给药连续数日）无需进行连续给药评估。

当满足“完全吞咽”标准的受试者比例达到 90%以上，且无受试者发生窒息反射或咳嗽，两次重复测量结果具有一致性时，可视为易吞咽性良好。

（二）适口性评价方法

制剂的适口性评价是一种相对主观的评价维度，评价的主体是儿童对于制剂口服过程的体验和偏好。如果仅以儿童主观感受进行描述，由于个体差异影响，将给适口性评价结果带来变异性和不确定性，同时，对于上市后更广泛人群的应用来说，小样本的个体偏好结果本身也缺少临床实际意义。因此，为了提高适口性评价的科学性和效率，通常以前期的药学掩味技术、体外适口性评价、成人口尝试验、动物实验结果，以及已知的人体适口性情况（如已上市其他制剂信息）等为基础。

1. 药学掩味技术

绝大多数药物在研发过程中均采用了掩味技术，以掩盖原料药或制剂的不良味道，或防止溶解的活性药物成分与口

咽部的味觉受体相互作用。常用的掩味技术可分为物理、化学和生理方法。物理方法涉及但不限于在药物或制剂中使用物理或分子屏障，阻止口腔中的药物溶解。化学方法涉及但不限于通过使用盐、共晶或改变 pH 值来改变药物溶解度。生理方法涉及但不限于使用添加甜味剂或调味剂或改变粘度以掩盖味道或减弱味蕾的敏感性。应充分结合体外释放特征和给药特性，合理选择适宜的矫掩味技术。

2. 体外味觉评价

2.1. 基于分析方法的味道定量评价/体外溶出试验

基于分析方法的味道定量评价/体外溶出试验与确定药物释放的方法相似，主要基于在短时间内检测水性介质中的药物成分（例如不超过 3ml 的模拟唾液），间接评估掩味技术是否达标，如在固定时间区间内（例如前 30 秒）未检测到药物成分或检测到的药物分量低于可识别其不良味道的阈值。通常，此种体外研究方法的结果会用于评估掩味技术水平，而不用于直接评价制剂的口感。

2.2. 使用味觉传感器定量评价味道/电子舌技术

电子舌又称味觉传感器，可以类似于人类味觉的方式检测味觉感觉。目前有多种不同检测原理的电子舌，比如可检测味觉物质引起的脂质/聚合物膜表面电荷密度变化和/或传感器膜表面附近的离子分布，不同响应电势反映不同味觉

品质的物质，味觉感觉信息以膜电势模式进行模拟。

电子舌技术用于制剂口感评价时，其检测结果具有较好的客观性，检测速度也相对更快，可以避免人体口尝试验中受试者个体差异和主观因素的影响，以及对受试者的潜在安全风险，因此，适合在大量样品的处方筛选阶段使用。其不足之处在于，目前电子舌的传感器尚不能完全模拟人舌的全部味觉受体，也无法评价除味觉之外的特征（例如砂砾感），因此，电子舌技术主要适用于前期口味筛选，其结果不适合直接作为口感评价的结论。

3. 动物偏好实验和短暂摄取味觉测试

动物偏好实验通常采用双瓶偏好法或单瓶摄取法，将两种或多种受试物同时或交替提供给动物，观察并记录动物在特定实验周期内对不同受试物的摄取量，并观察动物饮水后的反应。短暂摄取味觉测试是在动物摄取少量的受试物后立刻观察动物的行为反应，如口面部运动反应，通过比较接受反应和排斥反应的次数，评价受试物的口感情况。

评估动物实验结果与人类味觉测试结果的吻合度是合理使用此类方法的关键。

4. 成人口尝试验

成人口尝试验通常包括但不限于伦理审查、受试者的筛

选与训练、方法学研究（如重复性、重现性、参比样品的标准化、盲法的可操作性等）、数据采集、处理和分析等步骤，可快速而直观地反映受试者对制剂在口腔内的真实感受。

在设计成人口尝试验时，可参考食品行业中广泛应用的标准化感官分析技术，结合具体的研发需求选择适宜的评价方法。常见的口尝评价方法包括但不限于：排序评分法（integrated score evaluation method, ISEM）、模糊数学综合评价法（fuzzy synthetic evaluation method, FSEM）、视觉模拟评分法（Visual Analog Scoring, VAS）、单一样品对照评价法、苦度值等级评价法、多因素调查评价法、量度匹配幅度标记评价法等。应充分利用成人逻辑思维成熟，表达能力强的特点，对适口性进行综合性评价，必要时可联合使用多种口尝评价方法。

