

(以下附錄節錄自中華人民共和國國家藥品監督管理局的網站，全文可參閱
<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2101/335926.html>)

附錄

国家药监局综合司

公开征求古代经典名方中药复方制剂及其物质基准申报资料要求（征求意见稿）意见

为落实《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》，规范古代经典名方中药复方制剂注册申报工作，国家药监局组织起草了“古代经典名方中药复方制剂及其物质基准的申报资料要求”（征求意见稿），现向社会公开征求意见。请于 2019 年 4 月 15 日前将有关意见以电子邮件形式反馈至国家药监局药品注册司。

电子邮箱：zhangtd@nmpa.gov.cn

- 附件：1. 古代经典名方中药复方制剂物质基准的申报资料要求（征求意见稿）
2. 古代经典名方中药复方制剂申报资料要求（征求意见稿）
3. 起草说明

国家药监局综合司
2019 年 3 月 22 日

附件 1

古代经典名方中药复方制剂物质基准的 申报资料要求（征求意见稿）

一、申报资料项目

1. 经典名方物质基准名称
2. 证明性文件
3. 沟通交流及研究者信息
4. 研究结果综述
5. 处方考证及历史沿革
6. 药材
7. 饮片
8. 经典名方物质基准
9. 检验报告
10. 其他资料
11. 参考文献

二、申报资料正文及撰写要求

1. 经典名方物质基准名称

古代经典名方中药复方制剂物质基准（以下简称经典名方物质基准）的名称包括：中文名、汉语拼音名。经典名方物质基准的名称构成为：方剂名+物质基准（如桃核承气汤物质基准）。其中方剂名应与已公布的《古代经典名方目录》中对应的方剂名称一致。

2. 证明性文件

证明性文件包括：申请人合法登记证明文件复印件；国家相关法律法规要求提交的其他证明性文件复印件。

3. 沟通交流及研究者信息

3.1 沟通交流信息

申请前若与审评机构进行过沟通交流，应提供沟通意见建议以及相关情况说明。

3.2 研究者信息

提供主要研究人员（包括负责经典名方处方剂量、炮制、基原、工艺、标准、功能主治、用法用量等文献及试验研究的专家及项目负责人）的信息，包括姓名、工作单位、在相关研究中的作用等。若由申请人独立研究，应说明。

4. 研究结果综述

总结研究确定的处方组成、处方剂量、炮制规格（如炙甘草）、功能主治及用法用量等信息，说明拟定的禁忌、不良反应、注意事项等相关信息。简述以上信息确定的依据，说明以上信息与古代医籍记载的一致性。

总结经典名方物质基准研究用药材的基原、药用部位、产地、采收期、产地初加工及药材质量要求，饮片的炮制工艺及质量要求，经典名方物质基准所对应实物（以下简称对应实物）的制备方法等研究结果。说明药材基原、药用部位及对应实物制备方法等与古代医籍记载的一

致性。

简述拟定经典名方物质基准的主要内容以及质控项目和质量要求确定的依据。

5. 处方考证及历史沿革

通过处方考证，明确处方原文出处、组成、饮片炮制要求、剂量、功能主治、用法用量、注意事项等，并提交相关资料。如有相关专家共识等，可作为依据。

系统梳理该处方在历代医家记载中的临床使用情况，例如历代医案、医籍中记录的有关临床用药心得和注意事项等，并提供相关原文及出处。同时，整理总结现代学者对方剂的研究应用情况并提供相关文献资料。

申请人在申报经典名方物质基准时，应按照颁布的《古代经典名方目录》《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》及相关要求，起草该经典名方的说明书初稿，并提供确定依据（如相关专家共识等）。

6. 药材研究

6.1 基本信息

明确药材的获得渠道信息，包括生产商、供应商等。

简述研究确定的药材基原（包括中文名和拉丁学名）、药用部位、产地、采收期、产地初加工、国家药品标准等信息。明确药材为人工种（植）、养（殖）或野生。

列表汇总以上信息，示例如下：

表 1 药材基本信息

名称	国家药品标准	基原	药用部位	采收期	产地*	产地初加工	野生/人工种养

注*：产地范围一般应明确到县。

6.2 本草考证

提供药材基原等本草考证的研究资料。明确经典名方物质基准研究用药材的基原（包括中文名和拉丁学名）和药用部位，并说明确定的依据，明确所用药材与古代医籍记载的一致性。多基原的药材一般应固定一种基原，如使用多基原的应提供充分依据。如为易混淆或中国药典未收载品种，应说明保证药材基原准确的措施。

6.3 质量研究

提供药材质量研究的试验资料及文献资料。

提供多批药材的质量分析结果，一般针对不少于 3 个产地（包含道地药材产地、主产区）的不少于 15 批次药材的质量进行分析。明确相应批次药材的产地、采收期、产地初加工、野生/人工种养、贮存养护等信息。确定药材的质量要求，为药材标准的确定提供依据。根据相关质量研究结果确定经典名方物质基准用药材的基本信息。

