

• 药事管理 •

医疗机构中药制剂注册管理和技术要求的情况研究

孙 昱¹, 孙国祥^{2*}

1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022

2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016

摘 要: 医疗机构中药制剂是中药新药的重要储库。梳理医疗机构中药制剂注册和备案的管理依据, 分析其一般情形, 并将医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂的现行申报资料和技术要求进行对比。旨在了解医疗机构中药制剂的品种情况及申报资料中可能存在的问题, 为更好地应用人用经验, 豁免来源于医疗机构中药制剂的中药新药申报资料提供参考。

关键词: 医疗机构中药制剂; 注册管理; 人用经验; 申报资料豁免; 技术要求

中图分类号: R288.4 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)18-4816-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.18.027

Study on registration management and technical requirements of Chinese medicine preparations in medical institutions

SUN Yu¹, SUN Guo-xiang²

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

2. College of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Chinese medicine preparations in medical institutions are an important reservoir for new traditional Chinese medicines. The management basis for the registration and filing of Chinese medicine preparations in medical institutions are sorted out, and the general situation is analyzed, and the current filing information and technical requirements of Chinese medicine preparations in medical institutions and new traditional Chinese medicine compound preparations are compared. The purpose is to understand the variety of Chinese medicine preparations in medical institutions and the potential issues in the application materials, and to provide reference for better application of human experience and exemption from the application materials of new traditional Chinese medicines derived from Chinese medicine preparations in medical institutions.

Key words: Chinese medicine preparations in medical institutions; registration management; human experience; exemption of application material; technical requirement

很多复方中药新药来自于医疗机构中药制剂, 医疗机构中药制剂研究数据的积累可以作为中药新药复方制剂研发的重要组成部分, 是中药新药复方制剂研发的一条重要路径和关键环节。本文旨在了解省药品监督管理局对医疗机构中药制剂注册管理的依据和一般情形, 重点比较医疗机构中药制剂在省药品监督管理局注册的技术要求与中药新药复方制剂现行技术要求的差距, 为更好地应用人用经验, 豁

免来源于医疗机构中药制剂的中药新药申报资料提供参考, 为建立符合中药特点的审评体系提供参考。

1 医疗机构中药制剂注册及备案的管理依据

1.1 医疗机构中药制剂注册的管理依据

1.1.1 国家药品监督管理局发布的医疗机构制剂注册相关法规依据 医疗机构中药制剂的管理依据为国家药品监督管理局 2005 年发布的《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)^[1], 该文件规定了医疗机构

收稿日期: 2020-06-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573586)

作者简介: 孙 昱, 女, 博士, 主要从事药品审评工作。E-mail: sunyu_amber@126.com

*通信作者 孙国祥, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药指纹学研究。E-mail: gxswmwys@163.com

制剂的申报与审批程序及要求, 限定了不得申报医疗机构制剂的情形。列出了申报资料要求, 与中药新药复方制剂现行申报资料要求进行比较可知, (1) 药学部分: 二者对方剂、工艺、质量研究、稳定性、辅料、药包材等均有要求; (2) 药理毒理部分: 医疗机构制剂的申报资料较为简单, 仅涉及非临床药理学试验、急性毒性试验和长期毒性试验; (3) 临床部分: 二者均包括临床试验方案及总结。此外, 医疗机构中药制剂药理毒理、临床方面的申报资料存在不同的豁免情形。医疗机构中药制剂申报资料的豁免情形可为来源于医疗机构制剂的中药新药申报资料的豁免提供参考。

1.1.2 省药品监督管理局制定的本省医疗机构制剂注册相关实施细则 省药品监督管理局依据《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)^[1]制定本省的医疗机构制剂注册管理办法实施细则。以北京市药品监督管理局为例, 北京市药品监督管理局于 2014 年发布了《北京市医疗机构制剂注册管理办法实施细则》(征求意见稿)^[2], 经查询, 至今尚未颁布该文件的定稿版本。该文件规定了医疗机构制剂的申报与审批程序及要求, 限定了不得申报医疗机构制剂的情形, 《医疗机构制剂注册管理办法》(试行) 基本一致。《医疗机构制剂注册管理办法》(试行) 的基础上, 细化了临床前研究、临床研究、制剂审批的程序及要求。列出了申报资料要求, 与《医疗机构制剂注册管理办法》(试行) 相比, 增加了视情况提供特殊安全性试验资料及文献资料的要求, 其余申报资料的要求基本与《医疗机构制剂注册管理办法》(试行) 一致。此外, 北京市局的医疗机构制剂注册管理办法实施细则中, 药理毒理、临床申报资料的豁免情形基本与《医疗机构制剂注册管理办法》(试行) 一致。

1.2 医疗机构中药制剂备案的管理依据

1.2.1 国家药品监督管理局发布的医疗机构中药制剂备案相关法规依据 医疗机构中药制剂备案的管理依据为国家药品监督管理局 2018 年发布的《医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告》^[3], 该文件规定了传统中药制剂的范围, 主要从提取工艺和剂型方面进行限定, 并规定了不得备案的情形。列出了备案资料要求, 包括处方、工艺、质量研究、稳定性、原辅料、药包材、非临床药理学、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验等。医疗机构中药制剂备案资料无需提供临床方面的研究

资料, 且在药理毒理方面存在不同的申报资料豁免情形。

1.2.2 省药品监督管理局制定的本省医疗机构中药制剂备案相关实施细则 省药品监督管理局依据《总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告》(国家局备案管理文件) 制定本省的医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则。以北京市药品监督管理局为例, 北京市药品监督管理局于 2018 年发布了《北京市医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则(试行)》^[4]。该文件规定了传统中药制剂的范围, 以及不得备案的情形。在国家药品监督管理局备案管理文件的基础上, 细化了备案流程, 增加了备案品种管理、监督管理。要求提供的申报资料与可豁免的情形与国家药品监督管理局备案管理文件中相关内容基本一致, 并增加了申报资料的详细要求。

