（以下附錄節錄自中華人民共和國國家食品藥品監督管理總局的網站，全文可參閱 http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/178324.html）

附錄

总局办公厅公开征求《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定（征求意见稿）》及申报资料要求（征求意见稿）意见

为贯彻实施《中华人民共和国中医药法》，国家食品药品监督管理总局组织起草了《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定（征求意见稿）》及中药经典名方复方制剂标准煎液和中药经典名方复方制剂的申报资料要求（征求意见稿），现向社会公开征求意见。请于 2017 年 10 月 31 日前将有关意见以电子邮件形式反馈至国家食品药品监督管理总局（药品化妆品注册管理司）。

电子邮箱：jingying@cfda.gov.cn

附件：1.中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定（征求意见稿）
2.中药经典名方复方制剂标准煎液的申报资料要求（征求意见稿）
3.中药经典名方复方制剂的申报资料要求（征求意见稿）
4.《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定（征求意见稿）》及相关申报资料要求（征求意见稿）起草说明

食品药品监管总局办公厅
2017 年 9 月 22 日

附件 1

中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定（征求意见稿）

第一条　为贯彻落实《中华人民共和国中医药法》第三十条之规定，对来源于国家公布目录中的古代经典名方的中药复方制剂（以下简称经典名方制剂）申请上市实施简化审批，制定本规定。

第二条　国家中医药管理局会同国家食品药品监督管理总局制定古代经典名方的目录。该目录应包括每个方剂的处方出处、处方药味及剂量、制法等基本内容。国家食品药品监督管理总局药品审评中心按照该目录的要求进行审评。

第三条　实施简化注册审批的经典名方制剂应当符合以下条件：

（一）处方中不含配伍禁忌或药品标准中标识有“剧毒”“大毒”“有毒”及现代毒理学证明有毒性的药味；

（二）处方中药味均有国家药品标准；

（三）制备方法与古代医籍记载基本一致；

（四）剂型应当与古代医籍记载一致；

（五）给药途径与古代医籍记载一致，日用饮片量与古代医籍记载相当；

（六）功能主治应当采用中医术语表述，与古代医籍记载一致；

（七）适用范围不包括急症、危重症、传染病，不涉及孕妇、婴幼儿等特殊用药人群。

第四条　经典名方制剂的注册申请人（以下简称申请人）应当为在中国境内依法设立，能够独立承担药品质量安全等责任的药品生产企业，并应当执行投资方面的国家产业政策。

生产企业应当具有中药饮片炮制、提取、浓缩、干燥、制剂等完整的生产能力，符合药品生产质量管理规范的要求。

第五条　符合第三条要求的经典名方制剂申报生产，可仅提供药学及非临床安全性研究资料，免报药效研究及临床试验资料。申请人应当确保申报资料的数据真实、完整、可追溯。

第六条　古代经典名方制剂的研制分“标准煎液”研制与制剂研制两个阶段。申请人应当按照古代经典名方目录公布的处方、制法研制“标准煎液”，并根据“标准煎液”开展经典名方制剂的研究，证明二者质量的一致性。

前款所称“标准煎液”，是指以古代医籍中记载的古代经典名方制备方法为依据制备而得的中药药用物质，除成型工艺外，其余制备方法应与古代医籍记载基本一致。“标准煎液”应作为经典名方制剂药用物质确定的基准。

第七条　申请人在国家食品药品监督管理总局发布相应的经典名方制剂“标准煎液”标准前申报生产的，可仅提供“标准煎液”有关的申报资料，并在“标准煎液”标准发布后补充提交经典名方制剂的相关申报资料。审核“标准煎液”所用时间不计算在审评时限内。申请人因研究需要可延长补充资料的时限，同时向国家食品药品监督管理总局药品审评中心说明理由。

第八条　国家食品药品监督管理总局药品审评中心在收到首家申请人提交的“标准煎液”相关资料后 5 日内，应当在其网站予以公示，公示期为六个月。公示期内，其他申请人可继续通过申报生产程序提交自行研制的该“标准煎液”相关资料，一并予以公示。公示期结束后，国家食品药品监督管理总局药品审评中心组织专家开始对“标准煎液”进行审核。

第九条　国家食品药品监督管理总局药品审评中心应当对经过审核的“标准煎液”标准进行公示（公示期不计算在审评时限内），并在公示后报国家食品药品监督管理总局发布。

鼓励申请人参与“标准煎液”标准的研究、起草并享有成果，在发布的“标准煎液”标准中标注起草单位的名称。

第十条　受理经典名方制剂生产的申请前，国家食品药品监督管理总局药品审评中心应当安排与申请人进行会议沟通，提出意见建议。申请人应当根据沟通交流结果修改、完善申报资料。

第十一条　国家食品药品监督管理总局药品审评中心收到经典名方制剂申请生产的申报资料后，应当组织专家对申报资料进行审评，必要时可以要求申请人补充资料，并说明理由。

第十二条　经审评符合规定的，国家食品药品监督管理总局药品审评中心通知申请人申请生产现场检查，并告知国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心。国家食品药品监督管理总局药品审评中心依据技术审评意见、样品生产现场检查报告和样品检验结果，形成综合意见，连同有关资料报送国家食品药品监督管理总局。国家食品药品监督管理总局依据综合意见，作出审批决定。

经审评不符合规定的，国家食品药品监督管理总局药品审评中心将审评意见和有关资料报送国家食品药品监督管理总局，国家食品药品监督管理总局依据技术审评意见，作出不予批准的决定，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

第十三条　经典名方制剂的生产企业应当对原料药材及辅料质量、制剂生产、经销配送以及不良反应报告等承担全部法律责任。

第十四条　经典名方制剂的生产工艺应当与批准工艺一致，并确保生产过程的持续稳定合规。生产企业应当配合食品药品监督管理部门的监管工作，对食品药品监督管理部门组织实施的检查予以配合，不得拒绝、逃避或者阻碍。

第十五条　经典名方制剂药品标准的制定，应与“标准煎液”作对比研究，充分考虑在药材来源、饮片炮制、制剂生产及使用等各个环节影响质量的因素，开展药材、饮片、中间体、“标准煎液”及制剂的质量概貌研究，综合考虑其相关性，并确定关键质量属性，据此建立相应的质量评价指标和评价方法，确定科学合理的药品标准。加强专属性鉴别和多成份、整体质量控制，充分反映现阶段药品质量控制的先进水平。

生产企业应当制定严格的内控药品标准，根据关键质量属性明确生产全过程质量控制的措施、关键质控点及相关质量要求。企业内控检验标准不得低于药品注册标准。

第十六条　经典名方制剂的药品名称原则上应当与古代医籍中的方剂名称相同。

第十七条　经典名方制剂的药品说明书中须注明处方及功能主治的具体来源，说明本方剂有长期临床应用基础，并经非临床安全性评价，注明处方药味剂量，明确本品仅作为处方药供中医临床使用。

第十八条　经典名方制剂上市后，生产企业应当按照《药品不良反应报告和监测管理办法》开展药品不良反应监测，并向药品监督管理部门报告药品使用过程中发生的药品不良反应，并提出改进措施，及时修订说明书。

第十九条　药品生产企业应当将药品生产销售、不良反应监测、药品上市后的变更及资源评估等情况的年度汇总结果及相关说明报国家食品药品监督管理总局药品审评中心。

第二十条　国家食品药品监督管理总局负责发布过度重复注册申报提示信息，科学引导药品生产企业有序研发和理性申报经典名方制剂，避免过度重复和资源浪费。

对已批准上市而 5 年未生产销售的经典名方制剂，食品药品监督管理部门不批准其再注册。

第二十一条　经典名方制剂的上市审批除按本规定实施简化审批外，申报资料的受理、研制情况及原始资料的现场核查、生产现场检查、药品标准复核、抽样检验以及经典名方制剂上市后变更等的相关注册管理要求及有关药品上市许可持有人的审批要求，按照国家有关规定执行。

