**甘肃省中药新药研究注册政策法规宣贯会**

**资料汇编**

主办：甘肃省药品监督管理局

承办：甘 肃 省 中 医 院

二0二一年七月

目 录

[1.中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见](#书签1)

[（2019年10月20日）.........................................5](#书签1)

[2.国务院办公厅印发关于加快中医药特色发展若干政策措施的通知](#书签2)

[国办发〔2021〕3号.............................................1](#书签2)4

[3.国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见](#书签3)

[国药监药注〔2020〕27号......................................24](#书签3)

[4.食品药品监督管理总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告](#书签4)

[（2018年第19号）...........................................33](#书签4)

[5.药品注册管理办法（2020年1月22日国家市场监督管理总局令第27号公布）.....................................................36](#书签5)

[6.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](#书签6)

[（2020年第68号）...........................................64](#书签6)

[7.中药注册分类及申报资料要求................................66](#书签7)

[8.中药注册管理专门规定（征求意见稿）........................97](#书签8)

[9.中药、天然药物注册审批受理审查指南（试行）.............. 111](#书签9)

[10.中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则（试行）..........140](#书签10)

[11.中药新药临床研究一般原则................................146](#书签11)

[12.中药新药复方制剂中医药理论申报资料撰写指导原则](#书签12)

[（征求意见稿）............................................ 213](#书签12)

[13.中药新药质量研究技术指导原则（试行）....................219](#书签13)

[14.中药新药质量标准研究技术指导原则（试行）................226](#书签14)

[15.中药新药用饮片炮制研究技术指导原则（试行）..............235](#书签15)

[16.中药新药用药材质量控制研究技术指导原则（试行）..........242](#书签16)

[17.中药生物效应检测研究技术指导原则（试行）................24](#书签17)9

[18.中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则（试行）............253](#书签18)

[19.中药均一化研究技术指导原则（试行）......................263](#书签19)

[20.中药、天然药物原料的前处理技术指导原则..................266](#书签20)

[21.中药天然药物提取纯化工艺研究的技术指导原则..............270](#书签21)

[22.中药、天然药物一般药理学研究技术指导原则................275](#书签22)

[23.中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则....281](#书签23)

[24.中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则....286](#书签24)

[25.中药、天然药物稳定性研究技术指导原则....................296](#书签25)

[26.中药、天然药物申请临床研究的医学理论及文献资料撰写原则..304](#书签26)

[27.中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则....30](#书签27)7

[28.中药、天然药物临床试验报告的撰写原则....................315](#书签28)

[29.中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则..................32](#书签29)8

[30.中药资源评估技术指导原则................................334](#书签30)

[31.中药、天然药物提取纯化工艺研究的技术指导原则............33](#书签31)0

[32.中药新药研究过程中沟通交流会的药学资要求（试行）........344](#书签32)

[33.已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）..............348](#书签33)

[34.国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录（第一批）》的](#书签34)

[通知.......................................................370](#书签34)

[35.古代经典名方中药复方制剂................................385](#书签35)

[36.古代经典名方关键信息考证原则............................390](#书签36)

[37.古代经典名方关键信息表（7首方剂）.......................393](#书签37)

[附1........................................................404](#书签38)

[附2........................................................411](#书签39)

[38.医疗机构制剂注册管理办法（试行）.........................424](#书签40)

**中共中央国务院关于促进中医药传承创新**

**发展的意见**

（2019年10月20日）

中医药学是中华民族的伟大创造，是中国古代科学的瑰宝，也是打开中华文明宝库的钥匙，为中华民族繁衍生息作出了巨大贡献，对世界文明进步产生了积极影响。党和政府高度重视中医药工作，特别是党的十八大以来，以习近平同志为核心的党中央把中医药工作摆在更加突出的位置，中医药改革发展取得显著成绩。同时也要看到，中西医并重方针仍需全面落实，遵循中医药规律的治理体系亟待健全，中医药发展基础和人才建设还比较薄弱，中药材质量良莠不齐，中医药传承不足、创新不够、作用发挥不充分，迫切需要深入实施中医药法，采取有效措施解决以上问题，切实把中医药这一祖先留给我们的宝贵财富继承好、发展好、利用好。

传承创新发展中医药是新时代中国特色社会主义事业的重要内容，是中华民族伟大复兴的大事，对于坚持中西医并重、打造中医药和西医药相互补充协调发展的中国特色卫生健康发展模式，发挥中医药原创优势、推动我国生命科学实现创新突破，弘扬中华优秀传统文化、增强民族自信和文化自信，促进文明互鉴和民心相通、推动构建人类命运共同体具有重要意义。为深入贯彻习近平新时代中国特色社会主义思想和党的十九大精神，认真落实习近平总书记关于中医药工作的重要论述，促进中医药传承创新发展，现提出如下意见。

一、健全中医药服务体系

（一）加强中医药服务机构建设。发挥中医药整体医学和健康医学优势，建成以国家中医医学中心、区域中医医疗中心为龙头，各级各类中医医疗机构和其他医疗机构中医科室为骨干，基层医疗卫生机构为基础，融预防保健、疾病治疗和康复于一体的中医药服务体系，提供覆盖全民和全生命周期的中医药服务。遵循中医药发展规律，规范中医医院科室设置，修订中医医院设置和建设标准，健全评价和绩效考核制度，强化以中医药服务为主的办院模式和服务功能，建立健全体现中医药特点的现代医院管理制度。大力发展中医诊所、门诊部和特色专科医院，鼓励连锁经营。提供中医养生保健服务的企业登记经营范围使用“中医养生保健服务（非医疗）”规范表述。到2022年，基本实现县办中医医疗机构全覆盖，力争实现全部社区卫生服务中心和乡镇卫生院设置中医馆、配备中医医师。

（二）筑牢基层中医药服务阵地。扩大农村订单定向免费培养中医专业医学生规模，在全科医生特设岗位计划中积极招收中医医师，鼓励实行中医药人员“县管乡用”，鼓励退休中医医师到基层提供服务，放宽长期服务基层的中医医师职称晋升条件。健全全科医生和乡村医生中医药知识与技能培训机制。支持中医医院牵头组建医疗联合体。各级中医医院要加强对基层中医药服务的指导。

（三）以信息化支撑服务体系建设。实施“互联网+中医药健康服务”行动，建立以中医电子病历、电子处方等为重点的基础数据库，鼓励依托医疗机构发展互联网中医医院，开发中医智能辅助诊疗系统，推动开展线上线下一体化服务和远程医疗服务。依托现有资源建设国家和省级中医药数据中心。加快建立国家中医药综合统计制度。健全中医药综合监管信息系统，综合运用抽查抽检、定点监测、违法失信惩戒等手段，实现精准高效监管。

二、发挥中医药在维护和促进人民健康中的独特作用

（四）彰显中医药在疾病治疗中的优势。加强中医优势专科建设，做优做强骨伤、肛肠、儿科、皮科、妇科、针灸、推拿以及心脑血管病、肾病、周围血管病等专科专病，及时总结形成诊疗方案，巩固扩大优势，带动特色发展。加快中医药循证医学中心建设，用3年左右时间，筛选50个中医治疗优势病种和100项适宜技术、100个疗效独特的中药品种，及时向社会发布。聚焦癌症、心脑血管病、糖尿病、感染性疾病、老年痴呆和抗生素耐药问题等，开展中西医协同攻关，到2022年形成并推广50个左右中西医结合诊疗方案。建立综合医院、专科医院中西医会诊制度，将中医纳入多学科会诊体系。建立有效机制，更好发挥中医药在流感等新发突发传染病防治和公共卫生事件应急处置中的作用。

（五）强化中医药在疾病预防中的作用。结合实施健康中国行动，促进中医治未病健康工程升级。在国家基本公共卫生服务项目中丰富中医治未病内容，鼓励家庭医生提供中医治未病签约服务，到2022年在重点人群和慢性病患者中推广20个中医治未病干预方案。大力普及中医养生保健知识和太极拳、健身气功（如八段锦）等养生保健方法，推广体现中医治未病理念的健康工作和生活方式。

（六）提升中医药特色康复能力。促进中医药、中华传统体育与现代康复技术融合，发展中国特色康复医学。实施中医药康复服务能力提升工程。依托现有资源布局一批中医康复中心，加强中医医院康复科建设，在其他医院推广中医康复技术。针对心脑血管病、糖尿病等慢性病和伤残等，制定推广一批中医康复方案，推动研发一批中医康复器具。大力开展培训，推动中医康复技术进社区、进家庭、进机构。

三、大力推动中药质量提升和产业高质量发展

（七）加强中药材质量控制。强化中药材道地产区环境保护，修订中药材生产质量管理规范，推行中药材生态种植、野生抚育和仿生栽培。加强珍稀濒危野生药用动植物保护，支持珍稀濒危中药材替代品的研究和开发利用。严格农药、化肥、植物生长调节剂等使用管理，分区域、分品种完善中药材农药残留、重金属限量标准。制定中药材种子种苗管理办法。规划道地药材基地建设，引导资源要素向道地产区汇集，推进规模化、规范化种植。探索制定实施中药材生产质量管理规范的激励政策。倡导中医药企业自建或以订单形式联建稳定的中药材生产基地，评定一批国家、省级道地药材良种繁育和生态种植基地。健全中药材第三方质量检测体系。加强中药材交易市场监管。深入实施中药材产业扶贫行动。到2022年，基本建立道地药材生产技术标准体系、等级评价制度。

（八）促进中药饮片和中成药质量提升。加快修订《中华人民共和国药典》中药标准（一部），由国务院药品监督管理部门会同中医药主管部门组织专家承担有关工作，建立最严谨标准。健全中药饮片标准体系，制定实施全国中药饮片炮制规范。改善市场竞争环境，促进中药饮片优质优价。加强中成药质量控制，促进现代信息技术在中药生产中的应用，提高智能制造水平。探索建立以临床价值为导向的评估路径，综合运用循证医学等方法，加大中成药上市后评价工作力度，建立与公立医院药品采购、基本药物遴选、医保目录调整等联动机制，促进产业升级和结构调整。

（九）改革完善中药注册管理。建立健全符合中医药特点的中药安全、疗效评价方法和技术标准。及时完善中药注册分类，制定中药审评审批管理规定，实施基于临床价值的优先审评审批制度。加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系，优化基于古代经典名方、名老中医方、医疗机构制剂等具有人用经验的中药新药审评技术要求，加快中药新药审批。鼓励运用新技术新工艺以及体现临床应用优势的新剂型改进已上市中药品种，优化已上市中药变更技术要求。优化和规范医疗机构中药制剂备案管理。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。

（十）加强中药质量安全监管。以中药饮片监管为抓手，向上下游延伸，落实中药生产企业主体责任，建立多部门协同监管机制，探索建立中药材、中药饮片、中成药生产流通使用全过程追溯体系，用5年左右时间，逐步实现中药重点品种来源可查、去向可追、责任可究。强化中成药质量监管及合理使用，加强上市产品市场抽检，严厉打击中成药非法添加化学品违法行为。加强中药注射剂不良反应监测。推进中药企业诚信体系建设，将其纳入全国信用信息共享平台和国家企业信用信息公示系统，加大失信联合惩戒力度。完善中药质量安全监管法律制度，加大对制假制劣行为的责任追究力度。

四、加强中医药人才队伍建设

（十一）改革人才培养模式。强化中医思维培养，改革中医药院校教育，调整优化学科专业结构，强化中医药专业主体地位，提高中医类专业经典课程比重，开展中医药经典能力等级考试，建立早跟师、早临床学习制度。加大省部局共建中医药院校投入力度。将中医课程列入临床医学类专业必修课，提高临床类别医师中医药知识和技能水平。完善中医医师规范化培训模式。改革完善中西医结合教育，培养高层次中西医结合人才。鼓励西医学习中医，允许临床类别医师通过考核后提供中医服务，参加中西医结合职称评聘。允许中西医结合专业人员参加临床类别全科医生规范化培训。

（十二）优化人才成长途径。通过学科专科建设、重大科研平台建设和重大项目实施等，培养造就一批高水平中医临床人才和多学科交叉的中医药创新型领军人才，支持组建一批高层次创新团队。支持中医药院校与其他高等学校联合培养高层次复合型中医药人才。建立高年资中医医师带徒制度，与职称评审、评优评先等挂钩。制定中医师承教育管理办法。经国务院中医药主管部门认可的师承教育继承人，符合条件者可按同等学力申请中医专业学位。大力培养中药材种植、中药炮制、中医药健康服务等技术技能人才。完善确有专长人员考核办法，加大中医（专长）医师培训力度，支持中医医院设置中医（专长）医师岗位，促进民间特色技术疗法的传承发展。

（十三）健全人才评价激励机制。落实允许医疗卫生机构突破现行事业单位工资调控水平、允许医疗服务收入扣除成本并按规定提取各项基金后主要用于人员奖励的要求，完善公立中医医疗机构薪酬制度。改革完善中医药职称评聘制度，注重业务能力和工作实绩，克服唯学历、唯资历、唯论文等倾向。国家重大人才工程、院士评选等加大对中医药人才的支持力度，研究在中国工程院医药卫生学部单设中医药组。研究建立中医药人才表彰奖励制度，加强国家中医药传承创新表彰，建立中医药行业表彰长效机制，注重发现和推介中青年骨干人才和传承人。各种表彰奖励评选向基层一线和艰苦地区倾斜。