成人口尝试验通常作为药学处方开发阶段进行口感设计时的研究方法。在评价成人口感试验结果时，需要基于成人与儿童之间在味觉感知及偏好方面可能存在的差异进行分析。

5. 儿童口尝试验

通常选择目标治疗人群作为受试者进行儿童口尝试验，采用 0-100 VAS 评分方法进行测评。根据目标治疗人群的理解力、感受力和表达能力等，可以在 0-100 的 VAS 评分中给

予相应等级的表情图示或语言描述，以使得受试者能够相对准确的做出选择。目前，在儿童口尝试验中较常见的VAS评分采用5等级划分，即非常差（0分）、差（20分）、不好不差（50分）、好（80分）、非常好（100分）。

对于吞咽前状态（包括经溶剂或唾液分散溶解后状态）为真溶液剂的制剂，在儿童口尝试验中可对适口性进行整体评估，即VAS评分反应制剂的整体适口性情况，但需要事先对适口性的评估内容予以明确，例如，适口性包括味道、余味、气味。

对于吞咽前状态（包括经溶剂或唾液分散溶解后状态）为混悬型溶液剂的制剂，在儿童口尝试验中除了对适口性进行整体评估之外，还应评估砂砾感。砂砾感评估也可以采用VAS评分，需要事先对砂砾感的评估内容予以明确。

对于需在吞咽前进行咀嚼的制剂，在儿童口尝试验中除了对适口性进行整体评估之外，还应至少增加咀嚼体验评估和砂砾感评估。咀嚼体验评估和砂砾感评估也可以采用VAS评分，需要事先对咀嚼体验和砂砾感的评估内容予以明确。

在实施测评前，应对受试者进行测评方法的详细解释说明，确保受试者已准确理解方法及VAS所示含义，以确保测评结果的可靠性。在不影响测评结果的前提下，儿童口

尝试验可以选择将试验药物咽下或吐出。

可接受的研究设计包括但不限于：在目标治疗人群参与的临床试验中增加儿童口尝试验评估指标作为次要终点评估，或者开展独立的儿童口尝试验。无论采用何种设计，试验数据应至少包括 20 例可评价样本，可以根据目标治疗人群年龄段跨度适当增加及合理分配样本。建议采用同一受试者不同时点单次给药重复测量的方法，以减少偏倚。例如，在首次给药和第二次给药时，对同一受试者分别进行一次评估。通常，单次给药足以满足适口性评价要求，长期服药制剂（包括每日多次给药或每日一次给药连续数日）无需进行连续给药评估。

对于儿童专用药品，儿童口尝试验中VAS评分大于等于50分（包括不好不差、好、非常好）的受试者比例达到90%以上，两次重复测量结果具有一致性时，可视为儿童适口性良好。对于可用于儿童的药品（同时具有儿童和成人适应症），儿童口尝试验中VAS评分大于等于50分（包括不好不差、好、非常好）的受试者比例达到70%以上，两次重复测量结果具有一致性时，可视为儿童适口性可接受。

对于理解能力与表达能力无法满足评估操作要求的低龄儿童或特殊疾病儿童，可以采用自主评分与面部表情分析系统软件相结合的方式，对服药后的面部表情进行录制与分析，辅助进行适口性评价。

6. 临床试验中依从性和觅药行为评价

通过对儿童参与的临床试验中受试者依从性和觅药行为数据的记录和分析，可以验证儿童适口性评估结果。与成人临床试验不同，当儿童临床试验结果提示依从性差时，需要考虑是否与制剂口感不良存在相关性，相反，觅药行为导致的误用或过量发生时，也需要考虑是否存在良性口感刺激过强的情况。