第二十二条　本规定自发布之日起施行。

附件 2

中药经典名方复方制剂标准煎液的申报资料要求（征求意见稿）

一、申报资料项目

（一）综述资料

1. 药品名称
2. 证明性文件
3. 处方来源及历史沿革
4. 方义衍变
5. 临床应用
6. 对主要研究结果的总结及评价

（二）药学研究资料

7. 药学研究资料综述

7.1 主要研究结果总结

7.2 分析与评价

8. 药材

8.1 来源

8.2 资源评估

8.3 质量评价

8.4 参考文献

9. 饮片炮制

9.1 炮制方法及参数的确定

9.2 质量评价

9.3 参考文献

10. “标准煎液”的制备

10.1 工艺研究

10.2 药材、饮片与“标准煎液”的量值传递关系

10.3 参考文献

11. “标准煎液”的质量控制

11.1 基本要求

11.2 化学成分及关键质量属性研究

11.3 质量研究

11.4 标准正文

11.5 样品检验报告书

11.6 参考文献

二、申报资料撰写说明

（一）综述

1. 药品名称

药品名称包括：

①中文名；

②汉语拼音名；

③命名依据。

来源于古代经典名方的中药复方（以下简称经典名方）制剂的药品名称原则上应与古代医籍中的方剂名称相同。

2. 证明性文件

证明性文件包括：

①申请人合法登记证明文件、《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》认证证书复印件；

②直接接触药品的包装材料（或容器）的注册证书复印件或核准编号；

③其他证明文件。

3. 处方来源及历史沿革

应规范表述处方组成、各药味剂量、功能主治以及拟定的用法用量。

应详细说明处方来源（著作及作者）、颁布朝代或年代；提供原文记载的处方药味组成、炮制方法和剂量，同时说明处方中每一药味的规范名称；提供原文记载的功能主治、用法用量。上述资料需附著作原文条目。

应提供历代本草文献，需注明出处（包括作者、出版年以及版本情况），并提供全面反映处方历史沿革的综述资料。

4. 方义衍变

应用中医理论对经典名方主治病证的病因病机、治则治法进行论述，需对处方的配伍原则（如君、臣、佐、使）及药物组成之间的相互关系进行分析，并系统梳理历代方义及其相对应治则治法的衍变情况，需注明文献出处。

5. 临床应用

应用文献研究方法，系统梳理既往研究结果及临床应用情况，总结分析反映经典名方安全性、有效性的已有临床应用资料，重点阐明其在当今临床应用的价值，同时对市场前景的预测加以论述。

本部分应注意引用文献资料的真实性和针对性，注明文献出处，同时注意文献的可信度和资料的可靠性。

6. 对主要研究结果的总结及评价

应提供申请人对主要研究结果进行的总结及评价。

（二）药学研究

7. 药学研究资料综述

药学研究资料综述是申请人对所进行的药学研究结果的总结、分析与评价。

7.1 主要研究结果总结

7.1.1 处方药材资源评估

明确处方的来源、出处、剂型、使用方法及用量，近、现代使用情况。简述处方药味新建立的质量控制方法及限度。

简述药材资源评估情况。

7.1.2 饮片炮制

明确药材饮片炮制在 15 批次“标准煎液”中的一致性。

若确需改变，说明改变的时间、内容及合理性，是否按照有关标准进行确认。

7.1.3 工艺研究

简述工艺研究样品的批次、规模、质量检查结果等，对工艺是否稳定、合理、可行等进行总结分析，以其均值作为基准。并对“标准煎液”的工艺参数进行分析。

7.1.4 药品标准

简述药品标准的主要内容。说明含量测定的批次、拟定的含量限度及确定依据。说明对照品的来源及纯度等。说明非法定来源的对照品是否经法定部门进行了标定。

7.2 分析与评价

对药材资源评估、制备工艺、质量控制等研究的结果进行总结，分析各项研究结果之间的联系。结合历史文献资料，分析药学研究结果。评价工艺可行性、质量可控性。

8. 药材

8.1 来源

8.1.1 处方药味

以列表的形式汇总处方中各个药味的来源、相关证明文件以及执行标准。相关示例如

下：

表 1.处方药味列表

名称	标准	产地 （明确到县）	基原（鉴定 依据、鉴定人）	采集时间、批次、 数量等

8.1.2 本草考证与基原确定

说明经典名方所使用的药味的历代演变情况，并确定其物种基原，明确标准煎液研究中所用的药材基原。

应提供资料说明实际所用药材的基原（包括科名、中文名、拉丁学名）、药用部位、产地、采收期、产地初加工方法、是否种植/养殖（人工生产）或来源于野生资源等信息。药材生态环境、形态描述、生长特征、种植或养殖（人工生产）技术等。

对于药材基原易混淆品种，均需提供药材基原鉴定报告。多基原的药材除必须符合质量标准的要求外，必须固定基原，并提供基原选用的依据。

药材质量随产地不同而有较大变化时，应固定产地, 固定产地并非一定固定在某一块地，而是必须在某一区域内，在这一区域内中药质量变化幅度较小，相对均一，提倡使用道地药材。

药材质量随采收期不同而明显变化时，应固定采收期。

8.2 资源评估

生产企业应在立项、研制、上市后的不同阶段开展药材资源评估，以保障中药材来源的稳定和资源的可持续利用，并应关注对环境生态的影响。

药材资源评估是指生产企业根据自身的产能对一定时间段内所使用药材资源的预计消耗量与预计可获得量之间的关系以及产品生产对药材资源可持续利用可能造成的影响等进行科学评估的过程和数据、结论。

药材资源评估内容及其评估结论的有关说明详见《中药资源评估技术指导原则》。

8.3 质量评价

开展药材、饮片及“标准煎液”的质量概貌研究，从出膏率、含量测定、指纹图谱或特征图谱等综合考虑药材-饮片-“标准煎液”的相关性，确定该药材的关键质量属性，据此建立相应的质量评价指标和评价方法，确定科学合理的药材质量标准。

质量概貌系指对药品质量属性的总体描述，它综合考虑药品的安全性和有效性，并在理论上能够确保药品达到预期的质量要求。质量属性系指那些影响药品安全性、有效性或一致性的物理、化学、生物活性等特性；而关键质量属性系指对药品质量会产生较大影响的质量属性。

8.3.1 质量评价指标

药材的质量评价指标应与相应“标准煎液”的质量及临床疗效有较好的相关性，且尽可能满足可测、准确、耐用和低成本的需求。鼓励进行 DNA 条形码检测的探索性研究和应用。

药材的质量评价指标通常包括：

——定性指标，如基原、药用部位、产地、采收时间、产地加工、性状、有效/指标成分等；

——定量指标，如有效/指标成分含量，水分、杂质、农残、重金属和有害元素、真菌毒素等外源污染限量等。如不进行检测，应当提供充分的理由。

8.3.2 处方药味首先应符合国家药品标准，包括《中国药典》及原部颁中药材标准。同时要建立不低于国家标准的企业标准。

企业标准的建立要做到切实达到控制相关中药材的质量，制剂质量评价中的关键质量风险点在药材标准中未建立控制指标难以保证质量要求的必须重新完善药材标准，建立相关控制方法和指标，并提供标准草案及起草说明，采用新标准物质的须提供实物标准和文字标准及有关资料，并按相关法规申报。对药材中可能含有的农残、真菌毒素、重金属和有害元素

等外源性杂质，应结合相关指导原则要求，建立标准控制限度。

8.3.3 质量分析

针对不少于 3 个产地的不少于 15 批次药材的质量属性进行分析。说明药材产地、采收期、产地加工等的质量风险点。

8.3.4 提供处方药材的三批检验报告书

8.4 参考文献

提供引用文献和文件的出处。

9. 饮片炮制

9.1 炮制方法及参数的确定

说明经典名方所使用的饮片炮制方法的历代变迁情况，并确定其具体炮制方法，包括药材净制、切制、炮炙等详细过程，并提供加工依据。

应提供所采用炮制方法的标准依据。

9.1.1 药材净制

经净制的药材，应详细描述药材净制的方法，如挑选、风选、水选、筛选、剪、切、刮、削、剔除、刷、擦、碾、撞、抽、压榨等，净制处理后的药材应符合药用要求。

9.1.2 药材切制

经切制的药材，应详细说明切制类型和规格确定的依据，切制前需经过软化处理的，需明确软化时间、吸水量、温度、浸润设备的技术参数等可能造成有效成分损失或破坏的影响因素。