2 医疗机构中药制剂注册管理的一般情形

2.1 医疗机构中药制剂获批/备案情况(不完全统计)

2.1.1 全国医疗机构制剂批准文号数 截至 2012 年 12 月 31 日, 全国医疗机构制剂批准文号数达 50 781 个(中药制剂 32 703 个, 占 64.4%; 化学药制剂占 35.6%)^[5]。各省市医疗机构制剂批准文号持有量不均衡, 数量最多的 4 274 个, 最少的 61 个。对全国 31 个省份的调研情况可知, 持有医疗机构制剂(含中药制剂和化学药制剂)批准文号≥3 000 个的省份有 6 个; 文号数 1 000~3 000 个的省份有 12 个; 文号数 500~1 000 个的省份有 7 个; 文号数小于 500 个的省份有 6 个。

2.1.2 部分省、直辖市医疗机构中药制剂的获批数 2009—2014 年山西省医疗机构中药制剂获批数最多, 为 69 个^[6], 见表 1。

表 1 2009—2014 年部分省、直辖市医疗机构中药制剂获批数
Table 1 Numbers of approved Chinese medicine preparations in medical institutions of some provinces and municipalities from 2009 to 2014

年度	中药制剂获批数							
	山西	甘肃	吉林	河北	北京	安徽	新疆	上海
2014	7	0	0	0	0	0	0	0
2013	6	0	14	0	1	2	0	0
2012	11	15	20	0	2	0	0	0
2011	15	1	0	20	9	0	0	1
2010	5	20	0	6	8	4	9	0
2009	25	16	0	6	6	9	0	1
总计	69	52	34	32	26	15	9	2

2.1.3 湖南省医疗机构中药制剂的品种情况及产值 文献数据显示湖南省医疗机构中药制剂共 736 个批准文号,剂型包括胶囊、颗粒、片、糖浆、丸、合剂、搽剂、酒、散剂(粉)、膏(软膏)、酊、口服液、滴鼻液、洗液、袋泡剂(茶)、黑药、含漱液等^[7]。按 2016 年统计数据,湖南省中成药销售额为

107.75 亿元,湖南省医疗机构中药制剂年均产值 3 亿元左右,仅占湖南省中成药总销售额的 2.78%。

2.1.4 新型冠状病毒病相关的医疗机构中药制剂应急备案审批数 截至 2020 年 3 月 11 日,我国已有 25 个省份的医疗机构中药制剂完成备案审批并投入临床使用^[8],医疗机构中药制剂备案品种数见表 2。

表 2 25 个省份新型冠状病毒病相关的医疗机构中药制剂应急备案审批数

Table 2 Numbers of approvals for emergency filing of Chinese medicine preparations in medical institutions related to new coronavirus diseases in 25 Provinces

序号	省份	获批数	序号	省份	获批数
1	北京	6	14	湖南	1, 另对 46 个方剂进行备案
2	河北	6	15	湖北	4
3	山西	7	16	广东	1
4	内蒙古	对 21 个蒙药传统制剂进行备案	17	广西	3, 另对 9 个方剂进行备案
5	辽宁	5	18	四川	4
6	吉林	1	19	重庆	2
7	黑龙江	1	20	云南	10
8	上海	2	21	西藏	允许临时配制 24 个藏药制剂
9	江苏	2	22	陕西	3
10	浙江	4	23	甘肃	3
11	安徽	1	24	青海	9
12	江西	3	25	宁夏	4
13	山东	4			

由表 2 可知,25 个省份应急备案审批了新型冠状病毒病相关的医疗机构中药制剂品种共 86 个,此外,对 45 个民族药制剂、55 个方剂也进行了备案。

2.2 部分省份医疗机构中药制剂申报情况及常见问题

2.2.1 山东省医疗机构中药制剂申报情况及常见问题 2015—2018 年,山东省医疗机构中药制剂共申报 88 个品种,获批 64 个,获批率为 72.7%^[9]。未获批原因见表 3。

表 3 山东省医疗机构中药制剂未获批品种的未获批原因
Table 3 Reasons for unapproved varieties of unapproved Chinese medicine preparations in medical institutions in Shandong Province

序号	未获批原因	未获批品种数	占比/%
1	处方中含毒性药材但未进行相关的研究	8	33.3
2	临床定位不准确	8	33.3
3	无合法药材使用资质	3	12.5
4	研究不合理、不充分	3	12.5
5	其他	2	8.3

2.2.2 广东省医疗机构中药制剂申报情况及常见问题 2016—2018 年广东省医疗机构中药制剂共申报 60 个品种,获批 24 个,获批率为 40.0%^[10]。对未通过技术审评的 36 个品种的注册申报资料各项目进行系统分析,只因 1 个问题而未获批的品种数为 26 个,存在 2 个问题而未获批的品种数为 8 个,存在 2 个以上问题而未获批的品种数为 2 个。故 36 个未获批品种对应存在 47 个问题,见表 4。

表 4 广东省医疗机构中药制剂未获批品种存在的问题
Table 4 Problems of unapproved varieties of Chinese medicine preparations in medical institutions in Guangdong Province

序号	存在的问题	问题数	占比/%
1	处方组成不固定	2	4.3
2	申报品种的主治设定依据不足或用药人群扩大化	12	25.5
3	配制工艺研究存在问题	12	25.5
4	辅料使用存在问题	6	12.8
5	直接接触制剂的包装材料和容器存在问题	8	17.0
6	申报资料不齐全	2	4.3
7	证明性文件不符合要求	5	10.6