多数情况下，临床试验中依从性和觅药行为评价结果并不足以推翻前期获得的儿童适口性评估结果，但是其数据可以为说明书中与口感相关的注意事项信息（如误服）提供依据。

五、参考文献

- [1] CDE. 国家药监局药审中心关于发布《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》的通告（2020年第67号）。2020年12月
- [2] CDE. 国家药监局药审中心关于发布《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则（试行）》的通告（2021年第38号）。2021年9月
- [3] ICH E11 (R1): Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in The Pediatric Population. July, 2017.
- [4] Ternik R, Liu F, Bartlett JA, et al. Assessment of swallowability and palatability of oral dosage forms in children: Report from an M-CERSI pediatric formulation workshop [J]. Int J Pharm. 2018 Feb 5; 536 (2): 570–581.
- [5] Mistry P, Batchelor H; SPaeDD-UK project (Smart Paediatric Drug Development - UK). Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: a review[J]. J Pharm Pharmacol. 2017 Apr; 69 (4): 361–376.

- [6] 苏敏. 儿童药物的剂型设计[J]. 药学进展, 2019, 43(9): 655-666.
- [7] 陈鑫, 卢安, 王向宇, 等. 儿童口服液体药物制剂的技术难点及研发策略分析[J]. 药学学报, 2021, 56(1): 130-137.
- [8] 张威风, 王晓玲, 翟光喜, 等. 儿童用药口感评价方法研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(9): 1407-1411.
- [9] Thompson C, Lombardi D, Sjostedt P, et al. Best Practice Recommendations Regarding the Assessment of Palatability and Swallowability in the Development of Oral Dosage Forms for Pediatric Patients. *Ther Innov Regul Sci*. 2015 Sep; 49(5): 647-658.
- [10] 王鑫, 张定堃, 林俊芝, 等. 口腔给药系统中口感的评价方法研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(14): 2167-2172.
- [11] 赵玥瑛, 王昌海, 张泽康, 等. 口服制剂口感评价方法的应用进展[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 358-366.
- [12] Peng Y, Zhang H, Gao L, et al. Palatability Assessment of Carbocysteine Oral Solution Strawberry Taste Versus Carbocysteine Oral Solution Mint Taste: A Blinded Randomized Study[J]. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 28; 13: 822086.
- [13] 刘瑞新, 张杏芬, 李学林, 等. 3种口尝评价方法用于药物苦度评价的比较[J]. 中国实验方剂学杂志. 2013. 19(20): 118-122.

《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》溶出曲线研究的问答

2022 年 11 月

一、概述

国家药品监督管理局药品审评中心 2021 年 2 月发布了《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》，规定口服固体制剂的多种药学变更情形均需进行变更前后样品的溶出曲线对比研究，如变更制剂处方中的辅料的重大变更、中等变更及部分微小变更，变更生产工艺的重大变更、中等变更，变更生产地址，变更生产批量，变更制剂所用原料药的供应商，变更可能影响制剂关键质量属性的原料药的晶型、粒度等，增加规格等。变更前后溶出曲线不一致的，均应按照重大变更申报补充申请，监管机构根据研究资料进行综合评估。为更好地指导企业进行药学变更研究，统一技术要求，对该指导原则中溶出曲线的研究进行解读。国内已发布的个药指导原则规定了溶出曲线研究的，应参考执行，个药指导原则未明确部分可参考本问答执行。如变更前产品为基于生物药剂学分类系统等豁免生物等效性试验上市的药物，变更后仍需符合相关的豁免原则（如，ICH M9 等）。注册标准中的溶出度检查方法应在注册上市时进行了科学的研究。有些上市较早的口服固体制剂的注册标准中没有溶出度检查项，申请人在进行变更时，需进行相应的研究，拟定合理的检测方法。本问答是基于当前的认知，如有更合理的方法，可进一步完善。

