

《按古代经典名方目录管理的 中药复方制剂药学研究技术指导原则 (试行)》起草说明

为传承精华，促进按古代经典名方目录管理的中药复方制剂（以下简称中药 3.1 类）的研发注册，更好地开展中药 3.1 类的药学研究，根据《国家药品监督管理局 2021 年工作要点》，国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）组织起草了《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则（试行）》。现将有关情况说明如下：

一、起草背景

2020 年 9 月 28 日，《国家药监局关于发布〈中药注册分类和申报资料要求〉的通告》（2020 年第 68 号）明确中药 3.1 类“应提供按照国家发布的古代经典名方关键信息及古籍记载进行研究的工艺资料”，需要在国家发布的古代经典名方目录和关键信息基础上开展研发工作。2020 年 11 月 10 日，国家中医药管理局、国家药品监督管理局发布《古代经典名方关键信息考证原则》和《古代经典名方关键信息表（7 首方剂）》。

2020 年 11 月 23 日，药审中心召开中药研发座谈会，征求企业代表、业界专家及学会协会代表对目前中药药学研究技术指导原则的需求意见。根据业界的意见和建议，为指导申

请人合理开展研究、促进中药3.1类的研发注册，按照药审中心指导原则制修订工作的相关要求，经立项并由国家药品监督管理局审核同意，组成“按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则”课题研究组，起草本技术指导原则。2021年本技术指导原则列入《药审中心2021年指导原则制修订工作计划》。

二、起草过程

2021年1月~2月，讨论形成了本技术指导原则的基本框架和主要考虑，依据《中药注册分类和申报资料要求》并参考《古代经典名方中药复方制剂物质基质的申报资料要求（征求意见稿）》《古代经典名方中药复方制剂的申报资料要求（征求意见稿）》等文件，撰写初稿。

2021年3月9日，邀请业界专家召开初稿研讨会，通过研讨和修订，形成初稿。

2021年3月26日，邀请28家研发单位召开按古代经典名方目录管理的中药复方制剂研发企业讨论会，广泛听取研发单位在中药3.1类研究中遇到的问题，对初稿进行修改，形成修订稿。

2021年4月14日，邀请10名业界专家、9名企业代表召开了改稿会，就修订稿进行讨论，并经部门技术委员会审核形成征求意见稿。

2021年4月26日至5月26日，经药审中心网站公开征求意

见，共收集到来自企业、学会、协会及业界个人的反馈意见共36份，经整理汇总后共计71条，对收集到的意见、建议进行了认真讨论，并修订稿件。

2021年6月10日，邀请5名业界专家、7名企业代表召开定稿会，研讨征集到的意见、建议，进一步修订完善本技术指导原则。会后，按照药审中心审评标准制修订的相关程序和要求，提交部门技术委员会审核，报国家药品监督管理局审查。经国家药品监督管理局审查同意，形成《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则（试行）》。

三、主要内容

本技术指导原则主要围绕中药 3.1 类的特点阐述相关要求，明确中药 3.1 类药学研究的基本原则，内容主要包括药材研究、饮片研究、基准样品研究、制剂生产研究、制剂质量和质量标准研究、相关性研究、稳定性研究等方面。

四、需说明的情况

（一）关于古代经典名方的关键信息

古代经典名方在我国有着悠久、丰富的人用历史并应用至今，是历代医家临床实践精华的总结，“传承精华”是中药3.1类研发需遵循的基本原则。

《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》第（九）条明确“国务院中医药主管部门、药品监督管

理部门要牵头组织制定古代经典名方目录中收载方剂的关键信息考证意见”。古代经典名方的处方组成、药材基原、药用部位、炮制规格、折算剂量、用法用量等信息是中药3.1类开发利用的关键和源头，中药3.1类应依据国家发布的古代经典名方关键信息开展研究。

（二）关于药材基原

药材基原与药用部位应与国家发布的古代经典名方关键信息内容一致。若为多基原的药材，一般应固定使用其中一个基原。若确需使用多个基原的，应提供充分的依据，并固定使用比例，保证制剂质量稳定。

（三）关于生产工艺研究

中药3.1类的工艺路线应当与国家发布的古代经典名方关键信息及古代医籍记载一致，研究时应根据实际的生产设备、商业规模生产等情况，研究确定具体的生产工艺参数（如前处理、煎煮次数、浓缩程度等）。应以基准样品（按照国家发布的古代经典名方关键信息及古籍记载研究、制备的样品）为切入点，桥接古代经典名方和中药3.1类制剂，保证中药3.1类制剂的质量。

根据《国家药监局关于发布〈中药注册分类及申报资料要求〉的通告》（2020年第68号）第四条，国家药品监督管理局不再审核发布“经典名方物质基准”统一标准，由不同研究者根据各自实际情况研究确定，因此同一古代经典名方

不同研究者确定的制备工艺可能存在差异。

（四）关于干膏率的波动范围

征求意见稿中提出采用“出膏率、浸出物、指标成份的含量”等作为质量评价指标，有意见认为具体项目应具体分析，各项目的波动范围不宜统一采用“均值的70%~130%”进行控制。经讨论认为，“出膏率”是中药复方制剂水煎工艺质量控制的重要质控指标，体现了传统水煎煮工艺制剂的质量控制特点。由于含水量不同，“出膏率”测定结果差别较大，将“出膏率”改为“干膏率”作为评价指标更为准确，但干膏率波动范围的具体要求存在争议。经广泛征求生产企业意见，并通过分析多家生产企业已上市中药制剂的干膏率数据，为保证古代经典名方中药复方制剂质量的稳定，经反复讨论认为以干膏率的波动范围一般不超过均值的 $\pm 10\%$ 为宜。

（五）关于制剂和基准样品质量的一致性

中药3.1类的药学研究应包括从药材、饮片到基准样品，从基准样品到商业规模生产制剂（包括药材、饮片、中间体）等研究过程。应至少采用干膏率、浸出物/总固体、指标成份的含量、指纹/特征图谱等指标，评价商业规模生产制剂的质量与基准样品质量的一致性。其中，“干膏率”等作为制备过程控制指标，原则上应列入制剂的生产工艺资料；浸出物、总固体分别作为固体制剂、液体制剂控制提取物总量一致性

的指标，原则上应列入制剂的质量标准。

（六）关于稳定性研究

征求意见过程中，有意见提出申报时提供18个月长期稳定性考察时间过长。考虑到按古代经典名方目录管理的中药复方制剂属于中药新药，直接申请上市，应按照申请上市的新药要求提供稳定性研究资料。同时，也有意见认为若稳定性研究不充分，不利于保证药品质量的稳定和使用安全，且获批上市时有效期过短，不利于药品的上市流通。故最终将稳定性研究内容表述为“应以生产规模样品的长期稳定性试验结果为依据确定有效期及贮藏条件。一般情况下，申报时应提供6个月加速稳定性试验和18个月长期稳定性试验研究资料。药品上市后，应继续进行稳定性试验研究。”