结合药材、饮片、中间体（如汤剂的煎液等）、对应实物的相关性研究结果，确定药材的

关键质量属性和质量标准的质控指标。

列表汇总以上信息，示例如下：

表 2 药材质量研究信息

名称	批号	产地	指标 1	指标 2	指标…*	其他

注*：质量评价指标不仅限于 2 个，可根据实际情况合理确定。

6.4 药材标准

提供药材的国家药品标准。无国家药品标准或需完善的，应研究建立或完善药材标准，作为经典名方物质基准的附件。根据药材的质量特点，研究确定药材标准中各检测项目的质量要求。

7. 饮片研究

7.1 炮制信息

简述研究所用饮片的炮制规格、炮制工艺的历代演变情况及炮制工艺确定的依据，说明与古代医籍记载的一致性。若与古代医籍记载不一致，应提供依据。

说明处方所用饮片的炮制工艺，包括净制、切制、炮炙等的工艺方法及参数。加辅料炮炙的，应明确辅料的名称、用量、来源及质量标准等。

列表汇总以上信息，示例如下：

表 3 饮片炮制信息

名称	炮制规格	炮制依据	炮制工艺及参数	辅料名称及用量	辅料来源	其他信息*

注*：说明与古代医籍记载的一致性。

7.2 质量研究

提供采用符合标准的药材为原料经炮制所得多批饮片的质量分析结果，为饮片标准的建立提供依据。质量指标可包括但不限于饮片的浸出物、含量测定等，并应采取措施控制饮片的质量波动。

提供饮片质量研究的试验资料及文献资料。结合药材、饮片、中间体、对应实物的相关性研究结果，确定饮片的关键质量属性和质量标准的质控指标。

列表示例如下：

表 4 饮片质量研究信息

名称	饮片批号	药材批号	指标 1	指标 2	指标…*	其他

注*：质量评价指标不仅限于 2 个，可根据实际情况合理确定。

7.3 饮片标准

提供饮片标准。如饮片标准质控水平较低，应研究完善饮片标准，列于经典名方物质基准的附件。

炮制用辅料若无法定质量标准的，应研究建立质量标准，并提供检验报告。

8. 经典名方物质基准研究

8.1 工艺描述和流程图

描述对应实物的制备方法、参数、设备等。简述工艺参数确定的依据。

提供对应实物工艺流程图，应涵盖所有的工艺步骤，标明主要工艺参数和所用溶媒等。明确对应实物的基本形态、包装和贮存条件。

8.2 工艺研究

对应实物的制备，原则上以古籍记载的制备方法为依据。以下仅以水煎为例进行说明。如不涉及以下工序，可保留编号并在内容中注明“不适用”，并根据实际情况进行描述。

8.2.1 前处理

提供前处理方法及工艺参数确定的研究资料。如需粉碎，应说明具体方法、粉碎的粒度以及确定依据。

8.2.2 煎煮

明确煎煮用饮片的批次、投料规格及每煎饮片量等，说明饮片取样规则和取样饮片的代表性。

明确煎煮所用容器（包括材质、容量、尺寸、厚薄等）、加热设备及加热条件；明确煎煮用水、浸泡条件、煎煮次数、加水量、煎煮时间、是否加盖，是否有先煎、后下或包煎等特殊煎煮要求等；应尽可能定量描述煎煮过程及控制方法，如火力和火候的控制、加热至沸腾的时间等。明确煎煮液的得量等信息。

应提供上述煎煮方法、参数及条件确定的依据。煎煮方法等原则上应与经典名方古代医籍记载一致。

8.2.3 滤过、浓缩与干燥

提供滤过、浓缩的方法、参数、设备等研究资料。明确煎煮液过滤的条件（滤材材质、孔径、压力、温度等）。说明浓缩的温度、时间、浓缩设备（包括原理、关键工艺参数等），明确浓缩前后药液的体积。

需制成干燥品的，应明确干燥方法、温度、时间、干燥设备（包括原理、关键工艺参数等），原则上不加辅料。明确干膏粉得量、水分等上下限，并说明其稳定性。

8.2.4 关键工艺步骤和中间体

提供煎煮液浓缩及干燥前后的质量对比研究资料，评估确定的工艺及参数对质量的影响。明确关键步骤的工艺参数范围、中间体得量及质量要求的上下限，并提供确定依据。

8.3 质量研究

8.3.1 化学成份及关键质量属性研究

提供充分的对应实物化学成份及关键质量属性文献和试验研究资料，为经典名方物质基准研究提供基础。

结合已有研究资料，分析对应实物的关键质量属性及其影响因素。

8.3.2 药材、饮片、中间体与对应实物的相关性研究

提供多批次的药材、饮片、中间体与对应实物间质量相关性的系统研究资料，说明药材、饮片、中间体与对应实物的相关性。

8.3.3 分析方法研究

根据充分的对应实物化学成份及关键质量属性的研究结果，提供对应实物中有效成份、指标成份、大类成份、指纹图谱等拟列入经典名方物质基准中各项目研究资料，以及分析方法学验证资料。