五、促进中医药传承与开放创新发展

（十四）挖掘和传承中医药宝库中的精华精髓。加强典籍研究利用，编撰中华医藏，制定中医药典籍、技术和方药名录，建立国家中医药古籍和传统知识数字图书馆，研究制定中医药传统知识保护条例。加快推进活态传承，完善学术传承制度，加强名老中医学术经验、老药工传统技艺传承，实现数字化、影像化记录。收集筛选民间中医药验方、秘方和技法，建立合作开发和利益分享机制。推进中医药博物馆事业发展，实施中医药文化传播行动，把中医药文化贯穿国民教育始终，中小学进一步丰富中医药文化教育，使中医药成为群众促进健康的文化自觉。

（十五）加快推进中医药科研和创新。围绕国家战略需求及中医药重大科学问题，建立多学科融合的科研平台。在中医药重点领域建设国家重点实验室，建立一批国家临床医学研究中心、国家工程研究中心和技术创新中心。在中央财政科技计划（专项、基金等）框架下，研究设立国家中医药科技研发专项、关键技术装备重大专项和国际大科学计划，深化基础理论、诊疗规律、作用机理研究和诠释，开展防治重大、难治、罕见疾病和新发突发传染病等临床研究，加快中药新药创制研究，研发一批先进的中医器械和中药制药设备。支持鼓励儿童用中成药创新研发。研究实施科技创新工程。支持企业、医疗机构、高等学校、科研机构等协同创新，以产业链、服务链布局创新链，完善中医药产学研一体化创新模式。加强中医药产业知识产权保护和运用。健全赋予中医药科研机构和人员更大自主权的管理制度，建立知识产权和科技成果转化权益保障机制。改革完善中医药科研组织、验收和评价体系，避免简单套用相关科研评价方法。突出中医药特点和发展需求，建立科技主管部门与中医药主管部门协同联动的中医药科研规划和管理机制。

（十六）推动中医药开放发展。将中医药纳入构建人类命运共同体和“一带一路”国际合作重要内容，实施中医药国际合作专项。推动中医中药国际标准制定，积极参与国际传统医学相关规则制定。推动中医药文化海外传播。大力发展中医药服务贸易。鼓励社会力量建设一批高质量中医药海外中心、国际合作基地和服务出口基地。研究推动现有中药交易平台稳步开展国际交易。打造粤港澳大湾区中医药高地。加强与台湾地区中医药交流合作，促进两岸中医药融合发展。

六、改革完善中医药管理体制机制

（十七）完善中医药价格和医保政策。以临床价值为导向，以中医优势服务、特色服务为重点，加大政策支持力度，完善医疗服务价格形成机制。医疗服务价格调整时重点考虑中医等体现医务人员技术劳务价值的医疗服务价格。健全符合中医药特点的医保支付方式。完善与国际疾病分类相衔接的中医病证分类等编码体系。分批遴选中医优势明显、治疗路径清晰、费用明确的病种实施按病种付费，合理确定付费标准。通过对部分慢性病病种等实行按人头付费、完善相关技术规范等方式，鼓励引导基层医疗卫生机构提供适宜的中医药服务。及时将符合条件的中医医疗机构纳入医保定点医疗机构。积极将适宜的中医医疗服务项目和中药按规定纳入医保范围。鼓励商业保险机构开发中医治未病等保险产品。研究取消中药饮片加成相关工作。

（十八）完善投入保障机制。建立持续稳定的中医药发展多元投入机制，在卫生健康投入中统筹安排中医药事业发展经费并加大支持力度。加大对中医药事业发展投资力度，改善中医医院办院条件，扩大优质服务供给。切实保障公立中医医院投入责任落实。鼓励地方设立政府引导、社会资本参与、市场化运作的中医药发展基金。引导商业保险机构投资中医药服务产业。

（十九）健全中医药管理体制。完善中医药工作跨部门协调机制，强化国务院中医药工作部际联席会议办公室统筹职能，协调做好中药发展规划、标准制定、质量管理等工作，促进中医中药协调发展。各级卫生健康、药品监督管理等各相关部门要坚持中西医并重，制定实施中医药相关政策措施要充分听取并吸纳中医药主管部门意见。完善中医药服务监管机制。依据中医药法有关规定建立健全中医药管理体系，省市县都要明确承担中医药管理职能的机构，合理配置人员力量。

（二十）加强组织实施。地方各级党委和政府要结合实际制定落实举措，将本意见实施情况纳入党委和政府绩效考核。围绕以较低费用取得较大健康收益目标，规划建设一批国家中医药综合改革示范区，鼓励在服务模式、产业发展、质量监管等方面先行先试。推动中央主要新闻单位、重点新闻网站等各类媒体加大对中医药文化宣传力度，加强和规范中医药防病治病知识传播普及，营造珍视、热爱、发展中医药的社会氛围。

进一步加强军队中医药工作，大力开展新时代军事卫勤新型中医诊疗装备研发和新药物、新疗法挖掘创新工作，持续深化基层部队中医药服务能力提升工程，提高军队中医药整体保障水平。

少数民族医药是中医药的重要组成部分，有关地方可根据本意见，制定和完善促进本地区少数民族医药发展的相关政策举措。

国务院办公厅印发关于加快中医药特色发展若干政策措施的通知

国办发〔2021〕3号

各省、自治区、直辖市人民政府，国务院各部委、各直属机构：

《关于加快中医药特色发展的若干政策措施》已经国务院同意，现印发给你们，请认真贯彻执行。

国务院办公厅

2021年1月22日

（此件公开发布）

**关于加快中医药特色发展的若干政策措施**

党的十八大以来，以习近平同志为核心的党中央把中医药工作摆在突出位置，中医药改革发展取得显著成绩。新冠肺炎疫情发生后，中医药全面参与疫情防控救治，作出了重要贡献。但也要看到，中医药仍然一定程度存在高质量供给不够、人才总量不足、创新体系不完善、发展特色不突出等问题。要坚持以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，全面贯彻落实党的十九大和十九届二中、三中、四中、五中全会精神，进一步落实《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》和全国中医药大会部署，遵循中医药发展规律，认真总结中医药防治新冠肺炎经验做法，破解存在的问题，更好发挥中医药特色和比较优势，推动中医药和西医药相互补充、协调发展。为此，现提出如下政策措施。

一、夯实中医药人才基础

（一）提高中医药教育整体水平。建立以中医药课程为主线、先中后西的中医药类专业课程体系，增设中医疫病课程。支持中医药院校加强中医药传统文化功底深厚、热爱中医的优秀学生选拔培养。强化中医思维培养和中医临床技能培训，并作为学生学业评价主要内容。加强“双一流”建设对中医药院校和学科的支持。布局建设100个左右中医药类一流本科专业建设点。推进高职中医药类高水平专业群建设。强化高校附属医院中医临床教学职能。（教育部、国家发展改革委、国家中医药局负责，排第一位的为牵头单位，下同）

（二）坚持发展中医药师承教育。增加多层次的师承教育项目，扩大师带徒范围和数量，将师承教育贯穿临床实践教学全过程。长期坚持推进名老中医药专家学术经验继承、优秀中医临床人才研修、传承工作室建设等项目。绩效工资分配对承担带徒任务的中医医师适当倾斜。在全国老中医药专家学术经验继承工作中，按程序支持符合条件的继承人以医古文代替外语作为同等学力申请中医专业学位考试科目。（国家中医药局、人力资源社会保障部、教育部、国家卫生健康委、各省级人民政府负责）

（三）加强中医药人才评价和激励。鼓励各地结合实际，建立中医药优秀人才评价和激励机制。将中医药学才能、医德医风作为中医药人才主要评价标准，将会看病、看好病作为中医医师的主要评价内容。在院士评选、国家重大人才工程等高层次人才评选中，探索中医药人才单列计划、单独评价。（人力资源社会保障部、国家卫生健康委、国家中医药局、工程院、中科院、各省级人民政府分别负责）

二、提高中药产业发展活力

（四）优化中药审评审批管理。加快推进中药审评审批机制改革，加强技术支撑能力建设，提升中药注册申请技术指导水平和注册服务能力，强化部门横向联动，建立科技、医疗、中医药等部门推荐符合条件的中药新药进入快速审评审批通道的有效机制。以中医临床需求为导向，加快推进国家重大科技项目成果转化。统筹内外部技术评估力量，探索授予第三方中医药研究平台专业资质、承担国家级中医药技术评估工作。增加第三方中药新药注册检验机构数量。（国家药监局、国家卫生健康委、科技部、国家中医药局负责）

（五）完善中药分类注册管理。尊重中药研发规律，完善中药注册分类和申报要求。优化具有人用经验的中药新药审评审批，对符合条件的中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方、同名同方药等，研究依法依规实施豁免非临床安全性研究及部分临床试验的管理机制。充分利用数据科学等现代技术手段，建立中医药理论、人用经验、临床试验“三结合”的中药注册审评证据体系，积极探索建立中药真实世界研究证据体系。优化古代经典名方中药复方制剂注册审批。完善中药新药全过程质量控制的技术研究指导原则体系。（国家药监局、国家卫生健康委、国家中医药局负责）

三、增强中医药发展动力

（六）保障落实政府投入。各级政府作为公立中医医院的办医主体，落实对公立中医医院基本建设、设备购置、重点学科发展、人才培养等政府投入政策。支持通过地方政府专项债券等渠道，推进符合条件的公立中医医院建设项目。（国家发展改革委、财政部、国家卫生健康委、国家中医药局、各省级人民政府负责）

（七）多方增加社会投入。鼓励有条件、有实力、有意愿的地方先行一步，灵活运用地方规划、用地、价格、保险、融资支持政策，鼓励、引导社会投入，提高中医临床竞争力，打造中医药健康服务高地和学科、产业集聚区。将符合条件的中医诊所纳入医联体建设。鼓励有条件的中医诊所组建团队开展家庭医生签约服务，按规定收取签约服务费。鼓励街道社区为提供家庭医生服务的中医诊所无偿提供诊疗场所。（国家中医药局、国家卫生健康委、各省级人民政府负责）

（八）加强融资渠道支持。积极支持符合条件的中医药企业上市融资和发行公司信用类债券。鼓励社会资本发起设立中医药产业投资基金，加大对中医药产业的长期投资力度。鼓励各级政府依法合规支持融资担保机构加大对中医药领域中小企业银行贷款的担保力度。支持信用服务机构提升中医药行业信用信息归集和加工能力，鼓励金融机构创新金融产品，支持中医药特色发展。（国家发展改革委、人民银行、银保监会、证监会、各省级人民政府负责）

四、完善中西医结合制度

（九）创新中西医结合医疗模式。在综合医院、传染病医院、专科医院等逐步推广“有机制、有团队、有措施、有成效”的中西医结合医疗模式。强化临床科室中医医师配备，打造中西医结合团队，开展中西医联合诊疗，“宜中则中、宜西则西”，逐步建立中西医多学科诊疗体系。鼓励科室间、院间和医联体内部开展中西医协作。将中西医结合工作成效纳入医院等级评审和绩效考核。对医院临床医师开展中医药专业知识轮训，使其具备本科室专业领域的常规中医诊疗能力。（国家卫生健康委、国家中医药局负责）

（十）健全中西医协同疫病防治机制。中医药系统人员第一时间全面参与公共卫生应急处置，中医药防治举措全面融入应急预案和技术方案。建立国家中医药应对重大公共卫生事件和疫病防治骨干人才库，建设国家中医疫病防治和紧急医学救援队伍，强化重大传染病防控理论技术方法和相关现代医学技术培训。探索疾病预防控制机构建立中医药部门和专家队伍。（国家卫生健康委、国家中医药局负责）

（十一）完善西医学习中医制度。2021级起，将中医药课程列为本科临床医学类专业必修课和毕业实习内容，增加课程学时。在高职临床医学专业中开设中医基础与适宜技术必修课程。允许攻读中医专业学位的临床医学类专业学生参加中西医结合医师资格考试和中医医师规范化培训。试点开展九年制中西医结合教育。加强临床医学类专业住院医师规范化培训基地中医药科室建设，逐步增加中医药知识技能培训内容。临床、口腔、公共卫生类别医师接受必要的中医药继续教育。研究实施西医学习中医重大专项，用10—15年时间，培养相当数量的高层次中西医结合人才和能够提供中西医结合服务的全科医生。（教育部、国家卫生健康委、国家中医药局分别负责）

（十二）提高中西医结合临床研究水平。开展中西医结合学科（专科）建设。开展重大疑难疾病、传染病、慢性病等中西医联合攻关。逐步建立中西医结合临床疗效评价标准，遴选形成优势病种目录。开展试点示范，力争用5年时间形成100个左右中西医结合诊疗方案。（科技部、国家卫生健康委、国家中医药局负责）

五、实施中医药发展重大工程

（十三）实施中医药特色人才培养工程。依托现有资源和资金渠道，用5—10年时间，评选表彰300名左右国医大师和全国名中医，培育500名左右岐黄学者、3000名左右中医药优秀人才、10万名左右中医药骨干人才，强化地方、机构培养责任，建立人才培养经费的中央、地方、机构分担机制。开展中医药卓越师资培养，重点加强中医基础、经典、临床师资培训。加强高校附属医院、中医规范化培训基地等人才培养平台建设。支持建设一批中医基础类、经典类、疫病防治类和中药炮制类、鉴定类高水平学科。开展基层中医药知识技能培训。（国家中医药局、教育部、国家卫生健康委、各省级人民政府负责）