9.1.3 药材炮炙

经炮炙的药材，应明确炮炙方法（如炒、炙、煨、煅、蒸、煮、烫、炖、制霜、水飞等）及具体工艺参数，加辅料炮炙的，应明确辅料来源、种类、用量及执行标准等情况。

应明确饮片炮制方法及条件，明确关键生产设备、规模、收率及包装、贮藏条件等，说明相应的生产过程质量控制方法。

9.2 质量评价

开展药材、饮片及“标准煎液”的质量概貌研究，综合考虑药材-饮片-“标准煎液”的相关性确定该饮片的关键质量属性，据此建立相应的质量评价指标和评价方法，确定科学合理的饮片质量标准。

9.2.1 质量评价指标

饮片的质量评价指标应与相应“标准煎液”的质量及临床疗效有较好的相关性，并与相应“标准煎液”及药材的质量评价指标有较好地对应关系。鼓励进行 DNA 条形码检测的探索性研究和应用。

饮片的质量评价指标通常包括：

（1）定性指标，如药材来源、基原、性状、有效/指标成分等；

（2）定量指标，如有效/指标成分含量，水分、杂质、农残、重金属和有害元素、真菌毒素等外源污染限量等。如不进行检测，应当提供充分的理由。

与炮制工艺相关的质量评价内容包括：

（1）建立饮片质量一致性评价方法，以表征饮片批间一致性高低。

（2）建立工艺关键过程参数、过程质控指标体系，对工艺流程、炮制设备、生产设施以及原辅料等实施控制。

应将药品质量控制方法与制药工艺、制药设备、生产设施、过程控制方法、过程管理方法、药材质控方法、物料检测方法、药品质检方法、工程验证方法等同步设计，使得质量控制与制药方式相融合，从而保证药品制造模式以及质量控制方法科学、合理、可靠，确保中药制造车间能够生产出满足安全性、有效性及质量一致性要求的药品。

9.2.2 标准

经典名方制剂使用饮片应根据原方出处记载的炮制方法进行炮制，并应符合现行版《中国药典》炮制通则的有关规定。

饮片企业标准的建立要做到切实达到控制相关饮片的质量，制剂质量评价中的关键质量

风险点在饮片标准中未建立控制指标难以保证质量要求的必须重新完善饮片标准，建立相关控制方法和指标，并提供标准草案及起草说明，其余同药材。

9.2.3 提供饮片的检验报告书

9.3 参考文献

提供引用文献和文件的出处。

10. “标准煎液”的制备

经典名方制剂“标准煎液”的制备，原则上以古籍中记载的制备方法为依据制备。应固定方法、设备、工艺参数和操作规程，建立相应过程控制方法，通过出膏率、含量测定、指纹图谱或特征图谱等确保“标准煎液”批间质量基本一致及可追溯。以下以水煎煮为例说明。

经典名方制剂“标准煎液”按处方，将处方药味经炮制得饮片，按原方处方剂量，浸泡煎煮后，以物理方法固液分离、浓缩、干燥成型等工艺制得。“标准煎液”以浓缩浸膏或冻干品为基本形态。经典名方制剂的所有药学研究均须与“标准煎液”取得一致。由不少于 15 批原料饮片，经煎煮、浓缩（干燥）等过程分别制得 15 批“标准煎液”，以其均值作为基准。

10.1 工艺研究与流程图

10.1.1 煎煮

每煎使用的饮片为日用生药量。根据经典名方目录中记载的方法，结合卫生部、国家中医药管理局《医疗机构中药煎药室管理规范》（国中医药发〔2009〕3 号）进行煎煮。研究固定饮片前处理方法、饮片的破碎程度、煎煮次数、加水量、煎煮时间等相关参数的参考值，且实验报告和申报资料中应当注明研究过程。

10.1.2 滤过、浓缩与干燥

选择适当的滤材，趁热滤过。所得煎煮液，可经浓缩制成规定量的浸膏或经适宜的干燥方法制成干燥品，保证其物质基础的稳定和易于溶解，并免加辅料。

应加强研究浓缩、干燥方法对物料关键质量属性的影响，在确定方法的基础上研究各工艺参数对物料化学属性、物理属性的影响，固定各项工艺参数，最终确定方法、设备、工艺参数和操作规程。

10.1.3 工艺流程图

按照制备工艺步骤提供完整、直观、简洁的“标准煎液”工艺流程图，应涵盖所有的工艺步骤，标明主要工艺参数和所用提取溶媒等。按单元操作过程描述工艺（包括包装步骤），明确操作流程、工艺参数和范围。

10.2 药材、饮片与“标准煎液”的量值传递关系

以出膏率、有效（或指标）成分的含量测定和指纹或特征图谱为指标，说明药材、饮片与“标准煎液”的量值传递关系。

10.2.1 出膏率：计算 15 批“标准煎液”的浸膏得率，并计算相对标准偏差。如出现离散数据（超出 3 倍 RSD 或在均值的 70%—130%以外），应提供分析数据，并解释缘由。

10.2.2 有效（或指标）成分的含量测定：分别测定药材、饮片、“标准煎液”中有效（或指标）成分的含量，计算转移率。如转移率出现离散数据（超出 3 倍 RSD 或在均值的 70%—130%以外），应提供分析数据，并解释缘由。

10.2.3 指纹图谱或特征图谱：采用 HPLC 或 GC 法，分别采集药材、饮片与“标准煎液”的指纹图谱或特征图谱，比较多批次“标准煎液”指纹图谱的相似度；或比较主要成分峰的个数，相对保留时间及峰的比例。

比较药材、饮片与“标准煎液”的指纹图谱，并通过阴性对照样品的制备及测定或峰指认等方法，说明主要色谱峰归属。

10.3 参考文献

提供引用文献和文件的出处。

11. “标准煎液”的质量控制

为了有效控制“标准煎液”制备各环节的质量，应开展药材、饮片及“标准煎液”的质

量概貌研究，确定关键质量属性，实现全过程质量控制,确保“标准煎液”批间质量基本一致及可追溯。

11.1 基本要求

标准研究应符合“《中国药典》中药药品标准研究制定技术要求”中的有关规定。提供“标准煎液”药品标准草案及起草说明，并提供标准物质及有关资料。

需要关注以下问题：

（1）药品标准制定依据：质量评价指标应与“标准煎液”的制备工艺及临床疗效有较好的相关性，且尽可能满足可测、准确、耐用和低成本的需求。需要说明各质控项目设定的缘由，总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据，未纳入标准项目的考虑及确定依据。

（2）整体控制措施：建立指纹图谱或特征图谱等方法，鼓励进行生物活性检测的探索，以尽可能通过检验反映产品的整体质量状况。药品标准中的含量测定限度等质量要求应有合理的范围，一般可采用 15 批次“标准煎液”的检测数据为依据确定合理的含量限度范围。

（3）对照品：研制过程中如果使用了《中国药典》对照品，应说明来源并提供说明书和批号。如果使用了自制对照品，应提供对照品在中国食品药品检定研究院进行标定的证明资料。

11.2 化学成分及关键质量属性研究

11.2.1 化学成分研究文献资料综述

提供化学成分研究的文献资料，分析说明与提取工艺相关的主要化学成分及其理化性质。

11.2.2 确证化学组分的研究资料

提供化学成分研究的试验资料，包括化学成分的系统研究（提取、分离、结构鉴别等）和分析研究资料及相关图谱等。

11.2.3 关键质量属性的研究资料

提供试验资料，明确影响安全、有效、质量批间一致的理化、生物活性指标的测定方法及限度，分析说明“标准煎液”的关键质量属性及其影响因素。

表 2.“标准煎液”关键质量属性汇总表

	项目 （如 xx 成分）	药品标准 （如含量上下限）
与有效性相关的关键质量属性		
与安全性相关的关键质量属性		
与工艺相关的关键质量属性		
其他关键质量属性		

11.3 质量研究

提供质量研究工作的试验资料及文献资料。一般包括以下内容：

11.3.1 分析方法：列明药品标准中各项目的检查方法。

表 3. 检测项目

考察项目	检测方法	限度要求	检测依据
性状			
鉴别			
水分			
含量			
指纹图谱或特征图谱			
检查			
其他项目			

11.3.2 分析方法的验证

列入标准项目的分析方法学验证，按照现行版《中国药典》中有关的指导原则逐项提供方法学验证资料，并提供相关验证数据和图谱。

11.3.3 外源性污染物分析

对于可能含有的农残、重金属、砷盐、真菌毒素、溶剂残留、树脂残留等杂质，分析杂质的产生来源，结合相关指导原则要求，控制限度。对于最终质量标准中是否进行控制以及控制的限度，应提供依据。

