

福建省近10年中药上市后变更的典型问题分析

袁建龙, 张灵娜, 陈晴宇, 黄榕珍, 张 舒*

福建省药品审评与监测评价中心, 福建 福州 350003

摘要: 中药上市后变更是已上市中药持续管理的重要环节, 直接关系到中药的安全性、有效性、质量可控性, 但以往中药上市后变更存在管理路径不清晰、研究验证欠缺等问题, 不利于提升已上市中药的质量。对福建省近10年中药上市后变更研究资料进行回顾性分析, 结合沟通交流案例、审评检查经验, 梳理出中药上市后变更研究中存在的典型问题, 并针对典型问题提出了关注中药变更的必要性及合理性、系统全面开展中药变更研究、完善中药变更相关指导原则、加强中西药复方制剂变更管理等建议。以期为药品上市许可持有人开展中药上市后变更研究和药监部门实施中药上市后变更监管提供技术参考。

关键词: 福建省; 中药; 上市后变更; 典型问题; 质量控制

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 09-2176-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.09.026

Analysis of typical problems in post-marketing changes of traditional Chinese medicine in Fujian Province in past 10 years

YUAN Jianlong, ZHANG Lingna, CHEN Qingyu, HUANG Rongzhen, ZHANG Shu

Fujian Center for Drug Evaluation and Monitoring, Fuzhou 350003, China

Abstract: Post-marketing change of traditional Chinese medicine is an important part of the continuous management of already listed traditional Chinese medicine, which directly affects the safety, effectiveness, and quality controllability of traditional Chinese medicine. However, in the past, post-marketing change of traditional Chinese medicine had problems such as unclear management paths and lack of research and verification, which were not conducive to improving the quality of already listed traditional Chinese medicine. To retrospectively analyze the research data on post-marketing change of traditional Chinese medicines in Fujian Province in the past 10 years, combined with communication cases and review and inspection experiences to sort out the typical problems in the research on post-marketing changes of traditional Chinese medicines, and puts forward suggestions such as paying attention to the necessity and rationality of the changes of traditional Chinese medicines, carrying out the research on changes of traditional Chinese medicines systematically and comprehensively, perfecting the guiding principles related to the changes of traditional Chinese medicines, and strengthening the change management of Chinese and western medicine compound preparations. In order to provide technical reference for marketing authorization holder to carry out post-marketing change research of traditional Chinese medicine and drug supervision departments to implement post-marketing change supervision of traditional Chinese medicine.

Key words: Fujian Province; traditional Chinese medicine; post-marketing change; typical problems; quality control

按照《药品上市后变更管理办法(试行)》^[1]有关规定, 已上市中药的中等变更应当由药品上市许可持有人(以下简称“持有人”)向所在地省级药品监督管理部门(以下简称“省局”)备案, 省局自备案完成之日起30 d内完成对备案资料的审查。持有人

变更中药生产场地, 向省局提出变更《药品生产许可证》申请并提交相关资料, 省局按照相关法规及指导原则要求开展现场检查和技术审评。变更是已上市中药持续管理的重要环节, 直接关系到中药的安全性、有效性、质量可控性, 但以往中药上市后

收稿日期: 2024-05-23

基金项目: 福建省药品监督管理局2023年度药品安全监管科研项目(2023023)

第一作者: 袁建龙, 男, 主管药师, 主要从事药品技术审评和监测工作。E-mail: 3222171615@qq.com

*通信作者: 张 舒, 女, 副主任药师, 主要从事药品审评与不良反应监测评价工作。E-mail: 31677303@qq.com

变更存在管理路径不清晰、研究验证欠缺等问题，不利于提升已上市中药的质量，因此本文系统分析了福建省近10年上述类别中药变更中存在的典型问题，旨在为持有人开展中药上市后变更和药监部门实施中药上市后变更监管提供技术参考。

福建省药品监督管理局下属审评机构于2015年1月—2024年4月共接收了120个中药上市后变更申请，笔者对上述申请的研究资料进行回顾性分析，并结合以往的沟通交流案例、审评检查经验梳理中药上市后变更的典型问题，并提出相关建议。

1 中药上市后变更的典型问题

120个变更申请中审查不通过的19个，需补充完善资料的18个，涵盖的变更情形包括变更药品有效期或贮藏条件、变更直接接触药品的包装材料和容器、变更包装规格、变更制剂处方中辅料、变更生产工艺、变更注册标准、变更生产场地、变更制剂所用原料药的供应商，具体见表1。