（十四）加强中医医疗服务体系建设。省、委（局）共建一批中医（含中西医结合）方向的国家医学中心和区域医疗中心。加快打造中医临床能力强、中医药文化氛围浓郁、功能布局优化的中医药传承创新中心。推动省域、市域优质中医资源扩容和均衡布局，建设优势病种特色鲜明的中医医院和科室。依托高水平中医医院建设国家中医疫病防治基地，打造一批紧急医学救援基地，加强中医医院感染科、肺病科、发热门诊、可转换传染病区、可转换重症监护室等建设。打造中西医协同“旗舰”医院、“旗舰”科室、“旗舰”基层医疗卫生机构。（国家发展改革委、教育部、国家卫生健康委、国家中医药局、各省级人民政府负责）

（十五）加强中医药科研平台建设。有序推动中医重点领域生物安全三级实验室建设。围绕中医理论、中药资源、中药创新、中医药疗效评价等重点领域建设国家重点实验室。加强服务于中医药技术装备发展和成果转化应用示范的国家科技创新基地建设。聚焦中医优势病种和特色疗法等建设10—20个中医类国家临床医学研究中心。建设一批服务于应对突发公共卫生事件的中医药科研支撑平台。（国家中医药局、国家发展改革委、教育部、科技部、国家卫生健康委、中科院负责）

（十六）实施名医堂工程。以优势中医医疗机构和团队为依托，建立一批名医堂执业平台。国医大师、名老中医、岐黄学者等名医团队入驻名医堂的，实行创业扶持、品牌保护、自主执业、自主运营、自主培养、自负盈亏综合政策，打造一批名医团队运营的精品中医机构。鼓励和支持有经验的社会力量兴办连锁经营的名医堂，突出特色和品牌，打造一流就医环境，提供一流中医药服务。（国家中医药局、国家发展改革委负责）

（十七）实施中医药产学研医政联合攻关工程。依托高水平研究机构、高等院校、中医医院以及中药创新企业，建设一批代表国家水平的中医药研究和科技成果孵化转化基地，解决制约中医药发展的重大科技问题，制定一批中医特色诊疗方案，转化形成一批中医药先进装备、中药新药。支持中医医院与企业、科研机构、学校加强协作、共享资源，促进优秀研究成果投入市场应用。探索运用区块链等技术加强中医药临床效果搜集和客观评价。（科技部、国家发展改革委、教育部、工业和信息化部、国家卫生健康委、国家中医药局负责）

（十八）实施道地中药材提升工程。加强道地药材良种繁育基地和生产基地建设。制定中药材采收、产地初加工、生态种植、野生抚育、仿野生栽培技术规范，推进中药材规范化种植，鼓励发展中药材种植专业合作社和联合社。推动建设一批标准化、集约化、规模化和产品信息可追溯的现代中药材物流基地，培育一批符合中药材现代化物流体系标准的初加工与仓储物流中心。引导医疗机构、制药企业、中药饮片厂采购有质量保证、可溯源的中药材。深入实施中药标准化项目。加强中药材质量安全风险评估与风险监测，促进快速检测装备研发和技术创新，建设第三方检测平台。（农业农村部、国家林草局、工业和信息化部、商务部、市场监管总局、国家中医药局负责）

（十九）建设国家中医药综合改革示范区。改革体制机制，充分调动地方积极性、主动性、创造性，补短板、强弱项、扬优势，加快建立健全中医药法规、发展政策举措、管理体系、评价体系和标准体系，提升中医药治理体系和治理能力现代化水平，打造3—5个中医药事业产业高质量发展的排头兵。（国家中医药局、国家发展改革委、国家卫生健康委、工业和信息化部、国家药监局负责）

（二十）实施中医药开放发展工程。制定“十四五”中医药“一带一路”发展规划。鼓励和支持社会力量采取市场化方式，与有合作潜力和意愿的国家共同建设一批友好中医医院、中医药产业园。发展“互联网+中医药贸易”，为来华接受中医药服务人员提供签证便利。协调制定国际传统医药标准和监管规则，支持国际传统医药科技合作。（国家发展改革委、商务部、外交部、海关总署、国家药监局、国家中医药局分别负责）

六、提高中医药发展效益

（二十一）完善中医药服务价格政策。建立以临床价值和技术劳务价值为主要依据的中医医疗服务卫生技术评估体系，优化中医医疗服务价格政策。落实医疗服务价格动态调整机制，每年开展调价评估，符合启动条件的及时调整价格，充分考虑中医医疗服务特点，完善分级定价政策，重点将功能疗效明显、患者广泛接受、特色优势突出、体现劳务价值、应用历史悠久的中医医疗服务项目纳入调价范围。医疗机构炮制使用的中药饮片、中药制剂实行自主定价，符合条件的按规定纳入医保支付范围。（国家医保局、国家卫生健康委、国家中医药局负责）

（二十二）健全中医药医保管理措施。大力支持将疗效和成本有优势的中医医疗服务项目纳入基本医疗保险支付范围，综合考虑有效性、经济性等因素，按规定合理确定目录甲乙分类。探索符合中医药特点的医保支付方式，发布中医优势病种，鼓励实行中西医同病同效同价。一般中医药诊疗项目继续按项目付费。鼓励商业保险公司推出中医药特色健康保险产品，建立保险公司与中医药机构的信息对接机制。支持保险公司、中医药机构合作开展健康管理服务。加强纳入基本医疗保险支付范围的中医药服务和费用监管。（国家医保局、国家卫生健康委、银保监会、国家中医药局负责）

（二十三）合理开展中医非基本服务。在公立中医医疗机构基本医疗服务总量满足人民群众需要、基本医疗费用保持平稳的基础上，支持其提供商业医疗保险覆盖的非基本医疗服务。探索有条件的地方对完成公益性服务绩效好的公立中医医疗机构放宽特需医疗服务比例限制，允许公立中医医疗机构在政策范围内自主设立国际医疗部，自主决定国际医疗的服务量、项目、价格，收支结余主要用于改善职工待遇、加强专科建设和医院建设发展。（国家卫生健康委、国家中医药局、银保监会、各省级人民政府分别负责）

七、营造中医药发展良好环境

（二十四）加强中医药知识产权保护。制定中药领域发明专利审查指导意见，进一步提高中医药领域专利审查质量，推进中药技术国际专利申请。完善中药商业秘密保护制度，强化适宜性保密，提升保密内容商业价值，加强国际保护。在地理标志保护机制下，做好道地药材标志保护和运用。探索将具有独特炮制方法的中药饮片纳入中药品种保护范围。（市场监管总局、国家知识产权局、国家中医药局、国家药监局分别负责）

（二十五）优化中医药科技管理。加强国家中医药科技研发工作，加强中医药科研方法学、疗效评价、伦理审查等研究。鼓励各省（自治区、直辖市）设立中医药科技专项，由中医药管理部门统筹实施。加强中医药科技活动规律研究，推进中医药科技评价体系建设。（科技部、国家中医药局负责）

（二十六）加强中医药文化传播。切实加强中医药文化宣传，使中医药成为群众促进健康的文化自觉。在中华优秀传统文化传承发展工程中增设中医药专项。加强传统医药类非物质文化遗产保护传承。建设国家中医药博物馆。支持改善一批中医药院校、科研机构的中医药古籍保护条件，提高利用能力。实施中医药文化传播行动，持续开展中小学中医药文化教育，打造中医药文化传播平台及优质产品。（中央宣传部、教育部、国家发展改革委、文化和旅游部、国家卫生健康委、广电总局、国家中医药局、国家文物局负责）

（二十七）提高中医药法治化水平。推动制修订相关法律法规和规章，加强地方性法规建设。加强中药监管队伍建设，提升中药审评和监管现代化水平。建立不良执业记录制度，将提供中医药健康服务的机构及其人员诚信经营和执业情况纳入统一信用信息平台，并将相关企业行政许可、行政处罚等信息通过“信用中国”网站、国家企业信用信息公示系统依法公示。（司法部、国家卫生健康委、市场监管总局、国家中医药局、国家药监局分别负责）

（二十八）加强对中医药工作的组织领导。充分发挥国务院中医药工作部际联席会议作用，及时研究解决重大问题。卫生健康行政部门要在工作全局中一体谋划、一体推进、一体落实、一体考核中医药工作，加强中医药传承创新、中西医结合，全面落实中医药参与健康中国行动、基本医疗卫生制度建设、优质高效医疗卫生服务体系建设等，在资源配置、政策机制、制度安排等方面向中医药倾斜。中医药管理部门要加大中医药标准制定、科学研究、人才培养、应急救治、文化宣传等工作力度。有关部门要各司其职，扎实推动各项工作落实。各地要进一步加强中医药管理机构建设。有关地方可结合实际进一步完善支持本地区少数民族医药发展的政策举措。（各有关部门、各省级人民政府分别负责）

国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见  
**国药监药注〔2020〕27号**

各省、自治区、直辖市药品监督管理局，新疆生产建设兵团药品监督管理局，局机关各司局，各直属单位：

中药是中华民族的瑰宝，为造福人民健康作出巨大贡献，特别是新冠肺炎疫情爆发以来，中药彰显特色优势，为打赢疫情防控阻击战发挥了重要作用。党中央国务院高度重视中医药工作，特别是党的十八大以来，习近平总书记多次作出重要指示批示，要求改革完善中药审评审批机制，为新时代中药传承创新发展指明了方向、提供了遵循。为进一步贯彻习近平总书记系列重要指示批示精神，深入落实中共中央、国务院《关于促进中医药传承创新发展的意见》决策部署，结合药品监管工作实际，提出以下意见。

一、指导思想

以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，全面贯彻党的十九大和十九届二中、三中、四中、五中全会精神，坚持以人民为中心的发展思想，全面落实“四个最严”的要求，促进中药传承创新发展。深化改革，健全符合中药特点的审评审批体系。传承精华，注重整体观和中医药原创思维，促进中药守正创新。坚守底线，强化中药质量安全监管。创新发展，推进中药监管体系和监管能力现代化。

二、促进中药守正创新

（一）坚持以临床价值为导向。重视根据中医药临床治疗特点和实际评估临床价值，注重满足尚未满足的临床需求，制定中药新药临床价值评估技术指导原则。建立与中药临床定位相适应、体现其作用特点和优势的疗效评价标准。鼓励开展以患者为中心的疗效评价。探索引入真实世界证据用于支持中药新药注册上市。

（二）推动古代经典名方中药复方制剂研制。明确古代经典名方中药复方制剂研制有关技术要求，促进古代经典名方中药复方制剂研发，推进古代经典名方向新药转化。会同国务院中医药主管部门，建立沟通协调机制，组织研究、制定古代经典名方关键信息考证意见。建立与古代经典名方中药复方制剂特点相适应的审评模式，成立古代经典名方中药复方制剂专家审评委员会，实施简化审批。

（三）促进中药创新发展。探索引入新工具、新方法、新技术、新标准用于中药疗效评价。推动开展多区域临床试验规范性研究能力与体系建设，促进中药临床研究质量整体提升。发挥医疗机构中药制剂传承创新发展“孵化器”作用，鼓励医疗机构制剂向中药新药转化。支持以病证结合、专病专药或证候类中药等多种方式开展中药新药研制。

（四）鼓励二次开发。制定中药改良型新药研究相关技术要求，支持运用符合产品特点的新技术、新工艺以及体现临床应用优势和特点的新剂型改进已上市中药品种。支持同名同方药的研制，促进已上市中药同品种的质量竞争。优化已上市中药变更相关技术要求。

（五）加强中药安全性研究。引导药品上市许可持有人主动开展中药上市后研究和上市后评价。建立符合中药特点的安全性评价方法和标准体系，建立以中医临床为导向的中药安全性分类分级评价策略。加大对来源于古代经典名方、名老中医验方、医疗机构制剂等具有人用经验的中药新药安全性评价技术标准的研究。根据药物组方、人用经验、制备工艺、用法用量、功能主治特点等，在临床试验期间或上市后，开展各阶段相应的非临床和临床安全性研究。

三、健全符合中药特点的审评审批体系

（六）改革中药注册分类。尊重中医药特点，遵循中药研制规律，将“安全、有效、质量可控”的药品基本要求与中医药传承创新发展独特的理论体系和实践特点有机结合。根据中药注册产品特性、创新程度和研制实践情况，改革中药注册分类，不再仅以物质基础作为划分注册类别的依据，开辟具有中医药特色的注册申报路径。

（七）构建“三结合”审评证据体系。进一步重视人用经验对中药安全性、有效性的支持作用，按照中药特点、研发规律和实际，构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的审评证据体系。加强对人用经验的规范收集整理，规范申报资料要求。

（八）改革完善中药审评审批制度。对临床定位清晰且具有明显临床价值，用于重大疾病、罕见病防治、临床急需而市场短缺、或属于儿童用药的中药新药申请实行优先审评审批。对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及国务院卫生健康或中医药主管部门认定为急需的中药，药物临床试验已有数据或高质量中药人用经验证据显示疗效并能预测其临床价值的，可以附条件批准。对突发重大公共卫生事件中应急所需的已上市中药增加功能主治实施特别审批。

四、强化中药质量安全监管

（九）加强中药质量源头管理。修订中药材生产质量管理规范（GAP），制定中药材生产质量管理规范实施指南，引导促进中药材规范化种植养殖，推动中药材产地加工，鼓励中药饮片企业将质量保障体系向种植加工环节延伸，从源头加强中药材、中药饮片质量控制。加强和规范中药新药用中药材、中药饮片的质量管理，明确质量控制研究相关技术要求。保护野生药材资源，严格限定使用濒危野生动、植物药材。加强开展中药新药资源评估，保障中药材来源稳定和资源可持续利用。