11.4 标准正文

提供所制定“标准煎液”标准正文。

【处方】项应明确处方中各药味药材的基原；【制法】项应简述处方中各药味制成饮片的炮制方法和“标准煎液”的制备工艺，包括投料量、制备过程、主要参数、出膏率范围、辅料及其用量范围、制成量等。应建立【指纹图谱或特征图谱】检查项。【含量测定】项应规定有效（或指标）成分的转移率及可接受的变异范围。

11.5 样品检验报告书

提供连续 3 批样品的检验报告。

11.6 参考文献

提供引用文献和文件的出处。

附件 3

中药经典名方复方制剂的申报资料要求（征求意见稿）

一、申报资料项目

（一）综述资料

1. 药品名称
2. 证明性文件
3. 处方来源及历史沿革
4. 方义衍变
5. 临床应用
6. 对主要研究结果的总结及评价
7. 药品说明书样稿、起草说明及参考文献
8. 包装、标签设计样稿

（二）药学研究资料

9. 药学研究资料综述

9.1 主要研究结果总结

9.2 分析与评价

9.3 “标准煎液”标准

10. 药材

10.1 处方药味

10.2 药材资源评估

10.3 药材的质量评价

10.4 药材的检验报告书

10.5 参考文献

11. 饮片炮制

11.1 药材产地加工

11.2 炮制方法及参数的确定

11.3 质量评价

11.4 参考文献

12. 工艺研究

12.1 处方

12.2 制法

12.3 剂型及产品组成

12.4 生产工艺研究资料

12.5 工艺验证

12.6 参考文献

13. 非临床安全性试验用样品

14. 药品标准研究

14.1 药品标准概述

14.2 药品标准项目

14.3 关注事项

14.4 化学成分研究

14.5 质量研究

14.6 样品检验报告书

14.7 参考文献

15. 稳定性研究

15.1 稳定性总结
15.2 稳定性研究数据
15.3 包装材料的选择
15.4 上市后的稳定性研究
15.5 参考文献
（三）非临床安全性研究资料
16. 非临床安全性研究资料综述
17. 安全药理学试验资料及文献资料
18. 单次给药毒性试验资料及文献资料
19. 重复给药毒性试验资料及文献资料
20. 过敏性（局部、全身和光敏毒性）、溶血性和局部（血管、皮肤、粘膜、肌肉等）刺激性、依赖性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验资料和文献资料
21. 遗传毒性试验资料及文献资料
22. 生殖毒性试验资料及文献资料
23. 致癌试验资料及文献资料
24. 依赖性试验资料及文献资料
二、申报资料撰写说明
（一）综述
1. 药品名称
药品名称包括：
①中文名；
②汉语拼音名；
③命名依据。
来源于古代经典名方的中药复方（以下简称“经典名方”）制剂的药品名称原则上应与古代医籍中的方剂名称相同。
2. 证明性文件
证明性文件包括：
①申请人合法登记证明文件、《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》认证证书复印件；
②直接接触药品的包装材料（或容器）的注册证书复印件或核准编号；
③其他证明文件。
3. 处方来源及历史沿革
应规范表述处方组成、各药味剂量、功能主治以及拟定的用法用量。
应详细说明处方来源（著作及作者）、颁布朝代或年代；提供原文记载的处方药味组成、炮制方法和剂量，同时说明处方中每一药味的规范名称；提供原文记载的功能主治、用法用量。上述资料需附著作原文条目。
应提供历代本草文献，需注明出处（包括作者、出版年以及版本情况），并提供全面反映处方历史沿革的综述资料。
4. 方义衍变
应用中医理论对经典名方主治病证的病因病机、治则治法进行论述，需对处方的配伍原则（如君、臣、佐、使）及药物组成之间的相互关系进行分析，并系统梳理历代方义及其相对应治则治法的衍变情况，需注明文献出处。
5. 临床应用
应用文献研究方法，系统梳理既往研究结果及临床应用情况，总结分析反映经典名方安全性、有效性的已有临床应用资料，重点阐明其在当今临床应用的价值，同时对市场前景的预测加以论述。
本部分应注意引用文献资料的真实性和针对性，注明文献出处，同时注意文献的可信度和资料的可靠性。

6. 对主要研究结果的总结及评价

应提供申请人对主要研究结果进行的总结，以及从安全性、有效性、质量批间一致等方面对所申报品种进行的综合评价。

7. 药品说明书样稿、起草说明及参考文献

应提供按有关规定起草的药品说明书样稿、说明书各项内容的起草说明、有关安全性和有效性等方面的参考文献。

药品说明书中，警示语应注明：本方剂有长期中医临床应用基础，本品仅作为处方药供中医临床使用。【成份】应注明处方药味及其剂量（相当于饮片的量）。【注意事项】须注明处方及功能主治的具体来源。【功能主治】只能采用中医术语表达，并应当与古代医籍记载一致。【药理毒理】应根据所进行的毒理研究资料进行撰写，并提供撰写说明及支持依据。

说明书有关项下无相应内容时可以省略该项。

8. 包装、标签设计样稿

应提供按有关规定起草的包装、标签设计样稿。

（二）药学研究

9. 药学研究资料综述

药学研究资料综述是申请人对所进行的药学研究结果的总结、分析与评价。

9.1 主要研究结果总结

9.1.1 处方药味及药材资源评估

明确处方的来源、出处、剂型、使用方法及用量，近、现代使用情况。简述处方药味新建立的质量控制方法及限度。

简述药材资源评估情况。

9.1.2 药材产地初加工与饮片炮制

明确上市批量生产所用的药材产地初加工与饮片炮制，应与研究使用的工艺保持一致性。

9.1.3 生产工艺

经典名方制剂依据“标准煎液”的处方、剂量和煎煮方法工艺进行研究制备，并以“标准煎液”的出膏率、含量、指纹图谱或特征图谱为基准进行药学研究对比分析，应与“标准煎液”取得一致。

明确经典名方制剂制备工艺与“标准煎液”的一致性。若有改变，应当说明改变的时间、内容及合理性。

说明辅料法定标准出处。简述辅料新建立的质量控制方法及限度。无法定标准的辅料，说明是否按照相关技术要求进行了研究及申报，简述结果。

简述放大生产样品的批次、规模、质量检查结果等，说明工艺是否稳定、合理、可行。

9.1.4 药品标准

简述药品标准的主要内容。说明含量测定的批次、拟定的含量限度及确定依据。说明对照品的来源及纯度等。

说明非法定来源的对照品是否经法定部门进行了标定。

9.1.5 稳定性研究

简述稳定性研究结果，包括考察样品的批次、时间、方法、考察指标与结果、直接接触药品的包装材料和容器等。评价样品的稳定性，拟定有效期及贮藏条件。

9.1.6 说明书、包装、标签

明确直接接触药品的包装材料和容器，说明是否提供了其注册证或核准编号，以及药品标准。简述说明书、包装、标签中【成份】、【性状】、【规格】、【贮藏】、【包装】、【有效期】等内容。

9.2 分析与评价

对药材资源评估、制备工艺、质量控制、稳定性等研究的结果进行总结，分析各项研究结果之间的联系。结合经典名方在历史上临床应用文献研究结果等，分析药学研究结果与药品的安全性、有效性之间的相关性。评价工艺可行性、质量可控性和经典名方制剂的稳定

性。

9.3 “标准煎液”标准

提供已批准的“标准煎液”标准。

10. 药材

10.1 处方药味

以列表的形式汇总处方中各个药味的来源、相关证明文件以及执行标准。相关示例如下：

表 1. 处方药味列表

名称	标准 （药典、部颁）	产地 （明确到县）	基原（鉴定依据、鉴定人）	采集时间、批次、数量等

提供资料说明药材的基原（包括科名、中文名、拉丁学名）、药用部位、产地（经纬度）、采收期、产地加工和保存方法、是否种植/养殖（人工生产）、品种或栽培种名称。对于药材基原易混淆品种，均需提供药材基原鉴定报告。多基原的药材须固定基原，并选用与“标准煎液”相同基原的药材。