应说明对照品来源，并提供说明书和批号。如果使用了自制或其他来源的对照品，应提供标定的证明资料。

列表示例如下：

表 5 检测项目

检测项目*	检测方法	质量要求	相关说明**
性状			
鉴别			
水分等检查			
浸出物			
外源性污染物检查			
溶化性			
指纹图谱/特征图谱			
含量测定 1			
含量测定…***			
其他项目			

注 *：检测项目应根据对应实物的特点合理确定。

**：说明检测方法来源。

***：含量测定指标不仅限于 1 个，可根据实际情况合理确定。

8.3.4 对应实物的质量分析

提供不同批次饮片制备及同批次饮片制备的多批次对应实物的质量研究资料，并将主要检测结果列表汇总。针对质量离散程度较大（超出 3 倍 RSD 或在均值的 70% ~130%以外）的

对应实物，结合药材、饮片、对应实物的相关性研究结果分析原因。根据具体品种的研究结果，合理确定对应实物关键质量属性量值的波动范围。说明对应实物在研究期间质量的稳定性。

列表示例如下：

表 6 多批对应实物的主要检测结果

批号	浸出物	含量测定 1	含量测定…*	指纹图谱相似度	其他项目

注*：含量测定指标不仅限于 1 个，可根据实际情况合理确定。

8.4 经典名方物质基准正文及起草说明

8.4.1 经典名方物质基准正文

经典名方物质基准正文的格式可参考现行版《中国药典》所载的中成药药品标准的格式。

经典名方物质基准应能全面反映对应实物的质量信息。【处方】项明确处方中的饮片名称和现代折算剂量。【制法】项简述对应实物的制备方法，包括工艺路线、工艺方法、主要工艺参数、出膏率范围、制成总量等。【性状】项根据对应实物的实际情况进行描述。【鉴别】项原则上需建立处方中各药味的鉴别方法。【检查】项包括水分、毒性成份限量检查等项目。应根据研究结果合理确定【指纹图谱】/【特征图谱】、【浸出物】、【含量测定】等项目的上下限。

此外，应列表简述拟定处方药味的基原、药用部位、采收期、产地初加工、炮制方法等，同时列表简述药材、饮片及炮制用辅料的法定标准信息，作为经典名方物质基准的附件。建立或完善的药材、饮片、炮制用辅料的标准等作为经典名方物质基准的附件提交。

8.4.2 起草说明

简述相关文献资料、研究数据、方法学验证结果等，说明经典名方物质基准各检测项目设立的理由及其上下限确定的依据、未纳入标准的原因。

9. 检验报告

提供研究涉及的药材、饮片和对应实物的检验报告。

10. 其他资料

如有其他相关研究资料，可列于本部分。

11. 参考文献

提供引用文献的出处及原文复印件。

三、申报资料说明

（一）关于古代经典名方考证内容的依据

古代经典名方中的药材基原、药用部位、采收期、处方剂量、炮制方法、制备工艺、功能主治、用法用量、禁忌、不良反应、注意事项等内容原则上以古代医籍记载为主要依据。其中，处方剂量等建议同时参考现代临床用药实践确定。炮制方法等与古代医籍记载不一致的，应充分说明理由，并提供相关研究资料。由于古代医籍年代久远，准确考证处方剂量等内容的难度较大，需认真开展考证研究，如有相关专家共识等，可作为依据。

（二）关于药材和饮片的要求

药材作为起始原料，经炮制得到饮片后投料制备对应实物，应对药材和饮片所含成份（重点研究与对应实物共有的成份）进行充分的研究，所建立的标准应能较好地反映药材/饮片的质量，并在 15 批药材研究的基础上，鼓励使用优质的药材为原料，研究确定经典名方物质基准，满足精品传承经典的要求。

对于饮片，如饮片国家药品标准中缺少有效成份或指标成份含量测定、无毒性成份质控、缺少区分易混淆饮片的专属性鉴别的，应完善饮片标准，提供相关研究资料。如研究表明原标准检测成份在对应实物中不能保留或难以检出的，应在饮片标准中研究建立其他成份的检测项目，提供相关研究资料。

经研究建立或完善的药材、饮片的质量标准，应列于经典名方物质基准的附件，提高药材、饮片的质量可控性，保证后续所得古代经典名方中药复方制剂的质量。

考虑到对应实物的制备规模较小，饮片取样的代表性和均匀性对其质量影响可能较大，应采取措施尽可能保证同批次饮片制成对应实物质量的相对稳定，或设法使对应实物基本反映出古代经典名方临床应用时的实际质量状况，并提供相关研究资料。另外，还应关注对应实物的稳定性，如发现稳定性不佳，应采取措施并说明。