（十）加强生产全过程的质量控制。加大飞行检查力度，严格执行药品生产质量管理规范（GMP）。在传承中药饮片传统炮制方法和经验基础上，修订药品生产质量管理规范中药饮片附录。持续修订完善包括中药材、中药饮片、中间产品和制剂等在内的完整的内控质量标准体系，保持药品批间质量稳定可控。推动中药制药技术升级，鼓励生产企业逐步实现智能制造。

（十一）加强上市后监管。组织中药专项检查，持续加大中成药和中药饮片抽检力度，持续排查化解风险隐患，依法处置违法违规企业。聚焦掺杂使假、染色增重、非法添加、非法渠道购入中药饮片等问题，开展中药饮片质量集中整治，严厉打击违法违规行为。推动地方政府落实地方监管责任，加强对中药材交易市场的监管，严厉打击无证销售中药饮片行为，持续净化市场秩序。基于中医药发展实际，研究完善按照省级饮片炮制规范生产中药饮片的流通政策。强化中药不良反应监测，对监测中发现的风险信号及时组织评估并采取风险控制措施。加强中药说明书和标签管理，推进对已上市中药说明书中【禁忌】【不良反应】【注意事项】等相关内容的修改完善。

（十二）加大保护中药品种力度。修订《中药品种保护条例》，将中药品种保护制度与专利保护制度有机衔接，并纳入中药全生命周期注册管理之中，发挥其对中药创新药、中药改良型新药以及古代经典名方中药复方制剂等中药品种的保护作用。支持药品上市许可持有人或申请人按有关规定进行相关专利信息的登记、声明。

五、注重多方协调联动

（十三）加强横向联系。积极按照国务院中医药工作部际联席会议部署，加强与科技、卫生健康、中医药、医保等部门的沟通协调，形成部门工作合力，推进国家重大科技项目的成果转化，满足临床需求，积极服务中药产业高质量发展。

（十四）督促落实各方责任。压实企业主体责任，督促企业牢固树立质量安全第一责任人意识，履行药品全生命周期管理责任，推进中药企业诚信体系建设。全面落实“四个最严”的要求，切实承担起药品监管责任，牢牢守住药品安全底线。推动地方党委政府扛起药品安全政治责任，强化属地管理责任。

（十五）营造良好社会氛围。加大中药审评审批改革宣传力度，加强重要政策、重大措施解读，及时回应社会关切，合理引导各方预期，推动形成全社会共同参与中药传承创新的新格局。

六、推进中药监管体系和监管能力现代化

（十六）完善中药法规标准体系。加快《药品管理法》《中医药法》相关配套规章制度建设，健全完善中药全生命周期监管制度体系。加强中药标准管理，优化国家药品标准形成机制，持续完善以《中国药典》为核心的国家药品标准体系。建立和完善以临床为导向、符合中医药特点的中药质量标准、技术规范和评价体系，全面客观反映中药质量。研究完善中药材中农药残留、重金属与有害元素、真菌毒素等有害物质限量要求和检测方法。制定实施全国中药饮片炮制规范。加强地方药材标准和省级饮片炮制规范的监督实施。

（十七）强化技术支撑体系建设。以编制“十四五”药品安全及高质量发展规划为契机，开展重点课题研究，加强检验检测、审评审批、审核查验、监测评价等重点技术支撑机构建设。加强“智慧监管”建设，创新利用大数据、互联网、云计算等现代信息技术，推进药品追溯信息互通互享。推动相关部门共同开展中药材信息化追溯体系建设，进一步提高中药材质量安全保障水平。稳步推进中药生产企业建立药品追溯体系，对中药产品赋码、扫码，逐步在药品生产流通全过程实现可追溯。

（十八）加强中药监管科学研究。鼓励运用现代科学技术和传统中医药研究方法，深入开展中药监管科学研究，积极推动中药监管理念、制度、机制创新，强化成果转化应用，推出一批中药监管新工具、新方法和新标准。深化与国内一流大学、科研机构之间合作，建立中药监管科学合作研究基地和国家药监局重点实验室，强化中药监管基础性、战略性问题研究。

（十九）加强监管队伍建设。加快职业化、专业化的中药审评员、检查员队伍建设，完善分级分类管理制度，明确岗位准入和任职条件。科学合理开展中药专业人员的考核评价和职级升降，扩宽职业发展空间，完善薪酬待遇保障机制，确保高层次人才“招得来、留得住”。

（二十）积极推动国际传统药监管合作。深化与世界卫生组织（WHO）合作，积极开展与国际草药监管合作组织（IRCH）、西太区草药监管协调论坛（FHH）等传统药监管国际组织以及有关国家或地区药品监管、药典机构的交流，深入参与国际传统药相关政策规则制定、标准协调，推动中药标准国际化。持续提升我国中药监管在国际监管组织中的话语权，推动中医药更好地为全世界人民服务。

食品药品监督管理总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告

**（2018年第19号）**

    为贯彻实施《中华人民共和国中医药法》（以下简称《中医药法》）和《中华人民共和国药品管理法》，做好对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂（以下简称传统中药制剂）的备案管理工作，促进其健康、有序发展，现将有关事项公告如下：

1. 本公告所规定的传统中药制剂包括：

（一）由中药饮片经粉碎或仅经水或油提取制成的固体（丸剂、散剂、丹剂、锭剂等）、半固体（膏滋、膏药等）和液体（汤剂等）传统剂

（二）由中药饮片经水提取制成的颗粒剂以及由中药饮片经粉碎后制成的胶囊剂；  
     （三）由中药饮片用传统方法提取制成的酒剂、酊剂。

二、医疗机构应严格论证中药制剂立题依据的科学性、合理性和必要性，并对其配制的中药制剂实施全过程的质量管理，对制剂安全、有效负总责。

三、医疗机构所备案的传统中药制剂应与其《医疗机构执业许可证》所载明的诊疗范围一致。属于下列情形之一的，不得备案：  
    （一）《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》中规定的不得作为医疗机构制剂申报的情形；  
    （二）与市场上已有供应品种相同处方的不同剂型品种；  
    （三）中药配方颗粒；  
    （四）其他不符合国家有关规定的制剂。  
    四、医疗机构配制传统中药制剂应当取得《医疗机构制剂许可证》，未取得《医疗机构制剂许可证》或者《医疗机构制剂许可证》无相应制剂剂型的医疗机构可委托符合条件的单位配制，但须同时向委托方所在地省级食品药品监督管理部门备案。  
     五、传统中药制剂的名称、说明书及标签应当符合《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》有关规定，说明书及标签应当注明传统中药制剂名称、备案号、医疗机构名称、配制单位名称等内容。  
     六、医疗机构应当通过所在地省级食品药品监督管理部门备案信息平台填写《医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案表》（附件），并填报完整备案资料。医疗机构应当对资料真实性、完整性和规范性负责，并将《医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案表》原件报送所在地省级食品药品监督管理部门。  
    七、传统中药制剂备案应当提交以下资料：  
    （一）《医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案表》原件。  
    （二）制剂名称及命名依据。  
    （三）立题目的和依据；同品种及该品种其他剂型的市场供应情况。  
    （四）证明性文件，包括：  
    1.《医疗机构执业许可证》复印件、《医疗机构制剂许可证》复印件。   
    2.医疗机构制剂或者使用的处方、工艺等的专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的保证书。   
    3.直接接触制剂的包装材料和容器的注册证书复印件或核准编号。   
    4.未取得《医疗机构制剂许可证》或《医疗机构制剂许可证》无相应制剂剂型的医疗机构还应当提供以下资料：   
    （1）委托配制中药制剂双方签订的委托配制合同复印件；   
    （2）制剂受托配制单位的《医疗机构制剂许可证》或《药品生产许可证》复印件。   
    （五）说明书及标签设计样稿。  
    （六）处方组成、来源、理论依据及使用背景情况。  
    （七）详细的配制工艺及工艺研究资料。包括工艺路线、所有工艺参数、设备、工艺研究资料及文献资料。  
    （八）质量研究的试验资料及文献资料。  
    （九）内控制剂标准及起草说明。  
    （十）制剂的稳定性试验资料。  
    （十一）连续3批样品的自检报告书。  
    （十二）原、辅料的来源及质量标准，包括药材的基原及鉴定依据、前处理、炮制工艺、有无毒性等。  
    （十三）直接接触制剂的包装材料和容器的选择依据及质量标准。  
    （十四）主要药效学试验资料及文献资料。  
    （十五）单次给药毒性试验资料及文献资料。  
    （十六）重复给药毒性试验资料及文献资料。  
    处方在本医疗机构具有5年以上（含5年）使用历史的，其制剂可免报资料项目（十四）至（十六）。有下列情形之一的，需报送资料项目（十五）、（十六）：   
    1.处方中含法定标准中标识有“剧毒”“大毒”及现代毒理学证明有明确毒性的药味；   
    2.处方组成含有十八反、十九畏配伍禁忌。   
     八、传统中药制剂备案信息平台按备案顺序自动生成传统中药制剂备案号。   
传统中药制剂备案号格式为：X药制备字Z+4位年号+4位顺序号+3位变更顺序号（首次备案3位变更顺序号为000）。X为省份简称。

九、省级食品药品监督管理部门应当在收到备案资料后，30日内在传统中药制剂备案信息平台公开备案号及其他信息。   
      十、传统中药制剂处方不得变更，其他备案信息不得随意变更，已备案的传统中药制剂，涉及中药材标准、中药饮片标准或者炮制规范、炮制及生产工艺（含辅料）、包装材料、内控制剂标准、配制地址和委托配制单位等影响制剂质量的信息发生变更的，备案医疗机构应当提交变更情况的说明及相关证明文件、研究资料，按上述程序和要求向原备案部门进行备案变更。其他信息发生变更的，备案医疗机构可通过备案信息平台自行更新相应的备案信息。变更备案完成后，传统中药制剂将获得新的备案号。  
     十一、医疗机构应当于每年1月10日前按上述程序和要求向原备案部门汇总提交上一年度所配制的传统中药制剂变更情形、临床使用数据、质量状况、不良反应监测等的年度报告。年度报告备案完成后，传统中药制剂备案号不变。  
     十二、各省级食品药品监督管理部门负责建立传统中药制剂备案信息平台。  
     传统中药制剂备案信息平台自动公开传统中药制剂备案的基本信息，公开信息包括：传统中药制剂名称、医疗机构名称、配制单位名称、配制地址、备案时间、备案号、配制工艺路线、剂型、不良反应监测信息。  
    传统中药制剂备案中的内控制剂标准、处方、辅料、工艺参数等资料不予公开。  
     十三、传统中药制剂不得在市场上销售或者变相销售，不得发布医疗机构制剂广告。  
     传统中药制剂限于取得该制剂品种备案号的医疗机构使用，一般不得调剂使用，需要调剂使用的，按照国家相关规定执行。  
     十四、医疗机构应当进一步积累临床使用中的有效性数据，严格履行不良反应报告责任，建立不良反应监测及风险控制体系。  
     十五、各省级食品药品监督管理部门负责组织对行政区域内传统中药制剂品种配制、使用的监督检查。备案信息作为监督检查的重要依据

十六、各省级食品药品监督管理部门在监督检查中发现存在以下情形之一的，应当取消医疗机构该制剂品种的备案，并公开相关信息：   
    （一）备案资料与配制实际不一致的；  
    （二）属本公告第三条规定的不得备案情形的；  
    （三）质量不稳定、疗效不确切、不良反应严重或者风险大于效益的；  
    （四）不按要求备案变更信息或履行年度报告的；  
    （五）其他不符合规定的。  
     十七、医疗机构备案资料不真实以及医疗机构未按备案资料的要求进行配制的，应当依据《中医药法》第五十六条进行查处。  
     十八、已取得批准文号的传统中药制剂，在该批准文号有效期届满后，各省级食品药品监督管理部门不予再注册，符合备案要求的，可按规定进行备案（注册时已提供的材料，不需要重新提供）；对此前已受理的此类制剂注册申请，申请人可选择申请撤回，改向所在地省级食品药品监督管理部门备案。  
     十九、省级食品药品监督管理部门可以根据本公告，结合本地实际制定实施细则。  
     二十、本公告自印发之日起施行，此前印发的相关文件与本公告不一致的，以本公告为准。

食品药品监管总局

2018-02-09

国家市场监督管理总局令

（第27号）

《药品注册管理办法》已于2020年1月15日经国家市场监督管理总局2020年第1次局务会议审议通过，现予公布，自2020年7月1日起施行。

局长肖亚庆

                                                                       2020年1月22日

药品注册管理办法

  （2020年1月22日国家市场监督管理总局令第27号公布）

第一章 总 则

第一条 为规范药品注册行为，保证药品的安全、有效和质量可控，根据《中华人民共和国药品管理法》（以下简称《药品管理法》）、《中华人民共和国中医药法》、《中华人民共和国疫苗管理法》（以下简称《疫苗管理法》）、《中华人民共和国行政许可法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》等法律、行政法规，制定本办法。

第二条 在中华人民共和国境内以药品上市为目的，从事药品研制、注册及监督管理活动，适用本办法。

第三条 药品注册是指药品注册申请人（以下简称申请人）依照法定程序和相关要求提出药物临床试验、药品上市许可、再注册等申请以及补充申请，药品监督管理部门基于法律法规和现有科学认知进行安全性、有效性和质量可控性等审查，决定是否同意其申请的活动。