2.2.3 上海市医疗机构中药制剂申报情况及常见问题 2010 年 1 月 1 日—2017 年 10 月 12 日,上海市医疗机构中药制剂申请数约为 1 618 个,上海市有效医疗机构中药制剂批准文号约为 615 个^[11]。该文献未总结上海市医疗机构中药制剂的获批情况,但总结出普遍存在的问题:(1) 配制工艺研究不充分,如配制工艺设计不合理、工艺参数范围确定缺少依据等;(2) 质量研究不严谨,如质量控制检验项目制定不全面或缺乏科学性,缺少有效成分或指标成分的定量质控手段,缺乏含量限度范围的数据积累,无法提供微生物限度检查方法验证资料等;(3) 药效和安全性及临床研究缺乏科学性:如未对毒性试验的异常情况进行分析,无法说明长期毒性试验周期是否支持临床疗程;临床试验方案设计不科学,对照药选择不合理,纳入和排除标准不明确,合并用药或合并治疗规定不合理等。

2.2.4 吉林省医疗机构中药制剂申报情况及常见问题 2010—2017 年,吉林省医疗机构中药制剂共申报 227 个品种,获批 173 个,获批率为 76.2%^[12]。值得关注的是,获批的 173 个品种均为豁免临床试验、非临床药效学试验的制剂,仅有 6 个品种含有毒性药材提交急性毒性和长期毒性试验资料。申报资料中存在的问题包括:(1) 中药制剂命名不合理;(2) 证明性资料提交不全面;(3) 处方理论依据及使用背景情况不清晰;(4) 说明书样稿内容不规范、不全面;(5) 配制工艺的研究不科学、不充分;(6) 制剂质量标准书写不规范、研究不深入;(7) 制剂稳定性试验存在真实性问题,可信度不高;(8) 处方与上市药品雷同;(9) 日服用剂量与原组方用量差距较大。

2.3 医疗机构中药制剂注册管理的一般情形小结

2.3.1 全国医疗机构制剂批准文号数现状不明 目前文献仅能查询得到截至 2012 年底的全国医疗机构制剂(中药制剂+化学药制剂)批准文号数为 50 781 个,其中医疗机构中药制剂批准文号数为 32 703 个。从 2013 年至今,医疗机构中药制剂文号数的变化情况未能掌握。

2.3.2 2009 年以来医疗机构中药制剂获批情况及产值占比 2009 年以来,不同省份的医疗机构中药制剂获批品种数差别较大。从湖南省的情况分析,医疗机构中药制剂占中成药的销售比值不高,2016 年湖南省医疗机构中药制剂仅占湖南省中成药总销售额的 2.78%。

2.3.3 疫情相关的医疗机构中药制剂应急备案审批

情况 疫情发生以来,截至 2020 年 3 月 11 日,25 个省份的医疗机构中药制剂已完成 86 个品种的应急备案审批,并且对 45 个民族药制剂、55 个方剂也进行了备案。

2.3.4 医疗机构中药制剂未获批的主要原因 通过分析医疗机构中药制剂的未获批原因,可知大部分涉及的问题包括(1) 处方方面:处方理论依据及使用背景情况不清晰、处方组合不固定、处方与上市药品雷同等;(2) 工艺研究的问题;(3) 临床方面:临床定位不准确、主治设定依据不足或用药人群扩大化、临床试验方案设计不科学、日服用剂量与原组方用量差距较大等。

2.3.5 已获批医疗机构中药制剂品种申报资料提交情况 值得关注的是,吉林省医疗机构中药制剂获批的 173 个品种均为豁免临床试验、非临床药效学试验的制剂,仅有 6 个品种含有毒性药材提交急性毒性和长期毒性试验资料。提示 2009 年以来获批的医疗机构中药制剂,可能有相当一部分品种的申报资料不含临床试验、非临床药效学试验、急性毒性和长期毒性试验,即仅提供了药学研究资料。

3 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂的现行申报资料和技术要求对比

3.1 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂现行申报资料要求的对比

将《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)《总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告》与中药新药复方制剂的现行申报资料要求进行对比,见表 5。中药新药复方制剂的现行申报资料要求参考 2007 年颁布的《药品注册管理办法》(局令第 28 号)^[13]附件 1 中的中药、天然药物注册分类及申报资料要求。

另外,来源于医疗机构中药制剂的中药新药申报资料豁免情形参考《中药注册管理专门规定》(征求意见稿)^[14](专门规定征求意见稿)中“十五、【豁免来源于医疗机构制剂的中药新药的申报资料。】”。该文件列出了豁免申报资料的情形,尚存 2 个问题有待探讨:(1) 来源于医疗机构制剂的中药新药申报资料豁免的前提条件;(2) 在何种情形下,可豁免药学的工艺及稳定性研究、豁免非临床有效性研究、豁免 I、II 期临床试验。

由表 5 可得如下建议,来源于医疗机构中药制剂的中药新药申报资料可申请豁免的条件可考虑从工艺、剂型、与人用经验的一致性、处方药味等方

表 5 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂现行申报资料要求的对比

Table 5 Comparison on current filing information requirements of Chinese medicine preparations in medical institutions and new Chinese medicine compound preparations