（三）关于药材、饮片、中间体、对应实物的相关性

药材、饮片和对应实物标准的质控项目之间应具有较好的相关性。应以浸出物、含量测定、指纹图谱等指标，全面考察药材-饮片-中间体-对应实物的相关性。关注对应实物制备过程中受热等因素对质量的影响、关键质量属性的量值传递等。

（四）关于对应实物和经典名方物质基准

对应实物的基本形态一般为浓缩浸膏、干燥品，如研究表明处方含有挥发性成份或热敏物质，可考虑采用其他适宜的形态。经典名方物质基准应根据对应实物制定，其原料应为道地产区或主产区具有代表性的药材。考虑到饮片取样均匀性的差异，应制备足够批次的对应实物，研究制定经典名方物质基准。

经典名方物质基准应在系统研究的基础上，建立较全面反映对应实物质量的检测项目（包含鉴别、浸出物、含量测定、指纹图谱等），原则上应在含量测定或指纹图谱等项目中体现处方各药味的信息，并确定相关检测项目合理的质量要求限度。其中，含量测定的波动范围一般不超过均值的 70%~130%，并根据具体品种的研究结果，合理确定质量标准中相关质控项目质量要求的上下限。

附件 2

古代经典名方中药复方制剂的申报 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. 沟通交流及研究者信息
4. 研究结果综述
5. 药品说明书样稿及起草说明
6. 包装、标签设计样稿

（二）药学研究资料

7. 药学研究综述
8. 药材
9. 饮片
10. 对应实物
11. 经典名方制剂
12. 药品标准
13. 稳定性
14. 检验报告
15. 其他资料
16. 参考文献

（三）非临床安全性研究资料

二、申报资料正文及撰写要求

（一）综述资料

1. 药品名称

古代经典名方中药复方制剂（以下简称经典名方制剂）的名称包括：中文名、汉语拼音名。制剂的药品名称原则上应当与已公布的《古代经典名方目录》中对应的方剂名称相同。

2. 证明性文件

证明性文件包括：申请人合法登记证明文件复印件；所用辅料及直接接触药品的包装材料（或容器）的注册证书复印件或登记号；国家相关法律法规要求提交的其他证明性文件复印件。

3. 沟通交流及研究者信息

3.1 沟通交流信息

申请前若与审评机构进行过沟通交流，应提供沟通意见建议以及相关情况说明。

3.2 研究者信息

提供主要研究人员（包括负责工艺、药品标准等研究的专家及项目负责人）的信息，包括姓名、工作单位、在相关研究中的作用等。若申请人独立研制，应说明。

4. 研究结果综述

对主要研究结果进行总结，综合评价所申报经典名方制剂的安全性、有效性及质量的可控性。

5. 药品说明书样稿及起草说明

5.1 说明书样稿

提供拟定的药品说明书样稿。申请人应按照确定的经典名方物质基准及经典名方说明书撰写要求，结合经典名方制剂的非临床安全性研究资料及其他相关研究完善说明书有关内容。

5.2 起草说明

提供药品说明书的起草说明。应根据品种的特点、经典名方制剂非临床安全性等相关研究整理完善说明书相关信息。

6. 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) 药学研究资料

7. 药学研究综述

总结制剂用药材的产地、采收期、产地初加工、生产方式及质量要求，简述药材资源评估情况。总结制剂用饮片规模化生产的炮制工艺及质量要求。说明基原、药用部位及炮制规格等信息与经典名方物质基准的一致性。

总结对应实物的研究结果，说明其质量符合经典名方物质基准的情况。

总结经典名方制剂的研究结果。明确饮片炮制、制剂生产工艺、药用辅料、关键设备及拟定生产批量等。明确直接接触药品的包装材料和容器、经典名方制剂的有效期及贮藏条件。简述拟定药品标准的主要内容及确定的依据。总结药材、饮片、对应实物、制剂中间体（如浓缩液、干浸膏等）及经典名方制剂之间的质量相关性。说明保证经典名方制剂不同批次产品质量相对稳定的措施。

简述所建立质量风险管理、质量保证和质量追溯体系的情况。

8. 药材

8.1 基本信息

明确药材来源的追溯信息，包括生产商、供应商等。

说明制剂用药材的基原、药用部位等与经典名方物质基准的一致性。提供所用药材的产地、采收期、产地初加工和国家药品标准等信息。多基原的药材一般应固定一种基原，如使用多基原的应提供充分依据。