源于野生资源的药材，需提交生态环境、形态描述、生长特征等信息。

药材质量随产地不同而有较大变化时，应固定产地, 提倡使用道地药材。药材质量随采收期不同而明显变化时，应固定采收期。

应遵循中药材生产质量管理规范（GAP）进行中药材的种植、养殖和生产。

10.2 资源评估报告

药材资源评估是指生产企业根据自身的产能对一定时间段内所使用药材资源的预计消耗量与预计可获得量之间的关系以及产品生产对药材资源可持续利用可能造成的影响进行科学评估的过程。生产企业应在立项、研制、上市后的不同阶段开展药材资源评估和数据、结论。

药材资源评估内容及其评估结论的有关说明详见《中药资源评估技术指导原则》。

10.3 药材的质量评价

开展药材、饮片及“标准煎液”的质量概貌研究，综合考虑药材-饮片-“标准煎液”的相关性，确定该药材的关键质量属性，据此建立相应的质量评价指标和评价方法，确定科学合理的药材质量标准。

质量概貌系指对药品质量属性的总体描述，它综合考虑药品的安全性和有效性，并在理论上能够确保药品达到预期的质量要求。质量属性系指那些影响药品安全性、有效性或一致性的物理、化学、生物活性等特性；而关键质量属性系指对药品质量会产生较大影响的质量属性。

10.3.1 质量评价指标

药材的质量评价指标应与相应“标准煎液”的质量及临床疗效有较好的相关性，且尽可能满足可测、准确、耐用和低成本的需求。鼓励进行 DNA 条形码及生物活性检测的探索性研究和应用。

药材的质量评价指标通常包括：

（1）定性指标，如基原、药用部位、产地、采收时间、产地加工、性状、有效/指标成分等；

（2）定量指标，如有效/指标成分含量，水分、杂质、农残、重金属和有害元素、真菌毒素等外源污染限量等。如不进行检测，应当提供充分的理由。

10.3.2 标准

处方药味首先应符合国家药品标准，包括《中国药典》及原部颁中药材标准。同时要建立不低于国家标准的企业标准。

企业标准的建立要做到切实达到控制相关中药材的质量，制剂质量评价中的关键质量风险点在药材标准中未建立控制指标难以保证质量要求的必须重新完善药材标准，建立相关控制方法和指标，并提供标准草案及起草说明，采用新标准物质的须提供实物标准和文字标准及有关资料，并按相关法规申报。对药材中可能含有的农残、真菌毒素、重金属和有害元素等外源性杂质，应结合相关指导原则要求，建立标准控制限度。

10.3.3 质量分析

针对不少于 3 个产地的不少于 15 批次药材的质量属性进行分析。说明药材产地、采收期、产地加工等的质量风险点。

10.4 药材的检验报告书

应提供处方药材的检验报告书。

10.5 参考文献

提供引用文献和文件的出处。

11. 饮片炮制

饮片的炮制方法应与该经典名方的古代医籍记载一致，并提供药材产地初加工、药材净制、切制、炮炙等详细过程以及炮制工艺路线的主要具体参数。

11.1 药材产地加工

描述药材产地加工的方法及主要工艺参数。对鲜药材进行切制等处理的，应说明原因并明确加工后药材的规格。

11.2 炮制方法及参数的确定

11.2.1 药材净制

经净制的药材，应描述药材净制的方法，如挑选、风选、水选、筛选、剪、切、刮、削、剔除、刷、擦、碾、撞、抽、压榨等，净制处理后的药材应符合药用要求。

11.2.2 药材切制

经切制的药材，应说明切制类型和规格确定的依据，切制前需经过软化处理的，需明确软化时间、吸水量、温度、浸润设备的技术参数等可能造成有效成份损失或破坏的影响因素。

11.2.3 药材炮炙

经炮炙的药材，应明确炮炙方法（如炒、炙、煨、煅、蒸、煮、烫、炖、制霜、水飞等）及具体工艺参数，加辅料炮炙的，应明确辅料来源、种类、用量及执行标准等情况。应提供炮制规范正文复印件。

11.3 质量评价

开展药材、饮片及“标准煎液”的质量概貌研究，综合考虑药材-饮片-“标准煎液”的相关性确定该饮片的关键质量属性，据此建立相应的质量评价指标和评价方法，确定科学合理的饮片质量标准。

11.3.1 质量评价指标

饮片的质量评价指标应与相应“标准煎液”的质量及临床疗效有较好的相关性，并与相应“标准煎液”及药材的质量评价指标有较好地对应关系。鼓励进行 DNA 条形码及生物活性检测的探索性研究和应用。

饮片的质量评价指标通常包括：

（1）定性指标，如药材来源、基原、性状、有效/指标成分等；

（2）定量指标，如有效/指标成分含量，水分、杂质、农残、重金属和有害元素、真菌毒素等外源污染限量等。如不进行检测，应当提供充分的理由。

11.3.2 标准

经典名方制剂使用饮片应根据原方出处记载的炮制方法进行炮制，并应符合现行版《中国药典》炮制通则的有关规定。

应建立不低于国家标准的企业标准。饮片企业标准的建立要做到切实达到控制相关饮片的质量，制剂质量评价中的关键质量风险点在饮片标准中未建立控制指标难以保证质量要求的必须重新完善饮片标准，建立相关控制方法和指标，并提供标准草案及起草说明，其余同药材。

11.3.3 质量分析

依据企业标准分析不少于 3 个产地的 15 批次饮片；若未按照国家标准进行炮制的饮片，应从原药材开始进行不少于 3 个产地的 15 批次炮制过程研究，并对饮片进行质量分析。说明炮制工艺各环节及参数等，研究建立内控的饮片炮制规范或饮片药品标准。

11.3.4 提供饮片的检验报告书。

11.4 参考文献

提供引用文献和文件的出处。

12. 工艺研究

经典名方制剂的制备，原则上以古籍中记载的制备方法为依据制备，除成型工艺外，其余应与组方出处保持基本一致。在生产工艺研究中，应确定和识别关键质量属性、关键物料属性和关键工艺参数，采用合理的实验设计，建立关键物料属性和关键工艺参数与关键质量属性的关系，提高生产过程的稳健性，建立相应过程控制方法，确保批间质量基本一致及可追溯。

12.1 处方：提供1000个制剂单位的处方组成。

12.2 制法：

应开展生产试验，利用企业的生产设备生产3批以上经典名方制剂，根据企业生产设备和规模试验或验证批次数据，结合研发试验批次数据综合评价，确定各项生产工艺参数，明确生产过程质控点及控制方法，建立生产工艺规程。

提供经典名方制剂的工艺流程图以及各工艺步骤的研究资料，药学研究须与“标准煎液”进行对比分析。

12.2.1 制备工艺流程图

按照制备工艺步骤提供完整、直观、简洁的工艺流程图，应涵盖所有的工艺步骤，标明主要工艺参数。

12.2.2 详细制备方法

以中试批次为代表，按单元操作过程描述工艺（包括包装步骤），明确操作流程、工艺参数和范围。在描述各单元操作时，应结合不同剂型、工艺的特点关注主要工艺步骤与参数。

12.3 剂型及产品组成：

（1）说明具体的剂型和规格，规格项下需明确单位剂量中的饮片量。以表格的方式列出单位剂量产品的处方组成，列明各药物及辅料在处方中的作用，执行的标准。对于制剂工艺中用到但最终去除的溶剂也应列出。

表 2. 单位剂量产品的处方组成

药物及辅料	用量	作用	执行标准
制剂工艺中使用到并最终去除的溶剂			

（2）说明产品所使用的包装材料及容器。

12.4 生产工艺研究资料

提取、浓缩、干燥等工艺条件研究内容和相关要求详见《中药、天然药物提取纯化工艺研究技术指导原则》。另外，生产工艺与生产设备密切相关，应树立生产设备是为药品质量服务的理念，生产设备的选择应符合生产工艺的要求。

生产工艺研究的目标是与“标准煎液”的质量属性保持尽量一致。选择至少三项指标，包括出膏率、指纹图谱相似度、多指标成分含量及其转移率，均应在“标准煎液”规定的范围内。