项目	注册管理	备案管理	现行申报资料要求及专门规定征求意见稿中的豁免情形
医疗机构制剂不得注册或备案的范围	市场上已有供应的品种；含有未经国家《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》中规定的不得作为医疗机构制剂申报的情形；与市场上已有供应品种相同处方的不同剂型品种；中药注射剂；中药、化学药组成的复方制剂；麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品；其他不符合国家有关规定的制剂	传统中药制剂包括：由中药饮片经粉碎或仅经水或油提取制成的固体（丸剂、散剂、丹剂、锭剂等）、半固体（膏滋、膏药等）和液体（汤剂等）传统剂型；由中药饮片经水提取制成的颗粒剂以及由中药饮片经粉碎后制成的胶囊剂；由中药饮片用传统方法提取制成的酒剂、酏剂	未规定豁免来源于医疗机构中药制剂的中药新药申报资料的应用范围
可申报注册或备案的范围	无	传统中药制剂包括：由中药饮片经粉碎或仅经水或油提取制成的固体（丸剂、散剂、丹剂、锭剂等）、半固体（膏滋、膏药等）和液体（汤剂等）传统剂型；由中药饮片经水提取制成的颗粒剂以及由中药饮片经粉碎后制成的胶囊剂；由中药饮片用传统方法提取制成的酒剂、酏剂	
药学部分申报资料	处方、工艺、质量研究、稳定性、辅料、药包材	处方、工艺、质量研究、稳定性、原辅料、药包材	处方、工艺、质量研究、稳定性、辅料、药包材
药学部分申报资料要求	无特殊要求	无特殊要求	无特殊要求
药学部分申报资料可豁免情形	不可豁免	不可豁免	可豁免工艺及稳定性研究（专门规定征求意见稿）
药学部分申报资料豁免条件	无	无	处方组成、提取工艺、剂型、包装等与该医疗机构制剂一致
药理毒理部分申报资料	非临床药效学试验、急性毒性试验和长期毒性试验	非临床药效学、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验	非临床药效学、一般药理研究、急性毒性试验、长期毒性试验，以及其他视情况要求的毒理试验
非临床药效学试验申报资料可豁免情形	可豁免	可豁免	可豁免（专门规定征求意见稿）
非临床药效学试验申报资料豁免条件	根据中医药理论组方，利用传统工艺配制（即制剂配制过程没有使原组方中治疗疾病的物质基础发生变化的），且该处方在本医疗机构具有 5 年以上（含 5 年）使用历史的中药制剂	处方在本医疗机构具有 5 年以上（含 5 年）使用历史	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

续表5

项目	注册管理	备案管理	现行申报资料要求及专门规定征求意见稿中的豁免情形
急性毒性、长期毒性试验要求	处方组成含有法定标准中标识有毒性及现代毒理学证明有毒性的药材;处方组成含有十八反、十九畏配伍禁忌;处方中的药味用量超过药品标准规定的,需提交急性和长期毒性试验资料	处方中含法定标准中标识有“剧毒”“大毒”及现代毒理学证明有明确毒性的药味;处方组成含有十八反、十九畏配伍禁忌,需提交单次和重复给药毒性试验资料	无论是否含有毒药材,一般情况下,需提供急性和长期毒性试验资料。符合要求的,可不进行长期毒性试验
急性毒性、长期毒性试验可豁免情形	可豁免	可豁免	不可豁免(专门规定征求意见稿)
急性毒性、长期毒性试验豁免条件	根据中医药理论组方,利用传统工艺配制(即制剂配制过程没有使原组方中治疗疾病的物质基础发生变化的),且该处方在本医疗机构具有5年以上(含5年)使用历史的中药制剂	处方在本医疗机构具有5年以上(含5年)使用历史	无
临床部分申报资料	临床试验方案及总结	无需提供	临床试验方案及总结
临床部分申报资料要求	不少于60例;中药制剂的功能主治的表述必须使用中医术语、中医病名	不涉及	I期为20~30例,II期为100例,III期为300例,IV期为2000例
临床部分申报资料可豁免情形	可豁免	不涉及	可豁免I、II期临床试验(专门规定征求意见稿)
临床部分申报资料豁免条件	根据中医药理论组方,利用传统工艺配制(即制剂配制过程没有使原组方中治疗疾病的物质基础发生变化的),且该处方在本医疗机构具有5年以上(含5年)使用历史的中药制剂	不涉及	未明确

面进行考虑。

3.2 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂现行技术要求的对比

根据贵州药品监督管理局2012年发布的《贵州省医疗机构制剂技术审评要点(中药、民族药)(试行)》,北京市药品监督管理局2014年发布的工艺、质量、稳定性、药效学、急性毒性、长期毒性,结合现行中药新药复方制剂的技术要求进行对比分析。

中药新药复方制剂现行技术要求包括原料前处理^[15]、提取纯化^[16]、制剂研究^[17]、中试研究^[18]、稳定性研究^[19]、急性毒性研究^[20]、长期毒性研究^[21]、临床研究一般原则^[22]、证候类中药新药临床研究^[23]等。

3.2.1 处方与药材 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂现行技术要求的处方与药材相关对比见表6。

3.2.2 工艺要求 医疗机构中药制剂与中药新药复

方制剂现行技术要求的工艺相关对比见表7。

3.2.3 质量研究 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂现行技术要求的的质量研究相关对比见表8。

3.2.4 稳定性研究 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂现行技术要求的稳定性研究相关对比见表9。

3.2.5 辅料 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂现行技术要求的辅料相关对比见表10。

3.2.6 药包材 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂现行技术要求的药包材相关对比见表11。

3.2.7 非临床药效学 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂现行技术要求的非临床药效学相关对比见表12。

3.2.8 急性毒性试验 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂现行技术要求的急性毒性试验相关对比见表13。

表 6 处方与药材相关对比

Table 6 Comparison on prescriptions and medicinal materials

项目	贵州	北京	现行技术要求	备注
药味用量	各药味用量为日用量	毒性药材的日用量不得超过法定标准规定。毒性药材根据《中国药典》、部颁标准,进口药材标准,省、自治区、直辖市的中药材标准中标注为大毒(或剧毒)和有毒的药材,如制附子、制川乌、制草乌等。国务院《医疗用毒性药品管理办法》(1988 年)中规定的毒性药品管理品种不得在制剂中使用	原则上不超药典用量,实际可根据毒理数据判断能否超药典用量	新药现行要求对药味用量的要求更灵活
药材是否具有法定标准	如药材无法定标准,先制定药材标准并与制剂一并申报	必须具有法定标准(包括《中国药典》、部颁中药材标准、省级药材标准及中药饮片炮制规范。实施批准文号管理的中药材、中药饮片必须具有批准文号)	如药材无法定标准,应先按新药药材进行申报,但尚未有按新药药材进行申报的先例	新药现行申报资料要求允许无法定标准的药材按要求进行申报
药材基原、产地、采收期	应明确基原	固定基原(1 个)、固定产地,注明采收期	固定基原(1 个)、固定产地、注明采收期	基本一致
处方来源	具体出处、演变情况、临床应用经验	在北京市相关的医疗机构制剂指导原则中未规定	说明具体出处、演变情况、临床应用经验	基本一致
以提取物为原料的药味	需提供提取物的制法和原药材标准	提取物应具有法定标准,应提供提取物的制备方法、质量标准及相关研究资料。外购提取物的除提供提取物的制备方法和质量标准外,还应提供其来源的相关证明性文件。实施药品批准文号管理的提取物,需提供提取物的批准证明文件和质量标准	如为外购提取物,提供制备方法和质量标准及相关资质证明文件;如为自制提取物,需进行申报,获得提取物的批准文号。实施药品批准文号管理的提取物,需提供提取物的批准证明文件	基本一致