 申请人取得药品注册证书后，为药品上市许可持有人（以下简称持有人）。

 第四条 药品注册按照中药、化学药和生物制品等进行分类注册管理。

 中药注册按照中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药等进行分类。

 化学药注册按照化学药创新药、化学药改良型新药、仿制药等进行分类。

 生物制品注册按照生物制品创新药、生物制品改良型新药、已上市生物制品（含生物类似药）等进行分类。

 中药、化学药和生物制品等药品的细化分类和相应的申报资料要求，由国家药品监督管理局根据注册药品的产品特性、创新程度和审评管理需要组织制定，并向社会公布。

      境外生产药品的注册申请，按照药品的细化分类和相应的申报资料要求执行。

      第五条 国家药品监督管理局主管全国药品注册管理工作，负责建立药品注册管理工作体系和制度，制定药品注册管理规范，依法组织药品注册审评审批以及相关的监督管理工作。国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药品审评中心）负责药物临床试验申请、药品上市许可申请、补充申请和境外生产药品再注册申请等的审评。中国食品药品检定研究院（以下简称中检院）、国家药典委员会（以下简称药典委）、国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（以下简称药品核查中心）、国家药品监督管理局药品评价中心（以下简称药品评价中心）、国家药品监督管理局行政事项受理服务和投诉举报中心、国家药品监督管理局信息中心（以下简称信息中心）等药品专业技术机构，承担依法实施药品注册管理所需的药品注册检验、通用名称核准、核查、监测与评价、制证送达以及相应的信息化建设与管理等相关工作。

      第六条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责本行政区域内以下药品注册相关管理工作：

      （一）境内生产药品再注册申请的受理、审查和审批；

      （二）药品上市后变更的备案、报告事项管理；

      （三）组织对药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构的日常监管及违法行为的查处；

      （四）参与国家药品监督管理局组织的药品注册核查、检验等工作；

      （五）国家药品监督管理局委托实施的药品注册相关事项。

      省、自治区、直辖市药品监督管理部门设置或者指定的药品专业技术机构，承担依法实施药品监督管理所需的审评、检验、核查、监测与评价等工作。

      第七条 药品注册管理遵循公开、公平、公正原则，以临床价值为导向，鼓励研究和创制新药，积极推动仿制药发展。

      国家药品监督管理局持续推进审评审批制度改革，优化审评审批程序，提高审评审批效率，建立以审评为主导，检验、核查、监测与评价等为支撑的药品注册管理体系。

第二章 基本制度和要求

      第八条 从事药物研制和药品注册活动，应当遵守有关法律、法规、规章、标准和规范；参照相关技术指导原则，采用其他评价方法和技术的，应当证明其科学性、适用性；应当保证全过程信息真实、准确、完整和可追溯。

      药品应当符合国家药品标准和经国家药品监督管理局核准的药品质量标准。经国家药品监督管理局核准的药品质量标准，为药品注册标准。药品注册标准应当符合《中华人民共和国药典》通用技术要求，不得低于《中华人民共和国药典》的规定。申报注册品种的检测项目或者指标不适用《中华人民共和国药典》的，申请人应当提供充分的支持性数据。

      药品审评中心等专业技术机构，应当根据科学进展、行业发展实际和药品监督管理工作需要制定技术指导原则和程序，并向社会公布。

      第九条 申请人应当为能够承担相应法律责任的企业或者药品研制机构等。境外申请人应当指定中国境内的企业法人办理相关药品注册事项。

      第十条 申请人在申请药品上市注册前，应当完成药学、药理毒理学和药物临床试验等相关研究工作。药物非临床安全性评价研究应当在经过药物非临床研究质量管理规范认证的机构开展，并遵守药物非临床研究质量管理规范。药物临床试验应当经批准，其中生物等效性试验应当备案；药物临床试验应当在符合相关规定的药物临床试验机构开展，并遵守药物临床试验质量管理规范。

      申请药品注册，应当提供真实、充分、可靠的数据、资料和样品，证明药品的安全性、有效性和质量可控性。

      使用境外研究资料和数据支持药品注册的，其来源、研究机构或者实验室条件、质量体系要求及其他管理条件等应当符合国际人用药品注册技术要求协调会通行原则，并符合我国药品注册管理的相关要求。

      第十一条 变更原药品注册批准证明文件及其附件所载明的事项或者内容的，申请人应当按照规定，参照相关技术指导原则，对药品变更进行充分研究和验证，充分评估变更可能对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，按照变更程序提出补充申请、备案或者报告。

      第十二条 药品注册证书有效期为五年，药品注册证书有效期内持有人应当持续保证上市药品的安全性、有效性和质量可控性，并在有效期届满前六个月申请药品再注册。

      第十三条 国家药品监督管理局建立药品加快上市注册制度，支持以临床价值为导向的药物创新。对符合条件的药品注册申请，申请人可以申请适用突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批程序。在药品研制和注册过程中，药品监督管理部门及其专业技术机构给予必要的技术指导、沟通交流、优先配置资源、缩短审评时限等政策和技术支持。

      第十四条 国家药品监督管理局建立化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器关联审评审批制度。在审批药品制剂时，对化学原料药一并审评审批，对相关辅料、直接接触药品的包装材料和容器一并审评。药品审评中心建立化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器信息登记平台，对相关登记信息进行公示，供相关申请人或者持有人选择，并在相关药品制剂注册申请审评时关联审评。

      第十五条 处方药和非处方药实行分类注册和转换管理。药品审评中心根据非处方药的特点，制定非处方药上市注册相关技术指导原则和程序，并向社会公布。药品评价中心制定处方药和非处方药上市后转换相关技术要求和程序，并向社会公布。

      第十六条 申请人在药物临床试验申请前、药物临床试验过程中以及药品上市许可申请前等关键阶段，可以就重大问题与药品审评中心等专业技术机构进行沟通交流。药品注册过程中，药品审评中心等专业技术机构可以根据工作需要组织与申请人进行沟通交流。

      沟通交流的程序、要求和时限，由药品审评中心等专业技术机构依照职能分别制定，并向社会公布。

      第十七条 药品审评中心等专业技术机构根据工作需要建立专家咨询制度，成立专家咨询委员会，在审评、核查、检验、通用名称核准等过程中就重大问题听取专家意见，充分发挥专家的技术支撑作用。

      第十八条 国家药品监督管理局建立收载新批准上市以及通过仿制药质量和疗效一致性评价的化学药品目录集，载明药品名称、活性成分、剂型、规格、是否为参比制剂、持有人等相关信息，及时更新并向社会公开。化学药品目录集收载程序和要求，由药品审评中心制定，并向社会公布。

      第十九条 国家药品监督管理局支持中药传承和创新，建立和完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系，鼓励运用现代科学技术和传统研究方法研制中药，加强中药质量控制，提高中药临床试验水平。

      中药注册申请，申请人应当进行临床价值和资源评估，突出以临床价值为导向，促进资源可持续利用。

第三章 药品上市注册

第一节药物临床试验

      第二十条 本办法所称药物临床试验是指以药品上市注册为目的，为确定药物安全性与有效性在人体开展的药物研究。

      第二十一条 药物临床试验分为Ⅰ期临床试验、Ⅱ期临床试验、Ⅲ期临床试验、Ⅳ期临床试验以及生物等效性试验。根据药物特点和研究目的，研究内容包括临床药理学研究、探索性临床试验、确证性临床试验和上市后研究。

      第二十二条 药物临床试验应当在具备相应条件并按规定备案的药物临床试验机构开展。其中，疫苗临床试验应当由符合国家药品监督管理局和国家卫生健康委员会规定条件的三级医疗机构或者省级以上疾病预防控制机构实施或者组织实施。

      第二十三条 申请人完成支持药物临床试验的药学、药理毒理学等研究后，提出药物临床试验申请的，应当按照申报资料要求提交相关研究资料。经形式审查，申报资料符合要求的，予以受理。药品审评中心应当组织药学、医学和其他技术人员对已受理的药物临床试验申请进行审评。对药物临床试验申请应当自受理之日起六十日内决定是否同意开展，并通过药品审评中心网站通知申请人审批结果；逾期未通知的，视为同意，申请人可以按照提交的方案开展药物临床试验。

      申请人获准开展药物临床试验的为药物临床试验申办者（以下简称申办者）。

      第二十四条 申请人拟开展生物等效性试验的，应当按照要求在药品审评中心网站完成生物等效性试验备案后，按照备案的方案开展相关研究工作。

      第二十五条 开展药物临床试验，应当经伦理委员会审查同意。

      药物临床试验用药品的管理应当符合药物临床试验质量管理规范的有关要求。

      第二十六条 获准开展药物临床试验的，申办者在开展后续分期药物临床试验前，应当制定相应的药物临床试验方案，经伦理委员会审查同意后开展，并在药品审评中心网站提交相应的药物临床试验方案和支持性资料。

      第二十七条 获准开展药物临床试验的药物拟增加适应症（或者功能主治）以及增加与其他药物联合用药的，申请人应当提出新的药物临床试验申请，经批准后方可开展新的药物临床试验。

      获准上市的药品增加适应症（或者功能主治）需要开展药物临床试验的，应当提出新的药物临床试验申请。

      第二十八条 申办者应当定期在药品审评中心网站提交研发期间安全性更新报告。研发期间安全性更新报告应当每年提交一次，于药物临床试验获准后每满一年后的两个月内提交。药品审评中心可以根据审查情况，要求申办者调整报告周期。

      对于药物临床试验期间出现的可疑且非预期严重不良反应和其他潜在的严重安全性风险信息，申办者应当按照相关要求及时向药品审评中心报告。根据安全性风险严重程度，可以要求申办者采取调整药物临床试验方案、知情同意书、研究者手册等加强风险控制的措施，必要时可以要求申办者暂停或者终止药物临床试验。

      研发期间安全性更新报告的具体要求由药品审评中心制定公布。

      第二十九条 药物临床试验期间，发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现的，申办者应当按照规定，参照相关技术指导原则，充分评估对受试者安全的影响。

      申办者评估认为不影响受试者安全的，可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。可能增加受试者安全性风险的，应当提出补充申请。对补充申请应当自受理之日起六十日内决定是否同意，并通过药品审评中心网站通知申请人审批结果；逾期未通知的，视为同意。

      申办者发生变更的，由变更后的申办者承担药物临床试验的相关责任和义务。

      第三十条 药物临床试验期间，发现存在安全性问题或者其他风险的，申办者应当及时调整临床试验方案、暂停或者终止临床试验，并向药品审评中心报告。

      有下列情形之一的，可以要求申办者调整药物临床试验方案、暂停或者终止药物临床试验：

      （一）伦理委员会未履行职责的；

      （二）不能有效保证受试者安全的；

      （三）申办者未按照要求提交研发期间安全性更新报告的；

      （四）申办者未及时处置并报告可疑且非预期严重不良反应的；

      （五）有证据证明研究药物无效的；

      （六）临床试验用药品出现质量问题的；

      （七）药物临床试验过程中弄虚作假的；

      （八）其他违反药物临床试验质量管理规范的情形。

      药物临床试验中出现大范围、非预期的严重不良反应，或者有证据证明临床试验用药品存在严重质量问题时，申办者和药物临床试验机构应当立即停止药物临床试验。药品监督管理部门依职责可以责令调整临床试验方案、暂停或者终止药物临床试验。

      第三十一条 药物临床试验被责令暂停后，申办者拟继续开展药物临床试验的，应当在完成整改后提出恢复药物临床试验的补充申请，经审查同意后方可继续开展药物临床试验。药物临床试验暂停时间满三年且未申请并获准恢复药物临床试验的，该药物临床试验许可自行失效。

      药物临床试验终止后，拟继续开展药物临床试验的，应当重新提出药物临床试验申请。

      第三十二条 药物临床试验应当在批准后三年内实施。药物临床试验申请自获准之日起，三年内未有受试者签署知情同意书的，该药物临床试验许可自行失效。仍需实施药物临床试验的，应当重新申请。

      第三十三条 申办者应当在开展药物临床试验前在药物临床试验登记与信息公示平台登记药物临床试验方案等信息。药物临床试验期间，申办者应当持续更新登记信息，并在药物临床试验结束后登记药物临床试验结果等信息。登记信息在平台进行公示，申办者对药物临床试验登记信息的真实性负责。

      药物临床试验登记和信息公示的具体要求，由药品审评中心制定公布。

第二节药品上市许可

      第三十四条 申请人在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究，确定质量标准，完成商业规模生产工艺验证，并做好接受药品注册核查检验的准备后，提出药品上市许可申请，按照申报资料要求提交相关研究资料。经对申报资料进行形式审查，符合要求的，予以受理。

      第三十五条 仿制药、按照药品管理的体外诊断试剂以及其他符合条件的情形，经申请人评估，认为无需或者不能开展药物临床试验，符合豁免药物临床试验条件的，申请人可以直接提出药品上市许可申请。豁免药物临床试验的技术指导原则和有关具体要求，由药品审评中心制定公布。