二、普通口服固体制剂的溶出曲线研究

1.研究样品如何选择

建议选择变更后三批样品与变更前样品的代表性批次（如临床试验批、BE 批或其他代表性批次）进行对比研究。

2.溶出介质如何选择

建议至少在三种溶出介质（0.1mol/L 盐酸或 pH1.2 盐酸、pH4.5 缓冲液、pH6.8 缓冲液）中进行研究。如标准介质（指注册标准所用介质）与以上介质不同，需增加在标准介质中的溶出曲线研究。对于溶解度受 pH 值影响较大的药物，可能还需要在更多种 pH 值的溶出介质中进行考察。溶出介质的配制建议参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》进行。某些标准介质中可能含有少量表面活性剂，除标准介质外，其余介质通常不建议添加表面活性剂，需提供不加表面活性剂的溶出曲线研究数据，并进行相似性评估。如变更前后溶出曲线不相似，需考虑进行生物等效性研究。

3.装置及转速如何选择

建议采用篮法，转速为每分钟 100 转，或浆法，转速为每分钟 50 转。如在浆法每分钟 50 转观察到高变异或堆积效应，推荐使用篮法每分钟 100 转。如经过充分论证，也可考虑使用其他方法（例如，使用沉降篮或其他适当方法）解决堆积效应等问题，应提供全部的试验结果。某些标准介质的转速可能与以上不同，除标准介质外，其余介质通常不建议调整转速。

4.溶出介质的体积、温度、样品数量等如何选择

建议溶出介质的体积采用 900ml 或更少（建议使用注册标准所选择的体积），溶出介质的温度为 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，每次溶出曲线测定应使用至少 12 个制剂单位。

5.溶出曲线具有规格依赖性的药物如何进行不同规格的溶出曲线对比研究

受浓度梯度的影响，不同规格药物的体外溶出曲线可能不相似，如能够证明该结果仅与原料药的特性溶解度有关，与制剂的处方和工艺无关（如：参比制剂各规格间也存在类似的溶出行为等），则可以在相同剂量下进行溶出曲线对比（如，采用 2 片 5mg 规格与 1 片 10mg 规格进行对比）。

6.溶出曲线取样点如何选择以及溶出曲线相似性如何评价

建议参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》进行研究。

（1）取样点的选择：应在完全相同的条件下对变更前后样品的溶出曲线进行测定，两条曲线的取样点应相同。建议选择有代表性的取样点，如：在 5、10、15、20、30、45、60、90、120 分钟取样（建议可根据产品特性选择），或采用其他适宜的时间间隔取样，直到药物溶出 90%以上或达到溶出平台（溶出平台是指连续三个时间点任意两点之间溶出量相差不超过 5%，如连续三个时间点溶出量均在 30%-35%之

间)。建议 15 分钟及注册标准中的取样时间为必须的取样点，高溶解性药物首个取样点不超过 10 分钟。

(2) 计算溶出曲线的相似性：通常应采用所有的取样点数据进行计算，不得挑选数据（例如，跳过一个取样点的数据选择后面的取样点数据），同时应符合计算相似性的要求，并论证其合理性。

当采用非模型依赖的相似因子法计算相似性时，药物溶出量超过 85% 的取样点或平台期取样点不超过一个，即两个样品中任何一个样品的溶出量超过 85% 或达到平台期后，不再计算后面的取样点数据。第一个取样点的溶出量相对标准偏差不得超过 20%，其余时间点的溶出量相对标准偏差不得超过 10%；当受试制剂和参比制剂在 15 分钟溶出量均 $\geq 85\%$ 时，可认为两者溶出相似，无需进行 f_2 的比较。

当批内药物溶出量的相对标准偏差不符合非模型依赖的相似因子法的要求时，可考虑采用非模型依赖多变量置信区间法、 f_2 bootstrap 法、模型依赖法等方法计算相似性，取样点规则同上。

三、缓控释制剂及肠溶制剂的溶出曲线研究

除取样点和肠溶制剂的溶出介质外，其余建议参考上述普通口服固体制剂的研究及相似性评价方法，并结合产品特点进行研究。

肠溶制剂的溶出介质：建议先在 0.1mol/L 盐酸或 pH1.2

盐酸中考察 2 小时，然后再在 pH6.8 缓冲液中考察药物释放情况。另外，还建议考察在 pH4.5 介质中的释放情况。如标准介质与以上介质不同，需增加在标准介质中的溶出曲线研究。