12.4.1 中药饮片前处理工艺

（1）切制

中药饮片需进行切制处理的，应详细说明切制的类型和规格，切制前需经过软化处理的，需明确软化时间、吸水量、温度、浸润设备的工艺参数等可能造成有效成分损失或破坏的影响因素。

（2）粉碎

中药饮片需进行粉碎处理的，应详细说明粉碎的方式方法、粉碎粒度及依据，并注意出粉率。含挥发性成分的药材应注意粉碎温度；含糖、胶质或蛋白（如动物药）较多且质地柔软的药材应注意粉碎方法。

12.4.2 提取工艺研究

采用的工艺路线应与经典名方的传统中药工艺路线相同。

12.4.2.1 提取工艺描述

描述提取工艺流程、主要工艺参数及范围等。

12.4.2.2 工艺条件考察

提供主要工艺参数的确定依据，如：提取等工艺参数的考察试验方法、考察指标、验证试验等。生产工艺参数范围的确定应有相关研究数据支持。

12.4.3 浓缩

12.4.3.1 浓缩工艺描述

描述浓缩工艺方法、主要工艺参数及范围、生产设备等。

12.4.3.2 浓缩工艺研究

提供浓缩工艺方法、主要工艺参数的确定依据，如考察试验方法、考察指标、验证试验等。生产工艺参数范围的确定应有相关研究数据支持。

12.4.4 干燥

12.4.4.1 干燥工艺描述

描述干燥工艺方法、主要工艺参数及范围、生产设备等。

12.4.4.2 干燥工艺研究

提供干燥工艺方法以及主要工艺参数的确定依据，如考察试验方法、考察指标、验证试验等。关键工艺参数范围的确定应有相关研究数据支持。

12.4.5 制剂成型工艺

剂型选择应与古籍记载一致，古籍记载为汤剂的可以制成颗粒剂。相关研究内容和相关要求详见《中药、天然药物制剂研究技术指导原则》。

12.4.5.1 制剂成型工艺描述

描述制剂成型工艺流程、主要工艺参数及范围等。

12.4.5.2 制剂处方前研究（中间体的特性研究）

提供详细的中间体特性研究资料。制定并提供中间体的标准。

12.4.5.3 辅料研究

提供详细的辅料筛选研究资料。

12.4.5.4 制剂处方筛选研究

提供详细的制剂处方筛选研究资料，通过处方筛选研究，初步确定制剂处方组成，明确所用辅料的种类、型号、规格、用量等。

12.4.5.5 制剂成型工艺研究

提供详细的制剂成型工艺研究资料。

12.4.5.6 制剂相关特性

对与制剂性能相关的理化性质，如水分、溶化性等进行分析。

12.4.5.7 制剂成型工艺的优化

制剂成型工艺研究应当考虑大生产制剂设备的可行性、适应性。在制剂研究过程中，特定的制剂技术和设备往往可能对成型工艺，以及所使用辅料的种类、用量产生很大影响，应确定并建立这些关键工艺参数和关键物料属性与关键质量属性间的关系，确定允许的波动范围，以减少批间质量差异，保证药品的安全、有效及其质量的一致。

制剂生产工艺进行优化的，应重点描述工艺研究的主要变更（包括批量、设备、工艺参数等的变化）及相关的支持性验证研究。

汇总研发过程中代表性批次（包括但不限于中试放大批等）的样品情况，包括：批号、生产时间及地点、批规模、用途（如用于稳定性试验等）、分析结果（例如含量及其他主要质量指标）。示例如下，当不同批次的得率有较大差异时，应分析造成这种差异的原因，同时应分析得率差异对关键质量属性的影响。

表 3. 批分析汇总

批号	生产日期	生产地点	规模	收率	样品用途	样品质量	
						含量	其他指标

12.5 工艺验证

12.5.1 生产商

根据实际情况填写。

12.5.2 批处方

以表格的方式列出中试放大规模产品的批处方组成，列明各药味及辅料执行的标准。

处方饮片的投料方式可采用混批投料（即对饮片进行质量均一化处理后投料）。要求：所用饮片质量可追溯，混批调配的指标合理（如指纹图谱、浸出物及指标成分含量等）。

表 4. 批处方组成

药味及辅料	用量	执行标准

制剂工艺中使用到 并最终去除的溶剂		

12.5.3 工艺描述

按单元操作过程描述中试批次样品的工艺（包括包装步骤），明确操作流程、工艺参数和范围。

12.5.4 辅料、生产过程中所用材料

以列表的形式汇总所用辅料、生产过程中所用材料的来源、相关证明文件以及执行标准。相关示例如下：

表 5. 辅料、生产过程中所用材料

辅料	规格 （或型号）	生产商/供应商	批准文号/注册证号	执行标准	……
生产过程中所用材料	规格 （或型号）	生产商/供应商	批准文号/注册证号	执行标准	……

提供辅料、生产过程中所用材料生产商的检验报告以及制剂生产商对所用辅料、生产过程中所用材料的检验报告。

如对辅料制定了内控标准，应提供内控标准。

12.5.5 主要生产设备

提供生产过程中所用主要生产设备的信息，如提取罐、浓缩罐等型号、生产厂、关键技术参数；过滤滤器的种类和孔径；配液、灌装容器规格等。

12.5.6 关键步骤工艺和提取物（中间体）的控制

列出所有关键步骤工艺及其工艺参数控制范围。提供研究结果支持关键步骤工艺确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。

列出中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度，必要时提供方法学验证资料。明确中间体（如浸膏等）的得率范围。

12.5.7 生产数据

应提供连续 3 批稳定的数据，包括批号、投料量、半成品量、辅料量、成品量、成品率等。

12.5.8 成品检验结果

提供成品自检结果。与样品含量测定相关的药材，应提供所用药材与样品含量测定数据，并计算转移率。

12.6 参考文献

提供引用文献和文件的出处。

13. 非临床安全性试验用样品

非临床安全性试验用样品，应采用中试或中试以上规模的样品。应提供制备非临床安全性试验用样品的原料、生产工艺、质量标准、检验报告以及样品的批生产记录。

14. 药品标准研究

14.1 药品标准概述

为了有效控制经典名方制备各环节的质量，应开展药材、饮片及经典名方制剂的质量概貌研究，确定关键质量属性，确保经典名方制剂批间质量基本一致及可追溯。

标准研究应符合“《中国药典》中药质量标准研究制定技术要求”中的有关规定。经典名方制剂需同时建立药材饮片、中间体和成品标准，并与“标准煎液”进行对比，质量水平不得低于“标准煎液”的要求。需提供质量标准草案及起草说明，并提供药品标准物质及有关资料。

14.2 药品标准项目

药品标准包括但不局限以下项目：外观性状、鉴别、含量、指纹图谱或特征图谱、检查以及制剂通则的有关要求。

14.3 关注事项：

14.3.1 药品标准制定依据：药品标准项目应与“标准煎液”的制备工艺及临床疗效有较好的相关性，且尽可能满足可测、准确、耐用和低成本的需求。需要说明各质控项目设定的缘由，总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据，未纳入标准项目的考量及确定依据。

14.3.2 保障不同批次药品稳定均一的措施：建议建立指纹图谱或特征图谱等方法，鼓励进行生物活性检测的探索研究，以尽可能通过检验反映产品的整体质量状况。药品标准中的含量测定限度等质量要求应有合理的范围，一般可采用试验用多批样品的实际含量为依据确定合理的含量限度范围。

14.3.3 对照品：在经典名方研制过程中如果使用了《中国药典》对照品，应说明来源并提供说明书和批号。在研制过程中如果使用了自制对照品，应提供对照品在中国食品药品检定研究院进行标定的证明资料。

14.4 化学成分及关键质量属性研究

14.4.1 化学成分研究文献资料综述

提供经典名方原料及汤剂的化学成分研究的文献资料，分析说明与提取工艺、制剂生产、制剂性能相关的主要化学成分及其理化性质。

14.4.2 确证化学组分的研究资料

提供经典名方化学成分研究的试验资料，包括化学成分的系统研究（提取、分离、结构鉴别等）和分析研究资料及相关图谱等。

14.4.3 关键质量属性的研究资料

提供试验资料，明确影响安全、有效、质量批间一致的理化、生物活性指标的测定方法及限度，分析说明经典名方制剂的关键质量属性及其影响因素。

表 6. 经典名方制剂关键质量属性汇总表

	项目 （如 xx 成分）	质量标准 （如含量上下限）
与有效性相关的关键质量属性		
与安全性相关的关键质量属性		
与工艺相关的关键质量属性		
其他关键质量属性		