      仿制药应当与参比制剂质量和疗效一致。申请人应当参照相关技术指导原则选择合理的参比制剂。

      第三十六条 符合以下情形之一的，可以直接提出非处方药上市许可申请：

      （一）境内已有相同活性成分、适应症（或者功能主治）、剂型、规格的非处方药上市的药品；

      （二）经国家药品监督管理局确定的非处方药改变剂型或者规格，但不改变适应症（或者功能主治）、给药剂量以及给药途径的药品；

      （三）使用国家药品监督管理局确定的非处方药的活性成份组成的新的复方制剂；

      （四）其他直接申报非处方药上市许可的情形。

      第三十七条 申报药品拟使用的药品通用名称，未列入国家药品标准或者药品注册标准的，申请人应当在提出药品上市许可申请时同时提出通用名称核准申请。药品上市许可申请受理后，通用名称核准相关资料转药典委，药典委核准后反馈药品审评中心。

      申报药品拟使用的药品通用名称，已列入国家药品标准或者药品注册标准，药品审评中心在审评过程中认为需要核准药品通用名称的，应当通知药典委核准通用名称并提供相关资料，药典委核准后反馈药品审评中心。

      药典委在核准药品通用名称时，应当与申请人做好沟通交流，并将核准结果告知申请人。

      第三十八条 药品审评中心应当组织药学、医学和其他技术人员，按要求对已受理的药品上市许可申请进行审评。

      审评过程中基于风险启动药品注册核查、检验，相关技术机构应当在规定时限内完成核查、检验工作。

      药品审评中心根据药品注册申报资料、核查结果、检验结果等，对药品的安全性、有效性和质量可控性等进行综合审评，非处方药还应当转药品评价中心进行非处方药适宜性审查。

      第三十九条 综合审评结论通过的，批准药品上市，发给药品注册证书。综合审评结论不通过的，作出不予批准决定。药品注册证书载明药品批准文号、持有人、生产企业等信息。非处方药的药品注册证书还应当注明非处方药类别。

      经核准的药品生产工艺、质量标准、说明书和标签作为药品注册证书的附件一并发给申请人，必要时还应当附药品上市后研究要求。上述信息纳入药品品种档案，并根据上市后变更情况及时更新。

      药品批准上市后，持有人应当按照国家药品监督管理局核准的生产工艺和质量标准生产药品，并按照药品生产质量管理规范要求进行细化和实施。

      第四十条 药品上市许可申请审评期间，发生可能影响药品安全性、有效性和质量可控性的重大变更的，申请人应当撤回原注册申请，补充研究后重新申报。

      申请人名称变更、注册地址名称变更等不涉及技术审评内容的，应当及时书面告知药品审评中心并提交相关证明性资料。

第三节关联审评审批

      第四十一条 药品审评中心在审评药品制剂注册申请时，对药品制剂选用的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器进行关联审评。

      化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器生产企业应当按照关联审评审批制度要求，在化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器登记平台登记产品信息和研究资料。药品审评中心向社会公示登记号、产品名称、企业名称、生产地址等基本信息，供药品制剂注册申请人选择。

      第四十二条 药品制剂申请人提出药品注册申请，可以直接选用已登记的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器；选用未登记的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器的，相关研究资料应当随药品制剂注册申请一并申报。

      第四十三条 药品审评中心在审评药品制剂注册申请时，对药品制剂选用的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器进行关联审评，需补充资料的，按照补充资料程序要求药品制剂申请人或者化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器登记企业补充资料，可以基于风险提出对化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器企业进行延伸检查。

      仿制境内已上市药品所用的化学原料药的，可以申请单独审评审批。

      第四十四条 化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器关联审评通过的或者单独审评审批通过的，药品审评中心在化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器登记平台更新登记状态标识，向社会公示相关信息。其中，化学原料药同时发给化学原料药批准通知书及核准后的生产工艺、质量标准和标签，化学原料药批准通知书中载明登记号；不予批准的，发给化学原料药不予批准通知书。

      未通过关联审评审批的，化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器产品的登记状态维持不变，相关药品制剂申请不予批准。

第四节药品注册核查

      第四十五条 药品注册核查，是指为核实申报资料的真实性、一致性以及药品上市商业化生产条件，检查药品研制的合规性、数据可靠性等，对研制现场和生产现场开展的核查活动，以及必要时对药品注册申请所涉及的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器生产企业、供应商或者其他受托机构开展的延伸检查活动。

      药品注册核查启动的原则、程序、时限和要求，由药品审评中心制定公布；药品注册核查实施的原则、程序、时限和要求，由药品核查中心制定公布。

      第四十六条 药品审评中心根据药物创新程度、药物研究机构既往接受核查情况等，基于风险决定是否开展药品注册研制现场核查。

      药品审评中心决定启动药品注册研制现场核查的，通知药品核查中心在审评期间组织实施核查，同时告知申请人。药品核查中心应当在规定时限内完成现场核查，并将核查情况、核查结论等相关材料反馈药品审评中心进行综合审评。

      第四十七条 药品审评中心根据申报注册的品种、工艺、设施、既往接受核查情况等因素，基于风险决定是否启动药品注册生产现场核查。

      对于创新药、改良型新药以及生物制品等，应当进行药品注册生产现场核查和上市前药品生产质量管理规范检查。

      对于仿制药等，根据是否已获得相应生产范围药品生产许可证且已有同剂型品种上市等情况，基于风险进行药品注册生产现场核查、上市前药品生产质量管理规范检查。

      第四十八条 药品注册申请受理后，药品审评中心应当在受理后四十日内进行初步审查，需要药品注册生产现场核查的，通知药品核查中心组织核查，提供核查所需的相关材料，同时告知申请人以及申请人或者生产企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门。药品核查中心原则上应当在审评时限届满四十日前完成核查工作，并将核查情况、核查结果等相关材料反馈至药品审评中心。

      需要上市前药品生产质量管理规范检查的，由药品核查中心协调相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门与药品注册生产现场核查同步实施。上市前药品生产质量管理规范检查的管理要求，按照药品生产监督管理办法的有关规定执行。

      申请人应当在规定时限内接受核查。

      第四十九条 药品审评中心在审评过程中，发现申报资料真实性存疑或者有明确线索举报等，需要现场检查核实的，应当启动有因检查，必要时进行抽样检验。

      第五十条 申请药品上市许可时，申请人和生产企业应当已取得相应的药品生产许可证。

第五节药品注册检验

      第五十一条 药品注册检验，包括标准复核和样品检验。标准复核，是指对申请人申报药品标准中设定项目的科学性、检验方法的可行性、质控指标的合理性等进行的实验室评估。样品检验，是指按照申请人申报或者药品审评中心核定的药品质量标准对样品进行的实验室检验。

      药品注册检验启动的原则、程序、时限等要求，由药品审评中心组织制定公布。药品注册申请受理前提出药品注册检验的具体工作程序和要求以及药品注册检验技术要求和规范，由中检院制定公布。

      第五十二条 与国家药品标准收载的同品种药品使用的检验项目和检验方法一致的，可以不进行标准复核，只进行样品检验。其他情形应当进行标准复核和样品检验。

      第五十三条 中检院或者经国家药品监督管理局指定的药品检验机构承担以下药品注册检验：

      （一）创新药；

      （二）改良型新药（中药除外）；

      （三）生物制品、放射性药品和按照药品管理的体外诊断试剂；

      （四）国家药品监督管理局规定的其他药品。

      境外生产药品的药品注册检验由中检院组织口岸药品检验机构实施。

      其他药品的注册检验，由申请人或者生产企业所在地省级药品检验机构承担。

      第五十四条 申请人完成支持药品上市的药学相关研究，确定质量标准，并完成商业规模生产工艺验证后，可以在药品注册申请受理前向中检院或者省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出药品注册检验；申请人未在药品注册申请受理前提出药品注册检验的，在药品注册申请受理后四十日内由药品审评中心启动药品注册检验。原则上申请人在药品注册申请受理前只能提出一次药品注册检验，不得同时向多个药品检验机构提出药品注册检验。

      申请人提交的药品注册检验资料应当与药品注册申报资料的相应内容一致，不得在药品注册检验过程中变更药品检验机构、样品和资料等。

      第五十五条 境内生产药品的注册申请，申请人在药品注册申请受理前提出药品注册检验的，向相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门申请抽样，省、自治区、直辖市药品监督管理部门组织进行抽样并封签，由申请人将抽样单、样品、检验所需资料及标准物质等送至相应药品检验机构。

      境外生产药品的注册申请，申请人在药品注册申请受理前提出药品注册检验的，申请人应当按规定要求抽取样品，并将样品、检验所需资料及标准物质等送至中检院。

      第五十六条 境内生产药品的注册申请，药品注册申请受理后需要药品注册检验的，药品审评中心应当在受理后四十日内向药品检验机构和申请人发出药品注册检验通知。申请人向相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门申请抽样，省、自治区、直辖市药品监督管理部门组织进行抽样并封签，申请人应当在规定时限内将抽样单、样品、检验所需资料及标准物质等送至相应药品检验机构。

      境外生产药品的注册申请，药品注册申请受理后需要药品注册检验的，申请人应当按规定要求抽取样品，并将样品、检验所需资料及标准物质等送至中检院。

      第五十七条 药品检验机构应当在五日内对申请人提交的检验用样品及资料等进行审核，作出是否接收的决定，同时告知药品审评中心。需要补正的，应当一次性告知申请人。

      药品检验机构原则上应当在审评时限届满四十日前，将标准复核意见和检验报告反馈至药品审评中心。

      第五十八条 在药品审评、核查过程中，发现申报资料真实性存疑或者有明确线索举报，或者认为有必要进行样品检验的，可抽取样品进行样品检验。

      审评过程中，药品审评中心可以基于风险提出质量标准单项复核。

第四章 药品加快上市注册程序

第一节 突破性治疗药物程序

      第五十九条 药物临床试验期间，用于防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病，且尚无有效防治手段或者与现有治疗手段相比有足够证据表明具有明显临床优势的创新药或者改良型新药等，申请人可以申请适用突破性治疗药物程序。

      第六十条 申请适用突破性治疗药物程序的，申请人应当向药品审评中心提出申请。符合条件的，药品审评中心按照程序公示后纳入突破性治疗药物程序。

      第六十一条 对纳入突破性治疗药物程序的药物临床试验，给予以下政策支持：

      （一）申请人可以在药物临床试验的关键阶段向药品审评中心提出沟通交流申请，药品审评中心安排审评人员进行沟通交流；

      （二）申请人可以将阶段性研究资料提交药品审评中心，药品审评中心基于已有研究资料，对下一步研究方案提出意见或者建议，并反馈给申请人。

      第六十二条 对纳入突破性治疗药物程序的药物临床试验，申请人发现不再符合纳入条件时，应当及时向药品审评中心提出终止突破性治疗药物程序。药品审评中心发现不再符合纳入条件的，应当及时终止该品种的突破性治疗药物程序，并告知申请人。

第二节 附条件批准程序

      第六十三条 药物临床试验期间，符合以下情形的药品，可以申请附条件批准：

      （一）治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品，药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值的；

      （二）公共卫生方面急需的药品，药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的；

      （三）应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国家卫生健康委员会认定急需的其他疫苗，经评估获益大于风险的。

      第六十四条 申请附条件批准的，申请人应当就附条件批准上市的条件和上市后继续完成的研究工作等与药品审评中心沟通交流，经沟通交流确认后提出药品上市许可申请。

      经审评，符合附条件批准要求的，在药品注册证书中载明附条件批准药品注册证书的有效期、上市后需要继续完成的研究工作及完成时限等相关事项。

      第六十五条 审评过程中，发现纳入附条件批准程序的药品注册申请不能满足附条件批准条件的，药品审评中心应当终止该品种附条件批准程序，并告知申请人按照正常程序研究申报。

      第六十六条 对附条件批准的药品，持有人应当在药品上市后采取相应的风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成药物临床试验等相关研究，以补充申请方式申报。

      对批准疫苗注册申请时提出进一步研究要求的，疫苗持有人应当在规定期限内完成研究。

      第六十七条 对附条件批准的药品，持有人逾期未按照要求完成研究或者不能证明其获益大于风险的，国家药品监督管理局应当依法处理，直至注销药品注册证书。

第三节 优先审评审批程序

      第六十八条 药品上市许可申请时，以下具有明显临床价值的药品，可以申请适用优先审评审批程序：

      （一）临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药；

      （二）符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型和规格；

      （三）疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗；

      （四）纳入突破性治疗药物程序的药品；

      （五）符合附条件批准的药品；

      （六）国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情形。

      第六十九条 申请人在提出药品上市许可申请前，应当与药品审评中心沟通交流，经沟通交流确认后，在提出药品上市许可申请的同时，向药品审评中心提出优先审评审批申请。符合条件的，药品审评中心按照程序公示后纳入优先审评审批程序。

      第七十条 对纳入优先审评审批程序的药品上市许可申请，给予以下政策支持：

      （一）药品上市许可申请的审评时限为一百三十日；

      （二）临床急需的境外已上市境内未上市的罕见病药品，审评时限为七十日；

      （三）需要核查、检验和核准药品通用名称的，予以优先安排；

      （四）经沟通交流确认后，可以补充提交技术资料。

      第七十一条 审评过程中，发现纳入优先审评审批程序的药品注册申请不能满足优先审评审批条件的，药品审评中心应当终止该品种优先审评审批程序，按照正常审评程序审评，并告知申请人。

第四节 特别审批程序

      第七十二条 在发生突发公共卫生事件的威胁时以及突发公共卫生事件发生后，国家药品监督管理局可以依法决定对突发公共卫生事件应急所需防治药品实行特别审批。

      第七十三条 对实施特别审批的药品注册申请，国家药品监督管理局按照统一指挥、早期介入、快速高效、科学审批的原则，组织加快并同步开展药品注册受理、审评、核查、检验工作。特别审批的情形、程序、时限、要求等按照药品特别审批程序规定执行。