如为易混淆或中国药典未收录的品种，应说明保证药材基原准确的措施。

列表示例如下。

表 1 药材基本信息

名称	国家药品标准	基原	药用部位	产地 ¹	采收期	产地初加工	追溯信息	备注 ²

注*1：产地范围一般应明确到县。

*2：说明基原、药用部位及质量要求等信息与经典名方物质基准是否一致。

8.2 药材生产

提供制剂用药材产地研究资料并固定生产所用药材的产地。如需使用多个产地的药材，应提供合理依据。鼓励使用道地药材为原料。

说明药材的产地初加工方法、主要参数及确定依据。

明确所用药材是人工种（植）、养（殖）或野生。如为人工种（植）、养（殖），建议参照《中药材生产质量管理规范》要求进行生产和管理，明确种子种苗的基原和种质，重点关注种（植）、养（殖）过程中农业投入品（尤其是农药，包括生长素、抗生素等）的应用情况。如为野生，应说明药材的采集、产地初加工和质量控制的方法和措施，保证药材质量的相对稳定。

提供资料说明药材生产质量追溯体系建设情况。如有相关规范性管理文件，可在“15. 其他资料”中提交。

明确药材的包装、储存条件和复验期，并提供确定的依据。

列表示例如下：

表 2 药材生产相关信息

名称	野生/人工种养	是否符合 GAP*	包装	储存条件和复验期

注*：人工种养药材是否参照 GAP 进行生产和管理。

8.3 资源评估

参照《中药资源评估技术指导原则》，提供处方中药材的资源评估资料，重点关注野生药材来源的稳定和资源的可持续利用，说明保障药材来源的稳定和资源可持续利用的措施。

8.4 质量研究

提供生产所用药材质量研究的试验资料及文献资料。根据药材所含成份特征，结合药材、饮片、对应实物、制剂中间体、经典名方制剂的相关性研究结果，完善药材的关键质量属性和药材标准的质控指标。药材的质量评价指标通常包含性状、鉴别、检查（如水分、杂质等，必要时列入农残、有害元素、真菌毒素等外源性污染物检查）、浸出物、含量测定（有效/指标成份）、指纹图谱或特征图谱等。

提供多批药材的质量分析结果，明确相应批次药材的产地、采收期、产地初加工、野生/人工种养等信息，并说明药材产地对药材质量的影响。

列表示例如下：

表 3 药材质量研究信息

名称	批号	产地	指标 1	指标 2	指标…*	其他

注*：质量评价指标不仅限于 2 个，可根据实际情况确定。

8.5 药材标准

提供药材的国家药品标准。

根据经典名方物质基准相关信息及研究结果，提供药材的内控标准，说明各检测项目及质量要求确定的依据。必要时应将外源性污染物等检查项列入内控标准（可根据情况规定检查周期）。

9. 饮片

9.1 炮制信息

说明生产所用饮片的炮制规格与经典名方物质基准的一致性。明确所用饮片的炮制工艺，包括净制、切制、炮炙等详细过程，并提供具体炮制工艺参数、关键生产设备及生产批量等信息。加辅料炮炙的，应明确辅料的名称、用量、来源及质量标准等信息。

明确饮片的包装、储存条件和复验期，并提供确定的依据。

列表示例如下：

表 4 饮片炮制信息

名称	炮制规格	炮制依据	炮制工艺及参数	辅料名称及用量	辅料来源及质量标准	炮制地点	其他信息*

注*：说明与经典名方物质基准的一致性。

9.2 质量研究

提供制剂用饮片的质量研究资料，根据饮片所含成份特征，结合相关性研究结果，合理确定饮片的关键质量属性和饮片标准的质控指标。

提供多批饮片的质量分析结果，并说明炮制工艺各环节及参数等对饮片质量的影响，为饮片标准的建立提供依据。

列表示例如下：

表 5 饮片质量研究信息

名称	饮片批号	药材批号	指标 1	指标 2	指标…*	其他

注*：质量评价指标不仅限于 2 个，可根据实际情况合理确定。

9.3 饮片标准

提供饮片标准，并根据经典名方物质基准相关信息和研究结果，研究完善饮片标准。如有不同于药材标准的内容应详细描述。

简述炮制用辅料的质量标准，并提供检验报告。

10. 对应实物

10.1 基本信息

明确制备对应实物所用药材的产地、质量状况、批次等。详细说明对应实物的批次、批量、制备方法 & 工艺参数。提供质量研究等信息。明确对应实物的贮存容器、贮存条件，说明研究期间对应实物质量的稳定性。