14.5 质量研究

提供质量研究工作的试验资料及文献资料。一般包括以下内容：

（1）分析方法：列明药品标准中各项目的检查方法。

表 7. 药品标准中各项目的检查方法

考察项目	检测方法	限度要求	检测依据
性状			
鉴别			
水分			
溶化性/澄清度			
含量			
特征图谱			
检查			
其他项目			

（2）分析方法的验证

① 列入标准项目的分析方法学验证

按照现行版《中国药典》中有关的指导原则逐项提供方法学验证资料，并提供相关验证数据和图谱。

② 未列入标准项目的分析方法学验证

按照现行版《中国药典》中有关的指导原则逐项提供方法学验证资料，并提供相关验证

数据和图谱。

（3）外源性污染物分析

对于可能含有的农残、重金属、砷盐、真菌毒素、溶剂残留、树脂残留等杂质，分析杂质的产生来源，结合相关指导原则要求，控制限度。对于最终质量标准中是否进行控制以及控制的限度，应提供依据。

14.6 样品检验报告书

申报生产时提供连续 3 批样品的检验报告。

14.7 参考文献

提供引用文献和文件的出处。

15. 稳定性研究

15.1 稳定性总结

总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标和考察结果，并提出贮存条件和有效期。示例如下：

（1）试验样品

表 8. 样品情况

批号			
规　　格			
组方药味来源和执行标准			
生产日期			
试验开始时间			
生产地点			
批　　量[注]			
包装/密封系统的性状（如包材类型、性状和颜色等）			

注：稳定性研究需采用中试或者中试以上规模的样品进行研究。

（2）研究内容

表 9. 常规稳定性考察结果

项目		放置条件	考察时间	考察项目	分析方法及其验证
影响因素试验	高温				
	高湿				
	光照				
	其他				
	结论				

加速试验				
长期试验				
结论				

填表说明：

1）影响因素试验的“结论”项中需概述样品对光照、温度、湿度等哪些因素比较敏感，哪些因素较为稳定，作为评价贮藏条件合理性的依据之一。

2）“分析方法及其验证”项需说明采用的方法是否为已验证并列入药品标准的方法。如所用方法和药品标准中所列方法不同，或药品标准中未包括该项目，应在上表中明确方法验证资料在申报资料中的位置。（3）研究结论

表 10.稳定性研究结论

内包材	
贮藏条件	
有效期	
对说明书中相关内容的提示	

15.2 稳定性研究数据

以表格形式提供稳定性研究的具体结果，并将稳定性研究中的相关图谱作为附件。

15.2.1 影响因素试验

表11. 影响因素试验

批号：（一批样品）　　批量：　　规格：

考察项目	限度要求	光照试验4500Lux（天）			高温试验60℃（天）			高湿试验92.5%RH（天）		
		0	5	10	0	5	10	0	5	10
性状										
鉴别										
水分										
溶化性/澄清度										
含量										
其他项目										

说明：影响因素试验的要求详见《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》。

15.2.2 加速试验

表12. 加速试验

批号1：（三批样品）批量：规格：包装：考察条件：

考察项目	限度要求	时间（月）				
		0	1	2	3	6
性状						
鉴别						
水分						
溶化性/澄清度						
含量						
其他项目						

说明：加速试验的要求详见《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》。

15.2.3 长期试验

表13. 长期试验

批号1：（三批样品）批量：规格：包装：考察条件：

考察项目	限度要求	时间（月）							
		0	3	6	9	12	18	24	…
性状									
鉴别									
水分									
溶化性/澄清度									
含量									
其他项目									

说明：长期试验的要求详见《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》。

15.3 包装材料的选择

（1）包材类型、来源及相关证明文件：

表 14. 包装材料

项目	包装容器	配件[注2]
包材类型[注1]		
包材生产商		
包材注册证号或 核准编号		
包材注册证有效期		
包材质量标准编号		

注 1：关于包材类型，需写明结构材料、规格等。

例如，铝塑泡罩包装，组成为：3.2VC/铝、3.2VC/3.2E/3.2 VDC/铝、3.2VC/3.2VDC/铝；

复合膜袋包装，组成为：聚酯/铝/聚乙烯复合膜袋、聚酯/低密度聚乙烯复合膜袋。

注 2：表中的配件一栏应包括所有使用的直接接触药品的包材配件。

提供包材的检验报告（可来自包材生产商或供应商）。

（2）阐述包材的选择依据。直接接触药品的包装材料的选择应符合《药品包装材料、容器管理办法》（暂行）、《药品包装、标签规范细则》（暂行）及相关要求，提供相应的注册证明和质量标准。在选择直接接触药品的包装材料时，应对同类药品及其包装材料进行相应的文献调研，证明选择的可行性，并结合药品稳定性研究进行相应的考察。

（3）描述针对所选用包材进行的支持性研究。在某些特殊情况或文献资料不充分的情况下，应加强药品与直接接触药品的包装材料的相容性考察。采用新的包装材料，在包装材料的选择研究中除应进行稳定性实验需要进行的项目外，还应增加相应的特殊考察项目。

15.4 上市后的稳定性研究

申报生产时，应承诺对上市后生产的前 3 批产品进行长期留样稳定性考察，并对每年生产的至少 1 批产品进行长期留样稳定性考察。

提供后续稳定性研究方案。

15.5 参考文献

提供引用文献和文件的出处。

（三）非临床安全性研究

16. 非临床安全性研究资料综述

经典名方制剂的非临床安全性研究应按照现行中药复方制剂非临床安全性研究的技术要求，在通过 GLP 认证的机构进行，应严格执行 GLP 规范。非临床安全性研究综述应为所申请药物的非临床安全性评估提供综合性和关键性评价。

16.1 非临床安全性研究总结

简要归纳非临床安全性研究的主要结果，按以下顺序进行总结：非临床安全性研究概述、安全药理学试验、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验、遗传毒性试验、生殖毒性试验、致癌性试验、制剂安全性试验（刺激性、溶血性、过敏性试验等）、其他毒性试验、试验结果讨论和结论，并附列表总结。

16.2 综合概述和结论

对非临床安全性研究进行综合评估。分析各项非临床安全性试验结果，综合分析及评价各项试验结果之间的相关性，种属和性别的差异性。通过以上分析，综合现有的非临床安全性研究资料，分析说明是否支持申请品种的上市申请。

17. 安全药理学试验资料及文献资料

根据需要进行安全药理学试验。可以用文献综述代替试验研究。

18. 单次给药毒性试验资料及文献资料

可进行至少一种动物的单次给药毒性试验。

19. 重复给药毒性试验资料及文献资料

可先进行一种动物（啮齿类）重复给药毒性试验，当发现明显毒性时，为进一步研究毒性情况，再进行第二种动物（非啮齿类）的重复给药毒性试验。若适用人群包括儿童，还应提供支持相应儿童年龄段的幼龄动物重复给药毒理学试验资料。

20. 过敏性（局部、全身和光敏毒性）、溶血性和局部（血管、皮肤、粘膜、肌肉等）刺激性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验资料和文献资料

若制剂为经皮肤、粘膜、腔道等非口服途径给药，需要根据给药途径及制剂特点提供相应的特殊安全性试验资料，如：研究对用药局部产生的毒性（如刺激性、局部过敏性等）、对全身产生的毒性（如全身过敏性、溶血性等）。

21. 遗传毒性试验资料及文献资料

若重复给药毒性试验中发现有异常增生、处方中含有高度怀疑的遗传毒性的药味或成分等，应根据具体情况提供相应的遗传毒性研究资料。

用于育龄人群并可能对生殖系统及其功能产生影响的药物（如治疗性功能障碍药、促精子生成药、促孕药、保胎药、围产期用药、具有性激素样作用或有细胞毒作用等的药物），应进行遗传毒性试验。在上市前，应完成标准组合的遗传毒性试验；若出现可疑或阳性试验结果，应进一步进行其他相关试验。