表1 中药上市后变更分类及数量占比

Table 1 Classification and proportion of post-marketing change research of traditional Chinese medicine

变更类别	申请数量	占比/%
变更药品有效期或贮藏条件	39	33
变更直接接触药品的包装材料和容器	11	9
变更包装规格	8	7
变更制剂处方中辅料	5	4
变更生产工艺	12	10
变更注册标准	4	3
变更生产场地	35	29
变更制剂所用原料药的供应商	6	5

1.1 变更药品有效期或贮藏条件

此类中等变更包括延长有效期、缩短有效期、严格贮藏条件，要求按照稳定性试验方案对3批药品进行稳定性考察，提供相关稳定性考察数据及高效液相图谱等试验图谱^[2-4]。典型问题有：①稳定性考察样品不符合要求，如某颗粒剂的稳定性考察样品仅为小试规模，不能代表生产实际情况，考察结果不能支持延长有效期。②稳定性考察项目设置不合理，如某散剂处方由14味饮片组成，其中肉桂、丁香等多味饮片含有挥发性成分，在药品保存期间易变化，稳定性考察项目中未进行针对性考察，仅根据质量标准设置了性状、鉴别、检查，尚不足以全面评价产品的稳定性。③稳定性考察数据不全，如某胶囊同时申请2个规格的有效期变更，但仅提供

了其中一个规格的稳定性资料。④稳定性考察结果不符合要求，如某软膏申请延长有效期至48个月，但稳定性考察终点某含量指标超出了质量标准规定的限度范围，不支持拟定的有效期。⑤稳定性考察图谱提供不全，如某片剂延长有效期，稳定性考察期间采用薄层色谱法进行鉴别、高效液相色谱法进行含量测定，但未提供相关的薄层图谱、高效液相图谱。

1.2 变更直接接触药品的包装材料和容器

此类中等变更要求针对变更前后包装材料和容器的相关特性开展对比研究，根据品种情况开展包材相容性研究，采用变更后包装材料和容器进行包装工艺验证，对变更后样品进行稳定性考察。典型问题有：①变更后包装拟定效期缺少稳定性数据支持，如某片剂原包装为口服固体药用高密度聚乙烯瓶，有效期为36个月，持有人拟变更为铝塑包装，有效期拟沿用原包装制剂的有效期，但持有人仅提供了包材变更后3批制剂6个月加速和6个月长期稳定性试验结果，不支持桥接包材变更前制剂的36个月有效期。②稳定性考察数据不符合要求，如某胶囊在高密度聚乙烯瓶包装基础上增加铝塑包装，稳定性考察期间出现了水分检查不合格。③关联工艺变更未同时申报备案，如某合剂变更包装材料，提供的工艺验证资料显示关联变更了生产工艺，但企业在备案表中未说明关联的工艺变更。

1.3 变更包装规格

变更包装规格应遵循科学、合理、必要及方便临床用药的原则，根据中药的用法用量合理确定。典型问题有：①变更后的包装规格不合理，如某酊剂在“每瓶装35 mL”包装规格基础上增加“每瓶装36 mL”，缺少必要性；某糖浆剂用量为每次服用5 mL，拟增加“铝塑条袋包装、每支装10 mL”，新增包装规格不便于患者服用及开启后保存；某茶剂用量为每次服用5~10 g，拟增加包装规格“每袋装2.5 g”，小于单次最小用量。②变更研究不充分，如某酊剂新增包装规格，未提供相关的生产工艺研究与验证资料、批生产记录。③变更包装规格涉及规格表述问题，如某软膏剂批准的规格为“每瓶装20 g”，拟增加包装规格“每瓶装30 g”，此变更涉及药品规格的表述，属于重大变更。

