

关于《古代经典名方中药复方制剂简化注册 审批管理规定》的起草说明

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），原食品药品监管总局组织起草了《古代经典名方中药复方制剂注册简化审批管理规定》（以下简称《规定》）。现将起草情况说明如下：

一、起草背景

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。国发〔2015〕44号文件进一步明确“简化来源于古代经典名方的复方制剂的审批”。《中华人民共和国中医药法》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，原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。

二、起草经过

国发〔2015〕44号文件印发后，原食品药品监管总局加强了与国家中医药管理局的沟通，以共同加快经典名方制剂相关文件的起草。2017年5月，成立起草工作组，明确起草的思路和分工。2017年10月9日至10月31日，上网公开征求意见。随后，根据收集到的反馈意见对《规定》征求意见稿进行了修改、完善。2018年4月，国家药品监督管理局召开局长专题会审议了《规定》，予以原则通过。会后，对《规定》进行修改完善，并组织召开定稿会，完善了有关文字。2018年5月，国家药品监督管理局会商国家中医药管理局，再次完善了《规定》。

三、主要内容和说明

《规定》共22条，内容依次涉及经典名方目录、简化审批的条件、申请人资质、物质基准的申报与发布、经典名方制剂的注册程序及管理要求、各相关方责任等。重点内容说明如下：

（一）关于经典名方物质基准

经典名方在我国有着悠久、丰富的人用历史，但由于其药材不稳定及成份复杂，其质量的批间一致性易受到影响，不利于疗效的稳健发挥。为此，在借鉴日本汉方药管理经验的基础上，引入了物质基准的管理要求，以其作为质量控制的基准。但是，在文字表述上是否沿用“标准汤剂”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。综合多方因素，最终在征求意见稿中采用“标准煎液”的表述。然而，“标准煎液”的表述仍存异议，一些同志认为不能完全反映散剂、膏剂等临床用药方式。无论日本汉方药的“标准汤剂”还是征求意见稿中的“标准煎液”均意在为制剂提供“物质基准”，是衡量制剂与中医临床所使用的药用物质是否一致的标准，因此，综合各方意见，最终统一表述为“经典名方物质基准”。对汤剂而言，该经典名方物质基准又可称为“标准汤剂”或“标准煎液”。

（二）关于受理审批程序

经典名方制剂的受理审批程序应根据其自身特点予以合理设计。经典名方制剂的研制分“经典名方物质基准”研制与制剂研制两个阶段，但申请人在申报注册时仅按申请经典名方制剂上市的程序提交注册申请，无需提交“经典名方物质基准”注册申请。此程序设计主要是为符合行政许可相关要求，方便申请人申报，避免“两报两批”。

对于在发布统一的“经典名方物质基准”前申请上市的，可仅提交“经典名方物质基准”有关的申报资料，并在“经典名方物质基准”发布后补充提交经典名方制剂的相关申报资料。审核“经典名方物质基准”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，同时向药品审评机构说明理由。

药品审评机构在收到首家申请人提交的“经典名方物质基准”相关资料后 5 日内，在其网站公示申请人名单，公示期为 6 个月。公示期内，其他申请人可继续通过申请上市程序提交自行研制的该“经典名方物质基准”相关资料，一并予以公示。经对药材选取的代表性、经典名方物质基准所对应实物的制备方法与古代医籍记载的一致性、经典名方物质基准与制剂的质量相关性等方面的审核，申请人提交的“经典名方物质基准”均不符合要求的，国家药品监督管理局药品审评机构可以允许其他申请人继续提交“经典名方物质基准”相关资料。

而对于在发布相应“经典名方物质基准”后申请上市的，应当按照有关规定提交完整的注册申报资料，包括生产企业自行研制的“经典名方物质基准”所对应实物的相关资料、制剂申报资料、毒理研究资料等，不存在“关门时限”的问题。

（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与疗效的相对一致，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“经典名方物质基准”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-“经典名方物质基准”所对应实物-制剂的相关性以及临床疗效的相关性，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 DNA 条形码检测、生物活性检测等方法的探索性研究和应用。同时，参照国际上质量控制的先进理念，引入了“质量属性”方面的要求，申请人需对影响药品安全性、有效性或一致性的物理、化学、生物活性等质量属性进行研究，并据此选择评价指标。

综上，考虑中药质量控制的复杂性，申报资料要求主要是基于通过药材、饮片到制剂的生产全过程控制以全面控制经典名方制剂质量的目的而设定的，符合目前中药质量控制的发展趋势，因此，这些要求不应被视为是仅针对经典名方制剂设置的技术高门槛，更不应被视为与简化审批相矛盾。简化审批的目的不是为了降低技术要求，而是为了传承发展好中医药事业。只有不断加强质量意识，才能使经典的方剂转化成经典的中成药产品。

（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）其他

考虑经典名方制剂来源的特殊性，即经典名方是历代医家的临床经验总结，是先贤留给后人的宝贵财富，不属于某个个人或科研机构所专有，批准经典名方制剂上市是为了更好地满足中医临床使用经典名方的需要，而且药品生产企业具有完整的生产能力，能更好地承担起质量控制的主体责任，鉴于此，将经典名方制剂申报主体仅限定为药品生产企业是适宜的，科研机构可参与相关研究工作。

申报资料的受理、研制情况及原始资料的现场检查、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均按照国家有关规定执行。