表 7 工艺相关对比

Table 7 Related comparisons on processing

项目	贵州	北京	现行技术要求	备注
剂型选择	提供文献依据和(或)试验资料	提供文献依据或试验资料	提供文献或试验数据	基本一致
提取工艺研究				
药材前处理	说明加工处理的方式	说明加工处理的方式	说明加工处理的方式	基本一致
提取工艺路线	一般应复方提取,未按复方提取的说明理由。根据临床定位及文献查询所得药味的有效成分进行设计	提取溶剂应避免使用一、二类有机溶剂。一般采用单因素或多因素、多水平(如正交试验)等方法,对溶媒种类、提取时间、提取次数及溶媒的浓度、用量等进行考察。考察含测指标含量	提取溶剂应避免使用一、二类有机溶剂。根据临床定位及文献查询所得药味的有效成分进行设计。没有特别强调应复方提取。考察含测指标成分含量及浸膏得率	新药现行申报资料要求未强调提取工艺路线的设计必须采用正交试验等方法,而且没有特意强调应复方提取

续表7

项目	贵州	北京	现行技术要求	备注
分离、纯化、浓缩 与干燥工艺研究				
分离与纯化	可采用的工艺包括醇沉、树脂吸附、膜分离技术等，考察指标成分含量	可采用的工艺包括醇沉、大孔吸附树脂、聚酰胺、硅胶或有机溶剂等材料进行分离纯化	可采用醇沉、树脂吸附等方式，考察浸膏得率、指标成分转移率	基本一致
浓缩与干燥	考察干膏得率、指标成分的含量	未指出应考察的项目	考察干膏得率、指标成分的转移率	基本一致
制剂成型研究				
制剂处方设计	筛选辅料种类并确定用量	用于制备固体制剂，应了解原辅料的吸湿性、流动性、溶解性等；用于制备液体制剂，应了解溶解性、pH 值、相对密度等	用于制备固体制剂的原料，应主要了解其溶解性、吸湿性、流动性、稳定性、可压性、堆密度等内容；用于制备口服液体制剂的原料，应主要了解其溶解性、酸碱性、稳定性以及嗅、味等内容，并提供文献或试验研究资料。筛选辅料种类并确定用量	基本一致
制剂成型工艺	提供详细的成型工艺流程，各工序技术条件试验依据等	提供详细的成型工艺流程，各工序技术条件试验依据等	提供详细的成型工艺流程，各工序技术条件试验依据等	基本一致
中试研究	对批量较大（20 倍处方量以上）的制剂应进行中试研究。中试规模应为处方量 10 倍以上，3 批中试数据，包括投料量、半成品量、质量指标、辅料用量、成品量和成品率等。并提供按拟定质量标准检验的结果	应不少于制剂处方量（以制成 1 000 个制剂单位计）的 10 倍。3 批中试研究数据，包括批号、投料量、辅料量、半成品量、成品量、成品率、规格和制剂检验数据等。提供含测指标的转移率数据	均应进行中试研究。中试研究的投料量为制剂处方量（以制成 1 000 个制剂单位计算）的 10 倍以上。申报临床研究时，应提供至少 1 批稳定的中试研究数据，包括批号、投料量、半成品量、辅料量、成品量、成品率等	中试规模的要求及提供的中试数据基本一致；医疗机构制剂一般要求提供 3 批中试数据，中药新药申报临床仅提供 1 批中试数据

表 8 质量研究相关对比
Table 8 Comparison on quality studies

项目	贵州	北京	现行技术要求	备注
处方	全处方量应以制成 1 000 个制剂单位的成品量为准	全处方量应以制成 1 000 个制剂单位的成品量为准	全处方量应以制成 1 000 个制剂单位的成品量为准	基本一致
制法	包括辅料用量，列出关键工艺的参数	写出简明的工艺全过程，列出关键工艺参数。如处方中共多少味药，各药味处理的关键工艺与质量控制参数；提取方法、溶媒种类及其用量、提取温度、提取时间、提取次数、浸膏的相对密度、浓缩干燥方法及温度、辅料种类及用量、制成品总量等	列出关键工艺参数，例如提取溶剂量、浸膏的相对密度，以及辅料用量等	基本一致