1.4 变更制剂处方中辅料

此类中等变更要求说明变更前后辅料相关情况及其质量标准，提供制剂处方工艺研究与验证资料、批生产记录、样品自检报告、稳定性研究资料

等。典型问题有：①辅料变更关联其他重大变更，不宜按中等变更备案，如某片剂拟将糖衣片变更为薄膜包衣片，但糖衣片规格表述为“每片心重**g(相当于饮片**g)”，薄膜衣片为每片重**g(相当于饮片**g)^[5]，此变更关联了规格表述的重大变更；某糖浆剂拟删除辅料蔗糖，因《中国药典》2020年版四部制剂通则规定糖浆剂含蔗糖量应不低于45%(g·mL⁻¹)^[6]，故该辅料变更引起了剂型变更。②变更辅料评估不充分，如某合剂拟增加某香精作为矫味剂，未提供资料证明该香精在已批准上市药品中长期使用，无法证明其安全性。

1.5 变更生产工艺

此类中等变更要求开展变更前后的工艺对比及质量比对，提供变更后工艺研究资料、工艺验证资料、批生产记录、样品自检报告、稳定性研究资料等。典型问题有：①未充分论证工艺变更的必要性、合理性，如某茶剂拟增加辐照灭菌，未提供变更前成品的微生物检测数据，也未评估前处理工序降低微生物负载的可行性，难以说明本次变更的必要性和合理性。②变更研究设计不合理，如某酊剂变更药液滤过的滤材及孔径，持有人对变更前后各3批样品进行了质量对比研究，检测指标包括固形物总量、含量测定，上述质量对比研究中存在滤材、药材批间差异等变量，持有人未采用同一批药材按变更前后的工艺试生产的产品进行对比研究。③变更研究考察指标选择不当，如某胶囊有水提取、乙醇提取2条工艺路线，2种提取液分别浓缩成浸膏，再合并浸膏进行制剂成型，持有人变更水提浸膏的浓缩方法，选择该品种质量标准的含量指标作为评价考察指标，但该指标成分为乙醇提取药味的成分，不能作为水提浸膏的评价指标。④变更研究样品规模偏小，不能代表生产实际情况，如某合剂拟增加提取浓缩后清膏的静置、离心工序，仅取少量清膏用来静置、离心，没有开展生产规模下的工艺验证，难以评价工艺变更的合理性。⑤未提供变更后稳定性考察样品的批生产记录，无法确认稳定性考察样品与变更后工艺的一致性。⑥未提供变更后制剂的稳定性研究资料。

1.6 变更注册标准

此类中等变更包括收紧控制限度、变更标准的文字描述、新增检验项目、根据已批准事项对注册标准进行相应修改等情形，要求说明变更的原因及详细变更情况，并按变更后的标准对样品进行检验。典型问题有：①备案内容填写不完整，如某片

剂已在糖衣片基础上获批薄膜衣片，现行标准仅针对糖衣片进行了规定，故持有人备案变更注册标准，拟增加性状、鉴别项目对薄膜衣片的规定，但备案审查表中的备案内容未明确描述上述项目的具体变更内容。②收紧控制限度缺少研究数据，如某丸剂有A、B 2种规格，持有人认为2种规格的处方、制法一致，且2个规格的含量测定方法相同，因此汇总了B规格近年来的含量实际测定数据，以此来收紧A规格的含量限度，但审查发现上述2种规格平均丸重明显不同，生产工艺参数不完全一致，以B规格含量数据拟定A规格的含量限度不合理。

1.7 变更生产场地

此类变更要求比较新旧场地的生产工艺、设备，对变更前后的样品进行质量比对，提供变更后工艺研究与验证资料、批生产记录、样品自检报告、稳定性研究资料等。典型问题有：①质量标准偏低，不能较好反映产品质量，如某糖浆剂质量标准中仅有性状、检查项目，无鉴别、含量测定项目，持有人仅依据现行质量标准进行场地变更前后产品质量对比，难以评估变更对产品质量的影响。②场地变更前后工艺比对不完整，如某胶囊工艺对比资料缺少饮片灭菌参数、制剂工艺参数的对比，无法确认变更前后的生产工艺的一致性。③场地变更后工艺验证批量不符合要求，如某合剂申报批量为18万瓶，但工艺验证批量仅为3 000瓶。④场地变更后检验方法有误，如某合剂采用紫外分光光度法进行含量测定，供试品溶液稀释倍数是质量标准规定方法的10倍，导致样品测定值低于标准曲线的定量范围，供试品溶液吸光度值低于0.1，无法保证测定结果的准确性。⑤场地变更后关联工艺变更研究不充分，如某合剂的中药饮片提取溶剂用量、提取药液浓缩温度发生变更，未进行变更的比对研究；某胶囊变更某饮片湿热灭菌参数，未提供灭菌前后成分比对的数据，以说明该参数的必要性、合理性。⑥混合均匀性验证设计不合理，如某中西药复方制剂含有3种化学药成分，场地变更后总混设备发生变更，其混合均匀性验证考察指标没有选择含量最低的化学药成分。