10.2 质量研究

提供多批对应实物（包括采用与制剂相同批次药材制备的对应实物）的质量研究资料，对应实物的质量应符合经典名方物质基准的要求。

11. 经典名方制剂

11.1 处方、剂型及规格

明确每 1000 个制剂单位的处方组成（包括辅料名称和用量）、制剂的剂型。说明剂型（汤剂可制成颗粒剂）与古籍记载的一致性。

明确具体剂型的规格（单位剂量制剂所含饮片量）。

明确辅料（包括生产过程所用材料）的来源及质量标准，并提供检验报告。

表 6 批处方及辅料信息

辅料名称	单位 处方量	规格 (或型号)	生产商 /供应商	批准文号/核 准编号	质量标准

11.2 工艺研究

以颗粒剂为例，可按下述项目提供生产工艺研究资料。其他工艺可具体情况具体分析，实际研究如不涉及，可保留资料项目及编号并注明“不适用”。

11.2.1 工艺描述和流程图

简要描述经典名方制剂生产的前处理、制备工序及关键工艺参数、关键生产设备和操作过程。明确经典名方制剂的制备方法与古代医籍记载的一致性。

提供经典名方制剂的工艺流程图，应涵盖所有的工艺步骤（包括包装步骤），标明主要工艺参数和所用溶媒等。

11.2.2 前处理

描述前处理方法、批量、工艺参数及生产设备等信息。

提供前处理工艺及参数确定的研究资料，并说明前处理制备过程的质量控制方法。如需粉碎的，应说明具体方法、粉碎的粒度以及确定的依据；需进行干燥处理的，应提供干燥方式（加热原理）、干燥终点指标及热不稳定成份的研究资料；确需灭菌的，应提供灭菌方法、工艺参数、灭菌效果及饮片质量的研究资料。

11.2.3 提取、固液分离、浓缩及干燥

详细描述提取、固液分离、浓缩、干燥等工序的制备方法、主要工艺参数及范围、生产设备（包括加热原理、关键参数）等信息。提供制备方法 & 主要工艺参数的确定依据（如试验方法、考察指标、验证试验等）。提供保证生产用饮片质量均一稳定的投料方法（如采用多批饮片均化处理 & 投料等）及研究资料。

应列表说明饮片投料量，提取液的得量，浓缩液及干燥后制剂中间体的得量（得率）、相

对密度及水分等参数的上下限。

11.2.4 制剂成型

提供浓缩浸膏、干膏粉、颗粒等制剂中间体的特性研究资料（如水分、粒度、堆密度、流动性、溶化性、吸湿性、粘附性、酸碱性等）。

提供详细的处方筛选研究资料。

详细描述制剂成型的制备方法、主要工艺参数及范围、生产设备等情况，并提供制剂成型工艺的研究资料，说明确定的依据。

11.2.5 关键步骤和中间体质控

结合生产工艺研究数据，说明各工序受热程度对经典名方制剂质量的影响，明确关键生产步骤的工艺参数控制范围，汇总描述煎煮液、浓缩液、浸膏、干膏粉、颗粒等制剂中间体的得率、相对密度或水分等指标的上下限。

根据关键质量属性和相关性研究结果，结合不同制剂中间体的特性，拟定多个质量控制指标和上下限，建立必要的制剂中间体质量标准。汇总说明制剂中间体的质量标准，包括项目、方法和上下限，必要时应提供方法学验证资料。明确制剂中间体的存放条件和期限，提供确定的依据。

11.3 工艺放大及工艺验证

11.3.1 工艺放大

说明生产放大过程制剂处方及工艺参数的变化，并提供研究资料。应重点描述主要变更（包括批量、制剂处方、设备、工艺参数等）及确定依据。

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、生产地点、批量、收率、质量分析结果等。当不同批次间得率或质量数据存在较大差异时，应分析差异的原因。

11.3.2 工艺验证

提供工艺验证方案及报告。至少包括以下内容：

明确与拟定生产设备相匹配的批量及批处方。汇总生产所用饮片的关键质量数据并提供检验报告。列表示例如下：

表 7 所用饮片的关键质量数据

饮片	批号	用量	关键质量指标 1	关键质量指标 2	关键质量指标... ^{*1}	备注 ^{*2}

注：*1 关键质量评价指标不仅限于 2 个，可根据实际情况合理确定。

*2 结合前处理及提取工艺，注明投料用饮片规格及煎煮要求等信息，如薄片、颗粒、粉末，明确先煎、后下以及是否包煎等。

详细说明工艺验证中的工艺步骤、工艺参数和范围，说明验证批次生产工艺与拟定制备工艺的一致性。提供所用主要生产设备的信 息，如设备型号、生产厂、设备原理及关键工艺参数等。

提供至少连续 3 批工艺验证样品的生产数据，包括批号、原辅料投料量、浸膏得率、半成品量、成品量、成品率、指标成份的含量数据及转移率等。分析说明生产工艺的稳定性及大生产可行性，明确工艺验证样品的质量与经典名方物质基准的符合程度。

提供工艺验证样品的成品自检结果。

11.4 中药生产现场检查用生产工艺

参照“中药生产现场检查用生产工艺”的相关要求，提供工艺验证后拟定的“中药生产现场检查用生产工艺”。所拟定的药材标准、饮片标准、炮制用辅料标准、制剂辅料标准、包材标准以及关键中间体内控质量标准等详细内容应作为“中药生产现场检查用生产工艺”附件提交。