续表8

项目	贵州	北京	现行技术要求	备注
性状	制剂颜色如以两种色调组合的,描写时以后者为主,如棕红色表示以红色为主。允许颜色范围,例如棕黄色至棕色。根据中试或大量生产的产品色泽为依据,并至少观察 3~5 批样品	根据至少 3 批中试以上规模样品的颜色、外形描述制剂的剂型或形态。色泽的描述可规定一定的范围,由浅至深描述	对颜色范围未明确是否可接受,颜色的写法要求不具体,未对颜色的制定给出建议	建议中药新药对于质量标准中的性状研究增加关于颜色范围的要求,即可接受一定范围的颜色描述;并对性状的研究给出指导
鉴别	包括显微、理化、光谱、色谱鉴别,也可用指纹图谱鉴别。要求鉴别主要药味、贵重药、毒性药。定性鉴别一般处方组成 2~5 味药的做 1~2 个,处方组成 6~9 味药的做 2~3 个,处方组成大于 10 味药原则上不少于 1/3	包括显微鉴别、理化鉴别(物理、化学、光谱、色谱鉴别)等。原则上应对制剂处方中的全部药味进行鉴别研究,君、臣药味的鉴别如未列入标准正文应至少提供两种方法研究资料。列入标准正文的鉴别药味一般不少于处方药味的 1/2。粉末入药的药味应建立显微鉴别。薄层色谱首选以对照药材作为对照,或同时加以对照品作为对照。展开剂和流动相应避免使用毒性较大的试剂	一般要求对全部药味进行鉴别研究,个别药味如无合适的鉴别方法可不列入标准。至少应满足每条工艺路线有 1 个药味进行鉴别。对于原粉入药的药味应进行显微鉴别	各地医疗机构中药制剂与中药新药现行的鉴别要求略有不同,基本都能满足药品质量控制的需要
检查	按药典要求进行检查	含有毒性药材的,应建立相应毒性成分的限量检查,已进行含量测定的毒性药材可不再进行限量检查。应对口服制剂含有的重金属、砷盐进行考察,视结果决定是否列入质量标准正文。若重金属含量大于百万分之十,或砷盐含量大于百万分之二,应将相应的检查方法及限度列入质量标准正文。制备工艺中使用了第一、二类有机溶剂或大孔吸附树脂的,应建立相应的有机溶剂或树脂残留量检查项	未明确重金属和砷盐检查可不列入标准的限度。要求进行残留溶剂的检查	建议中药新药质量标准制定的相关要求中明确可不列入标准的重金属和砷盐检查限度
含量测定	首选君药(主药)、贵重药、毒性药。如测定有干扰存在困难,可测大类成分或浸出物代替,也可考虑生物测定等其他方法。含量限(幅度)指标,应根据实测数据(临床用样品至少有 3 批、6 个数据,配制用样品至少有 6 批、12 个数据)制订。含量限度一般规定低限,或幅度。毒性成分必须规定限量	首选处方中君臣药、毒性药、贵重药所含的有效成分或指标成分制定含量测定项目。未建立含量测定项的中药制剂应建立浸出物或提取物检查。含量限度应提供至少 3 批中试样品、不少于 6 个数据的研究资料,应规定低限或制订限度范围。国家已有含量测定方法的毒性药味(包括有毒矿物药和动物药),应建立毒性成分的含量测定方法,并规定高限和低限	一般要求必须有含量测定项,并制定含量限度的上下限范围。未对实测数据的个数进行具体要求,鼓励上市后积累数据进一步缩小含量测定范围	各地医疗机构中药制剂与中药新药含量测定的控制略有不同,基本能满足药品质量控制的需求
规格	应制订制剂单位的重量、装量、含量或一次服用。	列出制剂单位的含生药量、重量、装量或标示含量等	按《中成药规格表述技术指导原则》进行规范表述。将装量规格写在说明书的【包装】项下	医疗机构制剂的相关技术要求制定年份较早,故未能按规格表述指导原则进行要求

表 9 稳定性研究相关对比

Table 9 Related comparisons on stability studies

项目	贵州	北京	现行技术要求	备注
研究时长	至少提供 3 个月的加速试验及长期试验资料	申报临床前研究或直接申请配制时,原则上应提供 6 个月的加速试验和不少于 6 个月的长期试验资料;申请配制时原则上应提供不少于 12 个月的长期试验资料	对于申报临床研究的新药,应提供至少 6 个月的长期试验考察资料和 6 个月的加速试验资料。对于申报生产的样品,应包括加速试验 6 个月和长期试验 18 个月以上的研究数据	基本一致,有的地方医疗机构中药制剂稳定性研究要求的稳定性数据时间较短
样品批次要求	3 批样品	影响因素试验一般可采用 1 批小试规模样品;加速试验和长期试验一般应采用不少于 3 批中试规模样品	影响因素试验可采用 1 批小试规模样品进行;加速试验和长期试验应采用 3 批中试以上规模样品进行	基本一致

表 10 辅料相关对比

Table 10 Related comparison on excipients

贵州	北京	现行技术要求	备注
使用已获批的辅料,提供辅料的来源、质量标准 and 检验报告书	一般应符合药用要求,应提供合法来源,并有固定的供应商。辅料经检验合格后方可使用	未规定必须使用已获批的辅料,实行原辅包关联审评,提供辅料的来源、质量标准和检验报告书	医疗机构中药制剂一般要求使用已获批的辅料,中药新药可使用未获批的辅料

表 11 药包材相关对比

Table 11 Related comparison on medicine packaging materials

贵州	北京	现行技术要求	备注
使用已获批的药包材,并提供药包材的来源、质量标准和检测报告	在工艺研究指导原则中未对应提供的资料进行规定	未规定必须使用已获批的药包材,实行原辅包关联审评,提供药包材的来源、质量标准和检验报告书	医疗机构中药制剂一般要求使用已获批的药包材,中药新药可使用未获批的药包材

表 12 非临床药效学相关对比

Table 12 Related comparison on non-clinical pharmacodynamics

项目	贵州	北京	现行技术要求	备注
剂量组数	各种试验至少应设 3 个剂量组,大动物(猴、狗等)试验或在特殊情况下,可适当减少剂量组	一般设置 3 个剂量组	暂无相应的指导原则	建议制定中药新药非临床
对照组	应设对照组,包括正常动物空白对照组、模型动物对照组、阳性药物对照组(必要时增设溶媒或赋形剂对照组)	包括阴性对照和阳性对照,必要时设空白对照	暂无相应的指导原则	药效学研究的相关指导文件
受试物	中试样品	中试或中试以上规模样品	暂无相应的指导原则	

表 13 急性毒性试验相关对比

Table 13 Comparison on acute toxicity tests

项目	贵州	北京	现行技术要求	备注
给药容量	经口给药,大鼠给药容量一般每次不超过 20 mL·kg ⁻¹ ,小鼠一般每次不超过 40 mL·kg ⁻¹	未限定具体的给药容量限度	经口给药,大鼠给药容量一般每次不超过 20 mL·kg ⁻¹ ,小鼠一般每次不超过 40 mL·kg ⁻¹	基本一致
观察期限	一般为 14 d	一般连续观察至少 14 d	一般为 14 d	基本一致
受试物	中试样品	中试或中试以上规模样品	中试样品	基本一致
对照组	应设空白和(或)阴性对照组	未明确要求	应设空白和/或阴性对照组	基本一致
动物种类个数等要求	无特殊规定	无特殊规定	可采用一种动物	