1.8 变更制剂所用原料药的供应商

《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》(以下简称中药变更指导原则)中未阐述中药原料药供应商变更的相关内容，目前实际操作层面省局多建议持有人参照《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》^[7]相关原则进行研究和

分类,变更后原料药供应商的证明性文件应当包括效期内原料药批准证明性文件(如再注册批准通知书)、药品生产许可证等。典型问题有:①备案资料不规范,如某品种的药学研究资料中原料药供应商名称与备案表中供应商名称不完全一致。②未提供新、旧供应商原料药的质量标准,无法评价变更前、后原料药质量一致性。③未对变更前、后生产的制剂进行质量对比研究,难以评价变更前、后制剂质量一致性。

2 思考与建议

从上述分析的典型问题来看,已上市中药变更存在质量标准偏低、关联变更未被充分识别、研究验证不充分、变更合理性不足等问题,亟需加强已上市中药变更的管理,为此提出以下建议。

2.1 关注中药变更的必要性、合理性

对于成分复杂、活性成分及作用机制不清楚的中药制剂来说,难以从物质基础、吸收利用等方面比较说明变更前后差异^[8],持有人作为中药上市后变更管理的责任主体^[9-11],应完整准确地理解中药变更相关技术要求^[12],基于科学常识、生产经验充分评估变更的必要性、合理性,而不是机械套用指导原则规定的某个情形,仅以个别指标成分作为评价标准。例如变更浓缩、干燥方法,中药变更指导原则将“变更药液浓缩、干燥方法,对活性成分或指标成分含量等不产生明显影响的”情形归为中等变更,但不意味着变更前后活性成分或指标成分含量无明显变化,就可以佐证变更后浓缩、干燥方法的合理性,如果变更后受热温度明显增加、受热时间明显延长,而该变更又无助于提升产品质量,仅依据个别指标成分来评估变更的合理性是不充分的。又如药粉入药的中药制剂,降低微生物污染应首先考虑加强药材的清洗、采用高温瞬时灭菌等方法^[13],而不宜直接增加湿热过度灭菌、辐照灭菌。再如部分品种增加包装规格虽然对产品质量无明显影响,但并非从临床合理角度出发,而是为了应对市场销售,导致了包装规格混乱、包装材料浪费等现象,背离了变更应当科学合理、方便患者使用的初衷。

2.2 系统全面开展中药变更研究

中药制剂质量的影响因素较多,充分的变更研究验证工作对于保证药品质量可控、均一稳定起重要作用^[14]。首先持有人应全面分析处方药味、剂型特点、规格表述、工艺路线、包装材料等变更涉及的要素,借鉴以往变更的典型案例,充分识别可能发

生的关联变更,例如辅料变更可能关联剂型变更,包装规格变更可能关联规格表述变更,包装材质变更可能关联有效期变更。其次科学设计变更研究方案,既要考虑中药变更指导原则通用要求,也要结合品种特点、变更类型开展个性化研究,例如中药变更指导原则将“变更饮片粉末灭菌方法,对其活性成分或指标成分含量等不产生明显影响的”归为中等变更,饮片粉末如果增加辐照灭菌,不仅需要考察活性成分或指标成分含量的变化,还应当参照《中药辐照灭菌技术指导原则》^[15]开展辐照前后指纹图谱的对比;质量标准缺少定性定量指标的品种,则应视变更情形酌情开展标准提高工作;对于存在多条工艺路线的品种,工艺变更的考察指标应针对拟变更的具体路线进行选择。再次开展中药变更后跟踪研究,目前持有人主要通过药学对比研究来评价变更前后的一致性,然而现有检测手段难以完全反映中药内在的质量,变更带来的安全性、有效性方面的风险可能未被充分暴露,有待于进一步观察识别,建议持有人主动开展中药药物警戒活动,收集变更后产品在大规模人群使用中发生的不良反应,进一步确证变更后产品的安全性、有效性。