取样点：对于缓控释制剂，建议选择有代表性的取样点，如在 1、2、4 小时取样（或可根据产品特性选择适宜的取样点），4 小时后每间隔 2 小时取样，或采用其他适宜的时间间隔取样，直至药物释放 80%以上或达到溶出平台。

对于肠溶制剂，建议在 0.1mol/L 盐酸或 pH1.2 盐酸中考察 2 小时，在缓冲液中 5、10、15、20、30、45、60、90、120 分钟取样（建议根据产品特性选择），或采用其他适宜的时间间隔取样，直至药物释放 80%以上或达到溶出平台。

四、参考文献

1.国家药品监督管理局药品审评中心《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》（2021 年 2 月）

2.国家食品药品监督管理总局《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》（2016 年 3 月）

3.国家食品药品监督管理总局《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》（2016 年 3 月）

4.国家食品药品监督管理总局《人体生物等效性试验豁免指导原则》（2016 年 5 月）

5.国家食品药品监督管理局《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》(2015年2月)

6.国家食品药品监督管理局《已上市化学药品变更研究的技术指导原则(一)》(2008年1月)

7.国家食品药品监督管理局《化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则》(2007年10月)

8.ICH M9 及问答

9.EMA 有关指导原则

(1) Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures

(2) Guidelines on the investigation of bioequivalence

(3) Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action

10.FDA 有关指导原则

(1) SUPAC IR.1995

(2) SUPAC MR.1997

(3) Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry. December 2017

(4) Guidance for Industry Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA.2013-12-04

(5) Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA Guidance for Industry. 2013

(6) Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA Guidance for Industry. 2021

11.WHO有关指导原则

(1) Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability

(2) PQT/MED-specific Annotations for WHO Guidelines for Additional Strength Biowaiver Applications

12.其他

(1) Regulatory Perspectives on Strength-Dependent Dissolution Profiles and Biowaiver Approaches for Immediate Release (IR) Oral Tablets in New Drug Applications. Sandra Suarez-Sharp et al. , The AAPS Journal, vol.18.No.3.May

2016:578-588

(2) Implementing the additional strength biowaiver for generics: EMA recommended approaches and challenges for a US-FDA submission. J.-M. Cardot et al., *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 111 (2018) 399–408

化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻 试验药学研究技术指导原则

2022年11月

一、概述

口服调释制剂（Oral modified-release formulations）系指与普通口服制剂相比，通过技术手段调节药物的释放速率、释放部位或释放时间的一大类制剂^[1,2]。乙醇剂量倾泻（Alcohol-induced dose-dumping, ADD）是指含酒精饮料与药物同服引发的调释制剂剂量突释现象^[1]。含酒精饮料可能导致药物加速释放和系统暴露量变化，引起药物的安全性和有效性风险^[3]，进行乙醇剂量倾泻试验研究，即采用体外试验来研究乙醇在体内导致药物剂量倾泻的可能性^[4]。在体外评估中需研究在不同乙醇浓度介质的药物释放，某些特定情况下仿制药可能需要进行药物与乙醇同服的体内生物等效性研究^[1, 3]，这在调释制剂研发和评价中发挥重要作用。

本指导原则主要适用于化学仿制药口服固体调释制剂，阐述乙醇剂量倾泻试验的具体试验方法设计，为化学仿制药口服调释制剂的药学研发和使用提供技术指导参考。若申请免除乙醇剂量倾泻试验研究，应提供充分的理由和依据。

应用本指导原则时，还请同时参考国际人用药品注册技术协调会（ICH）相关指导原则。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、总体思路

