

## 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载的品种，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。如有相关规范性文件管理文件，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、制备方法及工艺参数。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。提供制备方法及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 <sup>*1</sup>	检测方法	质量要求	相关说明 <sup>*2</sup>
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... <sup>*3</sup>			
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。