2.3 完善中药变更相关指导原则

中药变更指导原则实施以来,在指导持有人开展中药上市后变更研究、规范中药上市后变更管理等方面发挥了重要作用,但实施过程中也出现了亟待解决的问题,例如该指导原则将“普通口服中药固体剂型由糖衣片变更为胃溶型薄膜包衣片”归为中等变更,但由于糖衣片规格以片心重量表述,薄膜衣片以包衣片重量表述,所以此变更必然关联了规格表述的重大变更,故归为中等变更有待商榷。又如该指导原则规定“制剂生产场地的变更不应改变药品的工艺”,由于场地变更往往伴随设备变更,很难做到变更前后工艺完全一致,实际操作层面审评部门可能允许新场地工艺发生合理的工艺变更,但会引申出同一品种2种工艺的问题,如A场地采用喷雾干燥,新增的B场地采用真空干燥,是允许2种工艺并存还是只保留一种,有待于进一步明确此类变更的边界。再如该指导原则对稳定性研究的考察批次、考察时间等要求不够明确,建议基于变更类别及风险程度进一步细化,如场地变更前后处方工艺、原辅料来源、批量、包装材料严格一致,可酌情考虑减免稳定性研究^[16]。

2.4 加强中西药复方制剂变更管理

中西药复方制剂的监管现状仍存在诸多不足,

如管理类归属混乱、基础研究薄弱、一号多规、名称不统一、规格描述不规范等^[17],给该类制剂的上市后变更带来了一些挑战。一是该类制剂有的按中药管理,有的按化学药品管理,上市后变更如按照批准文号类别套用相应的技术指导原则,难免出现无所适从的情况,例如中药文号的该类制剂变更原料药供应商,中药变更指导原则无对应的内容可参考,再如化学药品文号的该类制剂变更所用提取物供应商,化学药品变更指导原则无对应的内容可参考,现实中也无法参考中药进行提取物使用备案。二是该类制剂质量标准偏低,部分品种未完全控制所含化学成分的含量,缺少有关物质、溶出度、含量均匀度等项目的控制,上市后变更难以通过质量标准现有指标评价制剂的关键质量属性,以含量均匀度为例,按中药管理的该类制剂未控制所含化学药的含量均匀度,而企业在生产过程中也很少关注该类制剂的化学药含量均一性,混合均匀性验证缺少相关的考察指标,许佳楠等^[18]研究发现同一厂家同一批次中西药复方制剂中化学成分的含量差异较大,含量不均匀性问题势必影响药物安全性、有效性。综上,中西药复方制剂存在一定的特殊性,亟需制定符合其特点的变更指导文件,以加强其上市后变更管理。