22. 生殖毒性试验资料及文献资料

用于育龄人群并可能对生殖系统及其功能产生影响的药物（如治疗性功能障碍药、促精子生成药、促孕药、保胎药、围产期用药、具有性激素样作用或有细胞毒作用等的药物）以及遗传毒性试验阳性、重复给药毒性试验中发现对生殖系统有明显影响的药物，应根据具体情况提供相应的生殖毒性研究资料。

23. 致癌试验资料及文献资料

若在重复给药毒性试验或其他毒性试验中发现有细胞毒性或者对某些脏器生长有异常促进作用的，或者遗传毒性试验结果为阳性的，应提供致癌性试验。致癌性试验资料一般应在上市前提供。

24. 依赖性试验资料及文献资料

具有依赖性倾向的药物，应提供药物依赖性试验。

附件 4

《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定（征求意见稿）》及相关申报资料要求（征求意见稿）起草说明

为贯彻落实《中华人民共和国中医药法》（以下简称《中医药法》）《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44 号，以下简称 44 号文），食品药品监管总局药化注册司组织起草了《中药经典名方复方制剂注册简化审批管理规定（征求意见稿）》（以下简称《规定（征求意见稿）》）及《中药经典名方复方制剂标准煎液的申报资料要求（征求意见稿）》（以下简称《标准煎液的申报资料要求（征求意见稿）》）和《中药经典名方复方制剂的申报资料要求（征求意见稿）》（以下简称《经典名方制剂的申报资料要求（征求意见稿）》）两个配套文件。现将起草情况一并说明如下：

一、起草的法规背景

2008 年实施的《中药注册管理补充规定》首次明确了来源于古代经典名方的中药复方（以下简称经典名方）制剂的注册管理要求。2015 年的 44 号文进一步明确“简化来源于古代经典名方的复方制剂的审批”。《中医药法》第三十条规定：“生产符合国家规定条件的来源于古代经典名方的中药复方制剂，在申请药品批准文号时，可以仅提供非临床安全性研究资料。具体管理办法由国务院药品监督管理部门会同中医药主管部门制定。”据此，食品药品监管总局承担经典名方制剂有关注册文件的起草工作。

可见，《中医药法》吸纳了《中药注册管理补充规定》关于经典名方制剂的管理规定。

二、起草经过

自 2015 年 44 号文印发以后，食品药品监管总局药化注册司加强了与国家中医药管理局有关司局的沟通，以共同加快经典名方制剂相关文件的起草。

2017 年 5 月 12 日，食品药品监管总局药化注册司成立了由国家中医药管理局有关司局、国家药典委、食品药品监管总局药审中心、有关专家及企业代表组成的经典名方制剂相关申报资料要求起草工作组，明确了起草的思路和分工。

2017 年 6 月 14 日，食品药品监管总局药化注册司召开起草工作组会议，专题研究经典名方制剂简化审批药学申报资料要求。会后，食品药品监管总局药化注册司组织起草了《规定》及相关申报资料要求（讨论稿）。

2017 年 7 月 18 日，食品药品监管总局药化注册司邀请国家中医药管理局有关司局，食品药品监管总局法制司，国家药典委，食品药品监管总局药审中心，江苏、天津等 4 个省级食品药品监管部门、中药协会、企业代表以及相关领域 6 名专家参会，进一步讨论了《规定》及相关申报资料要求（讨论稿）。重点对“标准煎液”、经典名方制剂的申报进行了讨论。会后，食品药品监管总局药化注册司对收集到的意见进行了研究，修改完善了讨论稿，形成征求意见稿。

2017 年 8 月初食品药品监管总局药化注册司又征求了国家中医药管理局及食品药品监管总局法制司、药化监管司、药审中心的意见，并根据反馈意见对征求意见稿进行了修改、完善。

三、主要内容和说明

《规定（征求意见稿）》共 21 条，内容依次涉及经典名方的范围、简化审批的条件、申请人资质、“标准煎液”的申报及发布、经典名方制剂的注册程序及管理要求、各相关方责任等。《标准煎液的申报资料要求（征求意见稿）》主要论述“标准煎液”研究的技术要求，以药材-饮片-“标准煎液”为主线；《经典名方制剂的申报资料要求（征求意见稿）》主要分为：综述资料、药学研究资料和非临床安全性研究资料三部分，其中药学研究资料采用了药材-饮片-“标准煎液”-制剂的论述方式。重点内容说明如下：

（一）关于“标准煎液”

经典名方在我国有着悠久、丰富的人用历史，但由于其原料药材不稳定及成分复杂，其

质量的批间一致性对疗效的稳健发挥至关重要。为此，食品药品监管总局药化注册司在借鉴日本汉方药管理经验的基础上，引入了“标准汤液”的管理要求，以其作为质量控制的基准物质。但是，在文字表述上是否沿用“标准汤液”的叫法，专家提出了不同意见。有的专家认为中药起源于我国，不能照搬日本的表述语汇。又有专家建议使用“标准制剂”“原方制剂”的表述，但由于“制剂”系成药概念，易引起误解，因此未予采用。

经研究，食品药品监管总局药化注册司现采用“标准煎液”的表述，主要基于以下两点考虑：一是“标准煎液”中的“标准”，指制剂质量的“基准”，是作为衡量是否与中医临床所使用的药用物质一致的标准参照；二是“标准煎液”中的“煎液”，形象地还原了经典名方临床用药方式，以此强调与中医临床传统用药方式的一致。虽然经典名方中有的以散剂而非汤剂用药，但食品药品监管总局药化注册司采用标准煎液加引号的方式，以期达到以点带面的目的。

（二）关于分阶段提交资料

由于“标准煎液”是经典名方制剂的质量基准，因此需要一个经典名方对应一个“标准煎液”（处方含多基原药材的经典名方除外），由此需要先产生“标准煎液”后，才能研制相应的经典名方制剂。考虑到同一品种有多家申报的情形，需要一个相对统一的“标准煎液”作为基准，使不同生产企业生产的同一经典名方制剂质量相对一致。为此，在食品药品监管总局发布某一经典名方“标准煎液”标准前，经典名方制剂申报生产可分阶段提交资料：申请人最初可仅提供“标准煎液”有关的申报资料，在“标准煎液”标准发布后补充提交经典名方制剂的相关申报资料。该申请人因研究需要可延长补充资料的时限，同时向食品药品监管总局药审中心说明理由。

首家提交“标准煎液”后，药审中心进行 6 个月公示，公示期内其他单位可以继续申报。待公示期结束后，食品药品监管总局药审中心对收到的同一经典名方的“标准煎液”进行审核，最后由食品药品监管总局发布“标准煎液”标准。

（三）关于质量控制

中成药质量一致性一直是中药质量控制的难点，单纯依靠终端标准检验有很大的局限性。为保证经典名方制剂质量疗效一致，需要建立从药材源头到饮片、中间体、制剂全链条的质量控制措施，且整个过程需与“标准煎液”比对。在质量比对、控制中，质量评价的指标和方法尤为关键。指标的选择需要综合考虑药材-饮片-“标准煎液”-制剂的相关性以及与临床疗效的相关性，需采用指纹图谱或特征图谱等整体控制方式对中间体、制剂的质量进行控制，鼓励使用生物活性检测等方法。同时，食品药品监管总局药化注册司参照国际上质量控制的先进理念，引入了“质量属性”的要求，申请人需要对那些影响药品安全性、有效性或一致性的物理、化学、生物活性等质量特性进行研究，并据此选择评价指标。

（四）关于非临床安全性研究

经典名方虽然有着长期的人用史，但一直缺乏系统的非临床安全性研究；科技部“十二五”有关专项在非临床安全性研究中已发现个别经典名方出现明显安全性风险，也说明经典名方制剂有必要进行非临床安全性研究；此外，一些药材存在多基原的现象，而不同基原的使用可能带来不同的安全风险。因此从保证公众安全用药出发，规定每个经典名方制剂申请人均需系统、深入地开展非临床安全性研究。

（五）关于和其他药品注册制度的衔接

在《规定（征求意见稿）》中增加了兜底条款，以便使经典名方制剂注册和上市许可人制度及其他有关注册管理制度顺利衔接。