3.2.9 长期毒性试验 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂现行技术要求的长期毒性试验相关对比见表 14。

3.2.10 临床试验 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂现行技术要求的临床试验相关对比见

表 15。北京市药品监督管理局发布的医疗机构中药制剂的相关技术研究指导原则中, 不含临床试验的内容, 故表 15 中仅对贵州省医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂现行技术要求的临床试验进行对比。

表 14 长期毒性试验相关对比
Table 14 Comparison on long-term toxicity tests

项目	贵州	北京	现行技术要求	备注
受试物	中试规模	中试或中试以上规模样品	中试样品	基本一致
动物种类	可选择一种动物	无相关说明	1. 若处方中各味药材均符合法定标准, 无毒性药材, 无十八反、十九畏等配伍禁忌, 又未经化学处理(水、乙醇粗提除外) 急性毒性试验(采用最大给药容量、最大给药浓度) 未见明显毒性反应, 临床实际用药期为 1 周以内者, 可免做长期毒性试验。	基本一致, 中药新药复方制剂的长期毒性试验对于应做几种动物试验的规定较为详细
个数等要求			2. 临床用药超过 1 周, 可先进行一种动物(啮齿类) 的长期毒性试验, 当发现明显毒性时, 为进一步研究毒性情况, 再采用第 2 种动物(非啮齿类) 进行研究。	
			3. 处方中含有毒性药材(见附录 IV)、无法定标准药材或有十八反、十九畏等配伍禁忌时, 则应进行 2 种动物(啮齿类和非啮齿类) 的长期毒性试验	
每组动物数量	一般大鼠可为雌、雄各 10~30 只, 犬可为雌、雄各 3~6 只	一般大鼠可为雌、雄各 10~30 只, 犬可为雌、雄各 3~6 只	一般大鼠可为雌、雄各 10~30 只, 犬或者猴可为雌、雄各 3~6 只	基本一致
给药频率	应每天给药, 且每天给药时间相同。试验周期长(3 个月或以上) 者, 也可采取每周给药 6 d	应每天对试验动物进行给药, 给药期限长(3 个月或以上) 的制剂每周至少应给药 6 d	原则上应每天给药, 且每天给药时间相同。试验周期长(3 个月或以上) 者, 也可采取每周给药 6 d	基本一致
给药容量	大鼠 1~2 mL/100 g 体质量, 但每次总量不能超过 5 mL/鼠	未规定给药量	未规定给药量	
给药期限	临床单次用药的药物, 给药期限为 2 周; 临床疗程不超过 2 周的药物, 给药期限为 1 个月; 临床疗程超过 2 周的药物, 给药时间应为临床试验用药期的 2~3 倍, 最长为半年。用于反复发作性疾病等而需经常反复给药时, 应进行最长试验期限的长期毒性试验	临床单次用药的药物, 给药期限为 2 周; 临床疗程不超过 2 周的药物, 给药期限为 1 个月; 临床疗程超过 2 周的, 试验周期应为临床疗程的 3~4 倍。采用啮齿类进行试验的一般最长不超过 6 个月, 非啮齿类不超过 9 个月	临床单次用药的药物, 给药期限为 2 周; 给药期限为 1 个月的长期毒性试验通常可支持临床疗程不超过 2 周的药物进行临床试验; 临床疗程超过 2 周的药物, 可以在临床前一次性进行支持药物进入 III 期临床试验的长期毒性试验	基本一致, 临床疗程超过 2 周的药物, 中药新药复方制剂的长期毒性试验要求略不同于医疗机构中药制剂的研究要求
给药剂量	应设 3 个剂量组和溶媒或赋形剂对照组, 还需设立空白对照组	应设 3 个给药剂量组以及 1 个溶媒(或辅料) 对照组, 必要时设立空白对照组和/或阳性对照组	应设 3 个剂量组和溶媒或赋形剂对照组, 必要时还需设立空白对照组和/或阳性对照组	基本一致

表 15 临床试验相关对比
Table 15 Comparison on clinical trials

项目	贵州	现行技术要求	备注
设计原则	随机盲法对照	随机盲法对照	基本一致
研究内容	病例选择（包括病名诊断、证候诊断标准，病例纳入标准及排除标准，病例的剔除和脱落等）；给药方案；试验方法；疗效判断；不良反应观察；观察和记录等	病例选择（包括病名诊断、证候诊断标准，病例纳入标准及排除标准，病例的剔除和脱落等）；给药方案；试验方法；疗效判断；不良反应观察；观察和记录等	基本一致
病例数要求	受试例数不得少于 60 例，对照组不少于 30 例。同一制剂有多个主治病症或适应症的，应分别进行临床研究，每个主要适应症的病例数亦不能少于 60 例，对照组不少于 30 例	I 期为 20~30 例，II 期为 100 例，III 期为 300 例，IV 期为 2 000 例	医疗机构中药制剂的病例数要求与中药新药复方制剂的病例数要求有一定区别

3.3 医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂的现行申报资料和技术要求对比小结

通过对比北京市和贵州省医疗机构中药制剂、中药新药复方制剂的现行申报资料和技术要求可知，这两个省份对医疗机构中药制剂的注册要求较为规范，与中药新药复方制剂的现行申报资料和技术要求较为接近。其中区别较大之处为医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂的病例数要求之间的差异。

医疗机构中药制剂的注册和备案管理可以看出，医疗机构中药制剂的注册申报政策对人用经验较为重视，对非临床药效学、急性毒性、长期毒性试验研究的申报资料都进行了豁免，特别是对于应用传统工艺配制的医疗机构中药制剂的备案资料在豁免以上 3 份文件外，还无需提交临床试验资料，即仅提供药学研究相关资料。医疗机构中药制剂对申报资料豁免情形的制定，可为豁免来源于医疗机构中药制剂的中药新药申报资料提供有益经验。

