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。