3 结语

本文以近10年福建省中药上市后变更申请为研究对象,概述了上市变更申请涵盖的变更情形及数量,结合以往的沟通交流案例、审评检查经验,重点分析了上述变更存在的典型问题,并针对上述问题提出了关注中药变更的必要性及合理性、系统全面开展中药变更研究、完善中药变更相关指导原则、加强中西药复方制剂变更管理等建议。持有人可借鉴本文提出的典型问题,充分评估变更的必要性、合理性,全面系统地设计变更研究方案,充分研究后按照相应的法规路径申报。本文也可作为药监部门开展中药上市后变更监管的参考,使中药上市后变更管理更加科学、高效,督促持有人按照法规要求开展上市后变更研究,确保已上市中药的变更满足安全、有效、质量可控的要求。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 药品上市后变更管理办法(试行) [EB/OL] (2021-01-12) [2024-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210113142301136.html>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行) [EB/OL] (2021-04-01) [2024-07-19]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines on studies of post-marketing CMC changes to Chinese Medicines (trial implementation) [EB/OL] (2021-04-01) [2024-07-19]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1>.
- [3] 张颖. 变更已上市药品有效期的补充申请技术审评要点 [J]. 黑龙江医药, 2018, 31(3): 513-515. Zhang Y. Key points for technical review of supplementary application for changing the validity period of listed drugs [J]. Heilongjiang Med J, 2018, 31(3): 513-515.
- [4] 关宏峰, 赵晓霞, 唐溱, 等. 中药稳定性研究试验设计与问题分析 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(6): 1139-1143. Guan H F, Zhao X X, Tang Z, et al. Test design and analysis of stability research on Chinese medicine [J]. Mod Chin Med, 2022, 24(6): 1139-1143.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 中成药规格表述技术指导原则 [EB/OL] (2017-12-18) [2024-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20171225185201423.html>. State Food and Drug Administration. Technical guidelines for the formulation of specifications for proprietary Chinese Medicines [EB/OL] (2017-12-18) [2024-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20171225185201423.html>.
- [6] 中国药典[S]. 四部. 2020. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [7] 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) [EB/OL] (2021-02-10) [2024-07-19]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4ec3dca752a82347bdf24ad3d3e85113>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines on studies of post-marketing CMC changes to chemical drugs (trial implementation) [EB/OL] (2021-02-10) [2024-07-19]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4ec3dca752a82347bdf24ad3d3e85113>.
- [8] 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.
- Yang C M, Zhao W, Qu J B, et al. Formulation of Technical Guidelines in Line with Characteristics and Principles of Traditional Chinese Medicine Changes to Improve Quality of Such Preparations——Interpretation of Technical Guidelines for the Study of Pharmaceutical Changes in Traditional Chinese Medicines [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(8): 2016-2019.
- [9] 吴斌,高静,关宏峰. 已上市中药变更的监管要求、思考及建议[J]. 中成药, 2023, 45(12): 4191-4196.
- Wu B, Gao J, Guan H F. Regulatory requirements, reflections and suggestions on changes in listed Chinese Medicines [J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(12): 4191-4196.
- [10] 吴仁德,谢春菲,金狮,等. 对药品上市许可持有人进行药品上市后变更的管理[J]. 药品评价, 2022, 19(11): 641-644.
- Wu R D, Xie C F, Jin S, et al. Discussion on the post-approval change for marketing authorization holder [J]. Drug Eval, 2022, 19(11): 641-644.
- [11] 张辉,朱明,魏春敏. 药品上市许可持有人制度下的变更控制策略[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(5): 604-609.
- Zhang H, Zhu M, Wei C M. Strategy of post approval changes control under the marketing authorization holder system [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2022, 39(5): 604-609.
- [12] 袁建龙,张灵娜,陈晴宇,等. 已上市化学药品中等变更的典型问题分析[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(10): 1517-1520.
- Yuan J L, Zhang L N, Chen Q Y, et al. Analysis of typical problems of moderate change in post-approval chemical drugs [J]. Chin J Pharm, 2023, 54(10): 1517-1520.
- [13] 周跃华. "以患者为中心"的中药新药药学研究与评价的思考与实践[J]. 中草药, 2022, 53(13): 3889-3896.
- Zhou Y H. Consideration and practice on pharmaceutical research and evaluation of "patient-focused" new traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(13): 3889-3896.
- [14] 赵兰婷,马玲玲,卢雪明,等. 已上市中药制剂生产场地变更管理现状分析[J]. 中国医药导刊, 2023, 25(12): 1219-1222.
- Zhao L T, Ma L L, Lu X M, et al. Status analysis of traditional Chinese medicine preparations in production site change management [J]. Chin J Med Guide, 2023, 25(12): 1219-1222.
- [15] 国家食品药品监督管理总局. 中药辐照灭菌技术指导原则[EB/OL] (2015-11-09) [2024-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtggtg/20151109120001767.html>2015.
- State Food and Drug Administration. Guiding principles of Chinese Medicine irradiation sterilization technology [EB/OL] (2015-11-09) [2024-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtggtg/20151109120001767.html>2015.
- [16] 国家食品药品监督管理局. 药品技术转让注册管理规定[EB/OL] (2009-08-19) [2024-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20090819174401722.html>.
- State Food and Drug Administration. Regulations on the registration of pharmaceutical technology transfer [EB/OL] (2009-08-19)[2024-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20090819174401722.html>.
- [17] 李霞,徐升兵. 中西药复方制剂再评价的有关问题探讨[J]. 药物评价研究, 2017, 40(5): 577-585.
- Li X, Xu S B. Discussion about re-evaluation of compound preparation of Chinese-Western medicine on post-marketing drug [J]. Drug Eval Res, 2017, 40(5): 577-585.
- [18] 许佳楠,邓剑壕,冯豆,等. 中药固体制剂均匀性问题分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 228-234.
- Xu J N, Deng J H, Feng D, et al. Analysis on uniformity problem of Chinese materia Medica solid preparation [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2017, 23(4): 228-234.

[责任编辑 刘东博]