在进行此项试验研究时，研究者应当按照国家局发布的

《化学仿制药参比剂遴选与确定程序》选择参比制剂，结合选定的参比制剂和具体品种情况等进行。该项研究应在处方设计时就予以考虑。

本指导原则明确了化学仿制药口服固体调释制剂乙醇剂量倾泻试验的具体试验方法设计，如试验样品选择、溶出条件选择、溶出曲线评估、结果分析等。

三、研究内容

（一）研究样品选择

1. 批量要求

通常选取进行试验的样品应为注册批样品，样品批量生产规模应照《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求》的相关要求执行。如果有前期研究批次数据也可一并提供。

2. 规格选择

通常可选择最高规格和最低规格进行仿制制剂和参比制剂的研究，可根据风险必要时进行全规格研究。如果存在不同规格参比制剂来源不同等情况，应选择各规格仿制制剂和相应规格参比制剂进行研究。

3. 批次选择

作为质量对比研究中的重要部分，鼓励仿制制剂和参比制剂均采用多批样品进行试验。研究批次应包括代表性批次样品（如生物等效性批次）。

（二）溶出条件选择

1. 溶出装置和转速:

推荐与注册标准中方法一致, 若为多介质通常建议与酸性介质如0.1N或pH 1.2盐酸溶液阶段所选择的方法一致。

2. 溶出介质和介质体积:

推荐优先选择 0.1N 或 pH 1.2 盐酸溶液作为溶出介质, 若 0.1N 或 pH 1.2 盐酸溶液介质经试验证明不适用 (提供研究数据), 建议采用注册标准介质。若选择其他溶出介质需提供充分依据。

建议溶出介质的体积选择注册标准中相应介质阶段所使用的体积。

3. 乙醇加入浓度:

一般建议乙醇添加浓度^[4, 5, 6]为 0%、5%、20%和 40%。

(三) 溶出曲线测定和相似性比较

1. 剂量单位和时间点选择: 应使用 12 个剂量单位 ($n=12$) 在多个时间点的溶出度数据, 以获得完整的溶出曲线。时间点通常为每 15 分钟取样 1 次, 通常共计 2 小时。

2. 相似性比较: 多采用非模型依赖法中的 f_2 法评估溶出曲线之间相似性 (或缺乏相似性), 若 f_2 法不适用, 可采用其他方法并应提供科学依据。将介质中添加乙醇时测得的样品平均溶出量与未添加乙醇时的平均溶出量进行比较。同时对溶出曲线的形状进行比较, 以确定是否保持了调释释放特性。对比对象应包括仿制制剂自身对比 (添加与未添加乙醇)、参

比制剂自身对比(添加与未添加乙醇)、仿制制剂与参比制剂的对比。

(四) 结果分析

提供完整的数据,包括单个数据、平均值、标准偏差、对比图和 f_2 值等,应对不同浓度乙醇介质中的剂量倾泻情况进行分析总结。若仿制制剂和参比制剂均存在乙醇剂量倾泻情况且无法避免,应明确仿制制剂剂量倾泻风险通常应不高于参比制剂^[5, 7]。根据体外试验结果,某些特定情况下可能需要进行药物与含酒精饮料同服的体内生物等效性研究^[1, 3]。

(五) 其他要求

乙醇与药品合用可能带来相互作用,因此在部分药品说明书中包含对含酒精饮料同服的说明。仿制制剂说明书此部分内容一般与参比制剂说明书要求相同,建议参考参比制剂在说明书【一般注意事项】【药物相互作用】等部分或其他资料中明确提示同服含酒精饮料时的风险^[5]。

四、参考文献

1. European Medicines Agency. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. 2014

2. 国家药品监督管理局.《改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则》.2021

3. 原国家食品药品监督管理总局.《以药动学参数为终点

评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》.2016

4. FDA. Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs -General Considerations .2022

5. European Medicines Agency. Specific types of product - Need for in vitro dissolution studies with alcohol for modified-release oral products including opioid drug products.

6. WHO. TRS 970 Annex 3 pharmaceutical development of multisource(generic) finished pharmaceutical products-points to consider.2012

7. European Medicines Agency. Outcome of public consultation on ‘EMA DRAFT Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms’.2019



中国药学会科技开发中心
地址：北京市朝阳区恋日国际403A室
网站：WWW.CMEI.ORG.CN
电话：010-65661728
传真：010-65661338