12. 药品标准

12.1 质量研究

12.1.1 化学成份及关键质量属性研究

应结合经典名方研究进展，根据需要在经典名方物质基准的基础上开展关键质量属性研究，完善经典名方制剂的药品标准，并提供必要的化学成份及关键质量属性研究资料。

12.1.2 药材、饮片、对应实物、制剂中间体与经典名方制剂的相关性研究

提供药材、饮片、对应实物、制剂中间体与经典名方制剂间质量相关性的系统研究资料，以浸出物、含量测定、指纹图谱或特征图谱等为指标，说明药材、饮片、对应实物、制剂中间体与经典名方制剂间的相关性。

12.1.3 分析方法研究

提供经典名方制剂药品标准中各项目的分析方法研究资料，关注与经典名方物质基准不同的项目。

说明对照品来源并提供说明书和批号。如果使用了自制或其他来源的对照品，应提供标定的证明资料。

列表示例如下：

表 8 检测项目

检测项目 ¹	检测方法	质量要求	相关说明 ²
性状			
鉴别			
水分等检查			
浸出物			
外源性污染物检查			
溶化性			
指纹图谱/特征图谱			
含量测定 1			
含量测定… ³			
其他项目			

注*1：检测项目应根据产品的特点及经典名方物质基准的情况合理确定。

*2：说明与经典名方物质基准的差异。

*3：含量测定指标不仅限于1个，可根据实际情况合理确定。

12.1.4 质量分析

提供多批次经典名方制剂的质量研究资料，并将主要检测结果列表汇总。针对质量离散程度较大的批次（超出3倍RSD或在均值的70%~130%以外），应结合药材、饮片、对应实物、制剂中间体及经典名方制剂的相关性研究结果分析原因。应从保证产品质量基本稳定均一的角度，合理确定关键质量属性量值的波动范围。

列表示例如下：

表9 多批经典名方制剂的主要检测结果

批号	浸出物	含量测定1	含量测定…*	指纹图谱相似度	其他项目

注*：含量测定指标不仅限于1个，可根据实际情况合理确定。

12.2 标准正文及起草说明

12.2.1 标准正文

提供拟定经典名方制剂药品标准正文的详细内容。制剂药品标准应在经典名方物质基准的基础上，结合相关质量研究结果进行必要的完善，增加与制剂质量相关的检测项目，其质控水平应高于确定的经典名方物质基准的要求，如含量限度范围应较经典名方物质基准小。

12.2.2 起草说明

说明经典名方制剂药品标准中检测项目确定的理由和质量要求确定的依据。标准中的含量测定、指纹图谱等项目应制定合理的上下限。标准中如有与经典名方物质基准项目或要求不同的内容，应详细说明，并提供依据。

13. 稳定性

13.1 稳定性研究资料

提供经典名方制剂的稳定性研究资料，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，并明确拟定的贮存条件和有效期。

提供稳定性试验样品的相关信息（如规格、批号、批量、包装材料、生产日期、生产地点、试验时间等）以及稳定性研究的具体研究内容和研究结果。

13.2 直接接触药品的包装材料和容器

说明直接接触药品包装材料的选择依据。基于风险开展必要的研究。提供包材的基本信息（包括包材类型、生产商、注册证或登记号等）、质量标准和检验报告等资料。包材类型应按照最新的直接接触药品的包装材料和容器国家标准，写明结构材料、规格等。

14. 检验报告

提供研究涉及的药材、饮片、经典名方制剂的检验报告。

15. 其他资料

如有其他药理学相关研究资料，如药材生产管理文件等，可列于本部分。

16. 参考文献

提供引用文献的出处及原文复印件。

（三）非临床安全性研究资料

经典名方制剂的非临床安全性研究应参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《药物非临床研究质量管理规范》（GLP）认证的机构进行，应严格执行 GLP 规范要求。

应对所进行的非临床安全性研究进行综合分析和评价。出现毒性时应结合处方组成、临床应用经验、相关文献资料、功能主治、应用人群等进行详细分析，并将非临床安全性评价结果作为上市后风险控制计划和上市后临床安全性评价的参考信息。

此外，应提供非临床安全性试验用样品的批生产记录（包括所用药材、饮片信息、详细工艺等）及检验报告。

根据所进行的毒理研究资料撰写说明书【药理毒理】项毒理研究内容，为临床应用提供非临床安全性信息参考。

三、申报资料说明

（一）关于生产用药材

经典名方制剂的药材研究与经典名方物质基准有所不同。经典名方物质基准的药材研究主要是通过本草考证和质量研究，确定药材的基原、药用部位、产地、产地初加工及优质药材的质量要求。而经典名方制剂用药材研究的重点是规模化生产用药材的产地、内控药材标准及保证药材质量稳定和可追溯的方法。