4 结语

本文梳理了医疗机构中药制剂注册及备案的管理依据，分析了其一般情形，并将医疗机构中药制剂与中药新药复方制剂的现行申报资料和技术要求进行了对比，在以下不同方面均有所建议，为后续中药审评相关政策或技术要求的制定提供研究信息。

4.1 来源于医疗机构中药制剂的中药新药申报资料的豁免条件

来源于医疗机构中药制剂的中药新药申报资料可申请豁免的条件建议：（1）工艺要求。使用与人用经验相同的工艺，且均为传统工艺（粉碎、水提、醇提或其他传统提取方式如醇沉、挥发油提取）。（2）剂型要求。除汤剂可制成颗粒剂外，剂型应当与既

往临床应用一致。（3）与人用经验的一致性要求。日服处方量、处方药味及药味用量比例、用法用量、适应症等方面，需提供充分证据证明人用经验与拟申报新药的一致性。（4）处方药味的要求。处方不含法定标准中标识有“剧毒”“大毒”，且处方组成不含有十八反、十九畏配伍禁忌。药材均有法定标准。

对于豁免药学工艺及稳定性研究、豁免非临床有效性研究、豁免 I、II 期临床试验的 3 种情形，其豁免条件可考虑统一为上述 4 点。

4.2 中药新药的质量标准研究

建议对于中药新药复方制剂质量标准中的性状研究部分增加关于颜色范围的要求，即可接受一定范围的颜色描述，并对性状的研究给出参考。

建议中药新药质量标准制定的相关要求中明确可不列入标准的重金属和砷盐检查限度。

建议中药新药质量标准建立标准制剂控制法，引入定量指纹图谱检查控制如系统指纹定量法。

本文仅代表作者学术观点，不代表国家药品监督管理局药品审评中心的立场，不足之处敬请指正。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局.《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）（局令第 20 号）[EB/OL]. (2005-06-22) [2020-06-23]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300619.html>.
- [2] 北京市药品监督管理局.北京市食品药品监督管理局关于征求《北京市医疗机构制剂注册管理办法实施细则（征求意见稿）》意见的通知[EB/OL]. (2014-07-29) [2020-06-23]. <http://yj.j.beijing.gov.cn/yjj/zwgk20/zcwj24/tz7/736248/index.html>.
- [3] 国家药品监督管理局.总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告（2018 年第 19

- 号) [EB/OL]. (2018-02-12) [2020-06-23]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300506.html>.
- [4] 北京市药品监督管理局. 北京市食品药品监督管理局关于印发《北京市医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则(试行)》的公告 [EB/OL]. (2018-10-30) [2020-06-23]. <http://yj.beijing.gov.cn/yjj/zwgk20/zcwj24/tz7/734761/index.html>.
- [5] 战嘉怡, 刘春, 丁建华, 等. 全国医疗机构制剂注册管理现状研究 [J]. 中国药事, 2015, 29(6): 571-576.
- [6] 王阶, 乔夕瑶, 林飞. 医疗机构中药制剂现状研究及发展对策 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4117-4121.
- [7] 秦裕辉. 关于我省医院中药制剂研发的思考与建议 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(1): 2-8.
- [8] 王胜鹏, 王翀, 朱炯. 公共卫生事件中医疗机构中药制剂应急管理探讨 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(8): 907-912.
- [9] 尹宁宁, 谢纪珍, 周黎明, 等. 山东省医疗机构中药制剂技术审评常见问题及分析 [J]. 药学研究, 2019, 38(11): 679-682.
- [10] 陈家润, 江映珠, 孟兰贞, 等. 广东省医疗机构中药制剂注册申报存在问题及对策 [J]. 中国药事, 2019, 33(10): 1097-1101.
- [11] 王晓曦, 高静, 高敏洁. 传统医疗机构中药制剂实施备案管理后的监管重点探讨 [J]. 中国食品药品监管, 2019(8): 58-63.
- [12] 陆珞, 郭海波, 周婷婷, 等. 吉林省医疗机构中药制剂注册申报情况及常见问题分析 [J]. 中国卫生产业, 2018, 15(10): 138-140.
- [13] 国家药品监督管理局. 《药品注册管理办法》(局令第28号) [EB/OL]. (2007-07-10) [2020-06-23]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2174/300629.html>.
- [14] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司公开征求《中药注册管理专门规定(征求意见稿)》等6个文件意见 [EB/OL]. (2020-04-30) [2020-06-23]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2101/376953.html>.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药、天然药物原料的前处理技术指导原则 [EB/OL]. (2007-08-23) [2020-06-23]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=2093>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药、天然药物提取纯化研究技术指导原则 [EB/OL]. (2007-08-23) [2020-06-23]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=2090>.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药、天然药物制剂研究技术指导原则 [EB/OL]. (2007-08-23) [2020-06-23]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=2092>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药、天然药物中试研究技术指导原则 [EB/OL]. (2007-08-23) [2020-06-23]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=2095>.
- [19] 国家药品监督管理局. 关于印发中药、天然药物稳定性研究技术指导原则的通知(国食药监注[2006]678号) [EB/OL]. (2006-12-30) [2020-06-23]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323587.html>.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2007-08-23) [2020-06-23]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=2086>.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2007-08-23) [2020-06-23]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=1498>.
- [22] 国家药品监督管理局. 国家食品药品监督管理总局关于发布中药新药临床研究一般原则等4个技术指导原则的通告(2015年第83号) [EB/OL]. (2015-11-03) [2020-06-23]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300068.html>.
- [23] 国家药品监督管理局. 关于发布证候类中药新药临床研究技术指导原则的通告(2018年第109号) [EB/OL]. (2018-11-06) [2020-06-23]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/331783.html>.