      第七十四条 对纳入特别审批程序的药品，可以根据疾病防控的特定需要，限定其在一定期限和范围内使用。

      第七十五条 对纳入特别审批程序的药品，发现其不再符合纳入条件的，应当终止该药品的特别审批程序，并告知申请人。

第五章 药品上市后变更和再注册

第一节 药品上市后研究和变更

      第七十六条 持有人应当主动开展药品上市后研究，对药品的安全性、有效性和质量可控性进行进一步确证，加强对已上市药品的持续管理。

      药品注册证书及附件要求持有人在药品上市后开展相关研究工作的，持有人应当在规定时限内完成并按照要求提出补充申请、备案或者报告。

      药品批准上市后，持有人应当持续开展药品安全性和有效性研究，根据有关数据及时备案或者提出修订说明书的补充申请，不断更新完善说明书和标签。药品监督管理部门依职责可以根据药品不良反应监测和药品上市后评价结果等，要求持有人对说明书和标签进行修订。

      第七十七条 药品上市后的变更，按照其对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度，实行分类管理，分为审批类变更、备案类变更和报告类变更。

      持有人应当按照相关规定，参照相关技术指导原则，全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，进行相应的研究工作。

      药品上市后变更研究的技术指导原则，由药品审评中心制定，并向社会公布。

      第七十八条 以下变更，持有人应当以补充申请方式申报，经批准后实施：

      （一）药品生产过程中的重大变更；

      （二）药品说明书中涉及有效性内容以及增加安全性风险的其他内容的变更；

      （三）持有人转让药品上市许可；

      （四）国家药品监督管理局规定需要审批的其他变更。

      第七十九条 以下变更，持有人应当在变更实施前，报所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门备案：

      （一）药品生产过程中的中等变更；

      （二）药品包装标签内容的变更；

      （三）药品分包装；

      （四）国家药品监督管理局规定需要备案的其他变更。

      境外生产药品发生上述变更的，应当在变更实施前报药品审评中心备案。

      药品分包装备案的程序和要求，由药品审评中心制定发布。

      第八十条 以下变更，持有人应当在年度报告中报告：

      （一）药品生产过程中的微小变更；

      （二）国家药品监督管理局规定需要报告的其他变更。

      第八十一条 药品上市后提出的补充申请，需要核查、检验的，参照本办法有关药品注册核查、检验程序进行。

第二节 药品再注册

      第八十二条 持有人应当在药品注册证书有效期届满前六个月申请再注册。境内生产药品再注册申请由持有人向其所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出，境外生产药品再注册申请由持有人向药品审评中心提出。

      第八十三条 药品再注册申请受理后，省、自治区、直辖市药品监督管理部门或者药品审评中心对持有人开展药品上市后评价和不良反应监测情况，按照药品批准证明文件和药品监督管理部门要求开展相关工作情况，以及药品批准证明文件载明信息变化情况等进行审查，符合规定的，予以再注册，发给药品再注册批准通知书。不符合规定的，不予再注册，并报请国家药品监督管理局注销药品注册证书。

      第八十四条 有下列情形之一的，不予再注册：

      （一）有效期届满未提出再注册申请的；

      （二）药品注册证书有效期内持有人不能履行持续考察药品质量、疗效和不良反应责任的；

      （三）未在规定时限内完成药品批准证明文件和药品监督管理部门要求的研究工作且无合理理由的；

      （四）经上市后评价，属于疗效不确切、不良反应大或者因其他原因危害人体健康的；

      （五）法律、行政法规规定的其他不予再注册情形。

      对不予再注册的药品，药品注册证书有效期届满时予以注销。

第六章 受理、撤回申请、审批决定和争议解决

      第八十五条 药品监督管理部门收到药品注册申请后进行形式审查，并根据下列情况分别作出是否受理的决定：

      （一）申请事项依法不需要取得行政许可的，应当即时作出不予受理的决定，并说明理由。

      （二）申请事项依法不属于本部门职权范围的，应当即时作出不予受理的决定，并告知申请人向有关行政机关申请。

      （三）申报资料存在可以当场更正的错误的，应当允许申请人当场更正；更正后申请材料齐全、符合法定形式的，应当予以受理。

      （四）申报资料不齐全或者不符合法定形式的，应当当场或者在五日内一次告知申请人需要补正的全部内容。按照规定需要在告知时一并退回申请材料的，应当予以退回。申请人应当在三十日内完成补正资料。申请人无正当理由逾期不予补正的，视为放弃申请，无需作出不予受理的决定。逾期未告知申请人补正的，自收到申请材料之日起即为受理。

      （五）申请事项属于本部门职权范围，申报资料齐全、符合法定形式，或者申请人按照要求提交全部补正资料的，应当受理药品注册申请。

      药品注册申请受理后，需要申请人缴纳费用的，申请人应当按规定缴纳费用。申请人未在规定期限内缴纳费用的，终止药品注册审评审批。

      第八十六条 药品注册申请受理后，有药品安全性新发现的，申请人应当及时报告并补充相关资料。

      第八十七条 药品注册申请受理后，需要申请人在原申报资料基础上补充新的技术资料的，药品审评中心原则上提出一次补充资料要求，列明全部问题后，以书面方式通知申请人在八十日内补充提交资料。申请人应当一次性按要求提交全部补充资料，补充资料时间不计入药品审评时限。药品审评中心收到申请人全部补充资料后启动审评，审评时限延长三分之一；适用优先审评审批程序的，审评时限延长四分之一。

      不需要申请人补充新的技术资料，仅需要申请人对原申报资料进行解释说明的，药品审评中心通知申请人在五日内按照要求提交相关解释说明。

      药品审评中心认为存在实质性缺陷无法补正的，不再要求申请人补充资料。基于已有申报资料做出不予批准的决定。

      第八十八条 药物临床试验申请、药物临床试验期间的补充申请，在审评期间，不得补充新的技术资料；如需要开展新的研究，申请人可以在撤回后重新提出申请。

      第八十九条 药品注册申请受理后，申请人可以提出撤回申请。同意撤回申请的，药品审评中心或者省、自治区、直辖市药品监督管理部门终止其注册程序，并告知药品注册核查、检验等技术机构。审评、核查和检验过程中发现涉嫌存在隐瞒真实情况或者提供虚假信息等违法行为的，依法处理，申请人不得撤回药品注册申请。

      第九十条 药品注册期间，对于审评结论为不通过的，药品审评中心应当告知申请人不通过的理由，申请人可以在十五日内向药品审评中心提出异议。药品审评中心结合申请人的异议意见进行综合评估并反馈申请人。

      申请人对综合评估结果仍有异议的，药品审评中心应当按照规定，在五十日内组织专家咨询委员会论证，并综合专家论证结果形成最终的审评结论。

      申请人异议和专家论证时间不计入审评时限。

      第九十一条 药品注册期间，申请人认为工作人员在药品注册受理、审评、核查、检验、审批等工作中违反规定或者有不规范行为的，可以向其所在单位或者上级机关投诉举报。

      第九十二条 药品注册申请符合法定要求的，予以批准。

      药品注册申请有下列情形之一的，不予批准：

      （一）药物临床试验申请的研究资料不足以支持开展药物临床试验或者不能保障受试者安全的；

      （二）申报资料显示其申请药品安全性、有效性、质量可控性等存在较大缺陷的；

      （三）申报资料不能证明药品安全性、有效性、质量可控性，或者经评估认为药品风险大于获益的；

      （四）申请人未能在规定时限内补充资料的；

      （五）申请人拒绝接受或者无正当理由未在规定时限内接受药品注册核查、检验的；

      （六）药品注册过程中认为申报资料不真实，申请人不能证明其真实性的；

      （七）药品注册现场核查或者样品检验结果不符合规定的；

      （八）法律法规规定的不应当批准的其他情形。

      第九十三条 药品注册申请审批结束后，申请人对行政许可决定有异议的，可以依法提起行政复议或者行政诉讼。

第七章 工作时限

      第九十四条 本办法所规定的时限是药品注册的受理、审评、核查、检验、审批等工作的最长时间。优先审评审批程序相关工作时限，按优先审评审批相关规定执行。

      药品审评中心等专业技术机构应当明确本单位工作程序和时限，并向社会公布。

      第九十五条 药品监督管理部门收到药品注册申请后进行形式审查，应当在五日内作出受理、补正或者不予受理决定。

      第九十六条 药品注册审评时限，按照以下规定执行：

      （一）药物临床试验申请、药物临床试验期间补充申请的审评审批时限为六十日；

      （二）药品上市许可申请审评时限为二百日，其中优先审评审批程序的审评时限为一百三十日，临床急需境外已上市罕见病用药优先审评审批程序的审评时限为七十日；

      （三）单独申报仿制境内已上市化学原料药的审评时限为二百日；

      （四）审批类变更的补充申请审评时限为六十日，补充申请合并申报事项的，审评时限为八十日，其中涉及临床试验研究数据审查、药品注册核查检验的审评时限为二百日；

      （五）药品通用名称核准时限为三十日；

      （六）非处方药适宜性审核时限为三十日。

      关联审评时限与其关联药品制剂的审评时限一致。

      第九十七条 药品注册核查时限，按照以下规定执行：

      （一）药品审评中心应当在药品注册申请受理后四十日内通知药品核查中心启动核查，并同时通知申请人；

      （二）药品核查中心原则上在审评时限届满四十日前完成药品注册生产现场核查，并将核查情况、核查结果等相关材料反馈至药品审评中心。

      第九十八条 药品注册检验时限，按照以下规定执行：

      （一）样品检验时限为六十日，样品检验和标准复核同时进行的时限为九十日；

      （二）药品注册检验过程中补充资料时限为三十日；

      （三）药品检验机构原则上在审评时限届满四十日前完成药品注册检验相关工作，并将药品标准复核意见和检验报告反馈至药品审评中心。

      第九十九条 药品再注册审查审批时限为一百二十日。

      第一百条 行政审批决定应当在二十日内作出。

      第一百零一条 药品监督管理部门应当自作出药品注册审批决定之日起十日内颁发、送达有关行政许可证件。

      第一百零二条 因品种特性及审评、核查、检验等工作遇到特殊情况确需延长时限的，延长的时限不得超过原时限的二分之一，经药品审评、核查、检验等相关技术机构负责人批准后，由延长时限的技术机构书面告知申请人，并通知其他相关技术机构。

      第一百零三条 以下时间不计入相关工作时限：

      （一）申请人补充资料、核查后整改以及按要求核对生产工艺、质量标准和说明书等所占用的时间；

      （二）因申请人原因延迟核查、检验、召开专家咨询会等的时间；

      （三）根据法律法规的规定中止审评审批程序的，中止审评审批程序期间所占用的时间；

      （四）启动境外核查的，境外核查所占用的时间。

第八章 监督管理

      第一百零四条 国家药品监督管理局负责对药品审评中心等相关专业技术机构及省、自治区、直辖市药品监督管理部门承担药品注册管理相关工作的监督管理、考核评价与指导。

      第一百零五条 药品监督管理部门应当依照法律、法规的规定对药品研制活动进行监督检查，必要时可以对为药品研制提供产品或者服务的单位和个人进行延伸检查，有关单位和个人应当予以配合，不得拒绝和隐瞒。

      第一百零六条 信息中心负责建立药品品种档案，对药品实行编码管理，汇集药品注册申报、临床试验期间安全性相关报告、审评、核查、检验、审批以及药品上市后变更的审批、备案、报告等信息，并持续更新。药品品种档案和编码管理的相关制度，由信息中心制定公布。

      第一百零七条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当组织对辖区内药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构等遵守药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范等情况进行日常监督检查，监督其持续符合法定要求。国家药品监督管理局根据需要进行药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构等研究机构的监督检查。

      第一百零八条 国家药品监督管理局建立药品安全信用管理制度，药品核查中心负责建立药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构药品安全信用档案，记录许可颁发、日常监督检查结果、违法行为查处等情况，依法向社会公布并及时更新。药品监督管理部门对有不良信用记录的，增加监督检查频次，并可以按照国家规定实施联合惩戒。药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构药品安全信用档案的相关制度，由药品核查中心制定公布。

      第一百零九条 国家药品监督管理局依法向社会公布药品注册审批事项清单及法律依据、审批要求和办理时限，向申请人公开药品注册进度，向社会公开批准上市药品的审评结论和依据以及监督检查发现的违法违规行为，接受社会监督。

      批准上市药品的说明书应当向社会公开并及时更新。其中，疫苗还应当公开标签内容并及时更新。

      未经申请人同意，药品监督管理部门、专业技术机构及其工作人员、参与专家评审等的人员不得披露申请人提交的商业秘密、未披露信息或者保密商务信息，法律另有规定或者涉及国家安全、重大社会公共利益的除外。

      第一百一十条 具有下列情形之一的，由国家药品监督管理局注销药品注册证书，并予以公布：

      （一）持有人自行提出注销药品注册证书的；

      （二）按照本办法规定不予再注册的；

      （三）持有人药品注册证书、药品生产许可证等行政许可被依法吊销或者撤销的；

      （四）按照《药品管理法》第八十三条的规定，疗效不确切、不良反应大或者因其他原因危害人体健康的；

      （五）按照《疫苗管理法》第六十一条的规定，经上市后评价，预防接种异常反应严重或者其他原因危害人体健康的；

      （六）按照《疫苗管理法》第六十二条的规定，经上市后评价发现该疫苗品种的产品设计、生产工艺、安全性、有效性或者质量可控性明显劣于预防、控制同种疾病的其他疫苗品种的；