制剂所用药材应尽可能以道地产区或主产区具有代表性的药材为原料。应尽可能采取措施保证不同批次药材质量相对稳定。以栽培药材为原料的，建议参照《中药材生产质量管理规范》（GAP）要求进行生产和管理。为加强质控水平，应建立质量追溯体系。考虑到农残、真菌毒素等检查的特殊性，应根据情况将农残、真菌毒素等检查项列入内控质量标准，并按规定抽检。经典名方物质基准及经典名方制剂质量标准检测项中均无法体现质控信息的饮片，应制定完善的饮片标准，通过质控前移提高经典名方制剂的质量可控性。

（二）关于对应实物

申请人应根据确定的经典名方物质基准，采用制剂用原料开展对应实物的验证性研究。所得对应实物的质量应符合经典名方物质基准要求，且质量波动范围应较经典名方物质基准小。

（三）关于制备工艺

制剂的制备工艺应以保证所得产品的质量与对应实物基本一致、符合经典名方物质基准要求为目标，提取工艺原则上应根据传统用药方式研究确定。为保证制剂批间质量的均一稳定，应制定饮片的内控标准，规定定量指标的上下限。可采用多批合格饮片经均化处理，符合饮片内控标准要求后投料生产，并说明饮片的追溯信息、投料规格（粉碎粒度）、实际投料量，明确质量评价的指标及均化处理的方法，提供相关研究资料。由于工业生产与对应实物批量差异较大，建议考虑逐步放大工艺规模。

（四）关于药品标准

药品标准的研究应符合《中国药典》中药标准研究制定的有关技术要求等相关规定。一般应研究建立所用药材、饮片和经典名方制剂的药品标准，并建立关键制剂中间体的内控标准。

附件 3

起草说明

根据《中华人民共和国中医药法》和中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（厅字〔2017〕42号）以及《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》的相关精神，为规范古代经典名方中药复方制剂的研究，起草了古代经典名方复方制剂物质基准及古代经典名方中药复方制剂的申报资料要求（修订稿）。现就有关事项说明如下：

一、鼓励使用优质药材，打造精品传承经典

为做好中医药经典的传承，开发优质的古代经典名方中药复方制剂（以下简称经典名方制剂），在申报资料要求中，一是鼓励采用道地、主产区的药材为原料。在对15批样品进行研究的基础上，鼓励使用优质药材为原料，制备经典名方物质基准所对应实物（以下简称对应实物），研究确定古代经典名方中药复方制剂物质基准（以下简称经典名方物质基准），并作为经典名方制剂的原料。二是在经典名方物质基准及经典名方制剂的质量要求方面，要求建立较全面反映质量的检测项目（包含鉴别、浸出物、含量测定、指纹图谱等），原则上应在含量测定或指纹图谱等项目体现处方各药味的信息，并研究确定定量检测项的上下限。以上要求与目前正在起草的中药新药质量标准研究技术指导原则等的质控要求基本相当。总体质量要求不低于日本汉方药。

二、增加“申报资料说明”，明确技术要求原则

为推进经典名方制剂的研究和注册，参考《药包材申报资料要求（试行）》的文件结构，新增第三部分“申报资料说明”，明确经典名方物质基准及经典名方制剂研究的基本要求及一般原则。

三、发挥专家共识作用，解决共性疑难问题

在经典名方物质基准及经典名方制剂研究中，药材基原、处方剂量及炮制方法等的考证研究尚存在多种不同意见，已成为经典名方制剂研究的瓶颈问题。如业界专家能在这些问题上达成共识，可以较好地推进相关的工作。因此，在申报资料中明确“如有相关专家共识等，可作为依据”。

四、建立药材追溯体系，加强全程质量控制

申报资料要求中明确提出申请人应建立药材的质量追溯体系。来源于人工种（植）、养（殖）的药材，建议参照《中药材生产质量管理规范》（GAP）的要求进行生产和管理。在《古代经典名方中药复方制剂的申报资料要求》中通过具体资料要求体现了全过程质量控制等理念。

五、发挥沟通交流作用，推进经典名方制剂注册

为贯彻落实《中医药法》的精神，鼓励中医药的传承，根据《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》第八条内容以及《药物研发与技术审评沟通交流管理办法（试行）》，在申报资料要求中明确了沟通交流的相关内容，提示申请人充分利用并重视沟通交流，切实推进经典名方制剂的注册工作。

六、鼓励饮片均化投料，保证制剂质量稳定

为提高经典名方制剂不同批次间质量的一致性，明确可采用多批合格饮片经均化处理后投料生产的方法，以保证不同批次经典名方制剂质量的相对稳定。如采用该方法，应研究确定

能够较全面反映饮片质量状况的质控指标作为饮片均化处理的评价指标。

七、科学开展化学成份研究，夯实制剂质控基础

化学成份研究包括文献研究及试验研究，应基本满足经典名方制剂的质量控制研究需要。充分的对应实物化学成份研究，是后续经典名方制剂工艺及药品标准研究的基础，也是研究评价中间体与所得制剂的重要依据，应得到研究者的重视。