      （七）违反法律、行政法规规定，未按照药品批准证明文件要求或者药品监督管理部门要求在规定时限内完成相应研究工作且无合理理由的；

      （八）其他依法应当注销药品注册证书的情形。

第九章 法律责任

      第一百一十一条 在药品注册过程中，提供虚假的证明、数据、资料、样品或者采取其他手段骗取临床试验许可或者药品注册等许可的，按照《药品管理法》第一百二十三条处理。

      第一百一十二条 申请疫苗临床试验、注册提供虚假数据、资料、样品或者有其他欺骗行为的，按照《疫苗管理法》第八十一条进行处理。

      第一百一十三条 在药品注册过程中，药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构等，未按照规定遵守药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范等的，按照《药品管理法》第一百二十六条处理。

      第一百一十四条 未经批准开展药物临床试验的，按照《药品管理法》第一百二十五条处理；开展生物等效性试验未备案的，按照《药品管理法》第一百二十七条处理。

      第一百一十五条 药物临床试验期间，发现存在安全性问题或者其他风险，临床试验申办者未及时调整临床试验方案、暂停或者终止临床试验，或者未向国家药品监督管理局报告的，按照《药品管理法》第一百二十七条处理。

      第一百一十六条 违反本办法第二十八条、第三十三条规定，申办者有下列情形之一的，责令限期改正；逾期不改正的，处一万元以上三万元以下罚款：

      （一）开展药物临床试验前未按规定在药物临床试验登记与信息公示平台进行登记；

      （二）未按规定提交研发期间安全性更新报告；

      （三）药物临床试验结束后未登记临床试验结果等信息。

      第一百一十七条 药品检验机构在承担药品注册所需要的检验工作时，出具虚假检验报告的，按照《药品管理法》第一百三十八条处理。

      第一百一十八条 对不符合条件而批准进行药物临床试验、不符合条件的药品颁发药品注册证书的，按照《药品管理法》第一百四十七条处理。

      第一百一十九条 药品监督管理部门及其工作人员在药品注册管理过程中有违法违规行为的，按照相关法律法规处理。

第十章 附 则

      第一百二十条 麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品等有其他特殊管理规定药品的注册申请，除按照本办法的规定办理外，还应当符合国家的其他有关规定。

      第一百二十一条 出口疫苗的标准应当符合进口国（地区）的标准或者合同要求。

      第一百二十二条 拟申报注册的药械组合产品，已有同类产品经属性界定为药品的，按照药品进行申报；尚未经属性界定的，申请人应当在申报注册前向国家药品监督管理局申请产品属性界定。属性界定为药品为主的，按照本办法规定的程序进行注册，其中属于医疗器械部分的研究资料由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心作出审评结论后，转交药品审评中心进行综合审评。

      第一百二十三条 境内生产药品批准文号格式为：国药准字H（Z、S）＋四位年号＋四位顺序号。中国香港、澳门和台湾地区生产药品批准文号格式为：国药准字H（Z、S）C＋四位年号＋四位顺序号。

      境外生产药品批准文号格式为：国药准字H（Z、S）J＋四位年号＋四位顺序号。

      其中，H代表化学药，Z代表中药，S代表生物制品。

      药品批准文号，不因上市后的注册事项的变更而改变。

      中药另有规定的从其规定。

      第一百二十四条 药品监督管理部门制作的药品注册批准证明电子文件及原料药批准文件电子文件与纸质文件具有同等法律效力。

      第一百二十五条 本办法规定的期限以工作日计算。

      第一百二十六条 本办法自2020年7月1日起施行。2007年7月10日原国家食品药品监督管理局令第28号公布的《药品注册管理办法》同时废止。

# 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）

为贯彻落实《药品管理法》《中医药法》，配合《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第27号）实施，国家药品监督管理局组织制定了《中药注册分类及申报资料要求》，现予发布，并说明如下。

一、中药注册按照中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药等进行分类，前三类均属于中药新药。中药注册分类不代表药物研制水平及药物疗效的高低，仅表明不同注册分类的注册申报资料要求不同。

二、为加强对古典医籍精华的梳理和挖掘，改革完善中药审评审批机制，促进中药新药研发和产业发展，将中药注册分类中的第三类古代经典名方中药复方制剂细分为“3.1按古代经典名方目录管理的中药复方制剂（以下简称3.1类）”及“3.2其他来源于古代经典名方的中药复方制剂（以下简称3.2类）”。3.2类包括未按古代经典名方目录管理的古代经典名方中药复方制剂和基于古代经典名方加减化裁的中药复方制剂。

三、古代经典名方中药复方制剂两类情形均应采用传统工艺制备，采用传统给药途径，功能主治以中医术语表述。对适用范围不作限定。药品批准文号采用专门格式：国药准字C+四位年号+四位顺序号。

四、3.1类的研制，应进行药学及非临床安全性研究；3.2类的研制，除进行药学及非临床安全性研究外，还应对中药人用经验进行系统总结，并对药物临床价值进行评估。

注册申请人（以下简称申请人）在完成上述研究后一次性直接提出古代经典名方中药复方制剂的上市许可申请。对于3.1类，我局不再审核发布“经典名方物质基准”统一标准。

国家药品监督管理局药品审评中心按照《药品注册管理办法》规定的药品上市许可审评程序组织专家进行技术审评。

五、关于中药注册分类，已自2020年7月1日起实施。已受理中药注册申请需调整注册分类的，申请人可提出撤回申请，按新的注册分类及申报资料要求重新申报，不再另收相关费用。

六、关于中药注册申报资料，在2020年12月31日前，申请人可按新要求提交申报资料；也可先按原要求提交申报资料。自2021年1月1日起，一律按新要求提交申报资料。

七、此前有关规定与本通告要求不一致的，以本通告为准。

特此通告。

　附件：中药注册分类及申报资料要求

　　国家药监局　　2020年9月27日

国家药品监督管理局2020年第68号通告附件.doc

中药注册分类及申报资料要求

目录

一、中药注册分类

二、中药注册申报资料要求

（一）行政文件和药品信息

（二）概要

（三）药学研究资料

（四）药理毒理研究资料

（五）临床研究资料

一、中药注册分类

中药是指在我国中医药理论指导下使用的药用物质及其制剂。

1.中药创新药。指处方未在国家药品标准、药品注册标准及国家中医药主管部门发布的《古代经典名方目录》中收载，具有临床价值，且未在境外上市的中药新处方制剂。一般包含以下情形：

1.1中药复方制剂，系指由多味饮片、提取物等在中医药理论指导下组方而成的制剂。

1.2从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物及其制剂。

1.3新药材及其制剂，即未被国家药品标准、药品注册标准以及省、自治区、直辖市药材标准收载的药材及其制剂，以及具有上述标准药材的原动、植物新的药用部位及其制剂。

2.中药改良型新药。指改变已上市中药的给药途径、剂型，且具有临床应用优势和特点，或增加功能主治等的制剂。一般包含以下情形：

2.1改变已上市中药给药途径的制剂，即不同给药途径或不同吸收部位之间相互改变的制剂。

2.2改变已上市中药剂型的制剂，即在给药途径不变的情况下改变剂型的制剂。

2.3中药增加功能主治。

2.4已上市中药生产工艺或辅料等改变引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变的。

3.古代经典名方中药复方制剂。古代经典名方是指符合《中华人民共和国中医药法》规定的，至今仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的古代中医典籍所记载的方剂。古代经典名方中药复方制剂是指来源于古代经典名方的中药复方制剂。包含以下情形：

3.1按古代经典名方目录管理的中药复方制剂。

3.2其他来源于古代经典名方的中药复方制剂。包括未按古代经典名方目录管理的古代经典名方中药复方制剂和基于古代经典名方加减化裁的中药复方制剂。

4.同名同方药。指通用名称、处方、剂型、功能主治、用法及日用饮片量与已上市中药相同，且在安全性、有效性、质量可控性方面不低于该已上市中药的制剂。

天然药物是指在现代医药理论指导下使用的天然药用物质及其制剂。天然药物参照中药注册分类。

其他情形，主要指境外已上市境内未上市的中药、天然药物制剂。

二、中药注册申报资料要求

本申报资料项目及要求适用于中药创新药、改良型新药、古代经典名方中药复方制剂以及同名同方药。申请人需要基于不同注册分类、不同申报阶段以及中药注册受理审查指南的要求提供相应资料。申报资料应按照项目编号提供，对应项目无相关信息或研究资料，项目编号和名称也应保留，可在项下注明“无相关研究内容”或“不适用”。如果申请人要求减免资料，应当充分说明理由。申报资料的撰写还应参考相关法规、技术要求及技术指导原则的相关规定。境外生产药品提供的境外药品管理机构证明文件及全部技术资料应当是中文翻译文本并附原文。

天然药物制剂申报资料项目按照本文件要求，技术要求按照天然药物研究技术要求。天然药物的用途以适应症表述。

境外已上市境内未上市的中药、天然药物制剂参照中药创新药提供相关研究资料。

（一）行政文件和药品信息

**1.0说明函（详见附：说明函）**

主要对于本次申请关键信息的概括与说明。

**1.1目录**

按照不同章节分别提交申报资料目录。

**1.2申请表**

主要包括产品名称、剂型、规格、注册类别、申请事项等产品基本信息。

**1.3产品信息相关材料**

1.3.1说明书

1.3.1.1研究药物说明书及修订说明（适用于临床试验申请）

1.3.1.2上市药品说明书及修订说明（适用于上市许可申请）

应按照有关规定起草药品说明书样稿，撰写说明书各项内容的起草说明，并提供有关安全性和有效性等方面的最新文献。

境外已上市药品尚需提供境外上市国家或地区药品管理机构核准的原文说明书，并附中文译文。

1.3.2包装标签

1.3.2.1研究药物包装标签（适用于临床试验申请）

1.3.2.2上市药品包装标签（适用于上市许可申请）

境外已上市药品尚需提供境外上市国家或地区使用的包装标签实样。

1.3.3产品质量标准和生产工艺

产品质量标准参照《中国药典》格式和内容撰写。

生产工艺资料（适用于上市许可申请）参照相关格式和内容撰写要求撰写。

1.3.4古代经典名方关键信息

古代经典名方中药复方制剂应提供古代经典名方的处方、药材基原、药用部位、炮制方法、剂量、用法用量、功能主治等关键信息。按古代经典名方目录管理的中药复方制剂应与国家发布的相关信息一致。

1.3.5药品通用名称核准申请材料

未列入国家药品标准或者药品注册标准的，申请上市许可时应提交药品通用名称核准申请材料。

1.3.6检查相关信息（适用于上市许可申请）

包括药品研制情况信息表、药品生产情况信息表、现场主文件清单、药品注册临床试验研究信息表、临床试验信息表以及检验报告。

1.3.7产品相关证明性文件

1.3.7.1药材/饮片、提取物等处方药味，药用辅料及药包材证明文件

药材/饮片、提取物等处方药味来源证明文件。

药用辅料及药包材合法来源证明文件，包括供货协议、发票等（适用于制剂未选用已登记原辅包情形）。

药用辅料及药包材的授权使用书（适用于制剂选用已登记原辅包情形）。

1.3.7.2专利信息及证明文件

申请的药物或者使用的处方、工艺、用途等专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明，并提供相关证明性资料和文件。

1.3.7.3特殊药品研制立项批准文件

麻醉药品和精神药品需提供研制立项批复文件复印件。

1.3.7.4对照药来源证明文件

1.3.7.5药物临床试验相关证明文件（适用于上市许可申请）

《药物临床试验批件》/临床试验通知书、临床试验用药质量标准及临床试验登记号（内部核查）。

1.3.7.6研究机构资质证明文件

非临床研究安全性评价机构应提供药品监督管理部门出具的符合《药物非临床研究质量管理规范》（简称GLP）的批准证明或检查报告等证明性文件。临床研究机构应提供备案证明。

1.3.7.7允许药品上市销售证明文件（适用于境外已上市的药品）

境外药品管理机构出具的允许药品上市销售证明文件、公证认证文书及中文译文。出口国或地区物种主管当局同意出口的证明。

1.3.8其他产品信息相关材料

**1.4申请状态（如适用）**

1.4.1既往批准情况

提供该品种相关的历次申请情况说明及批准/未批准证明文件（内部核查）。

1.4.2申请调整临床试验方案、暂停或者终止临床试验

1.4.3暂停后申请恢复临床试验

1.4.4终止后重新申请临床试验

1.4.5申请撤回尚未批准的药物临床试验申请、上市注册许可申请

1.4.6申请上市注册审评期间变更仅包括申请人更名、变更注册地址名称等不涉及技术审评内容的变更

1.4.7申请注销药品注册证书

**1.5加快上市注册程序申请（如适用）**

1.5.1加快上市注册程序申请

包括突破性治疗药物程序、附条件批准程序、优先审评审批程序及特别审批程序

1.5.2加快上市注册程序终止申请

1.5.3其他加快注册程序申请

**1.6沟通交流会议（如适用）**

1.6.1会议申请

1.6.2会议背景资料

1.6.3会议相关信函、会议纪要以及答复

**1.7临床试验过程管理信息（如适用）**

1.7.1临床试验期间增加功能主治

1.7.2临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者新发现等可能增加受试者安全性风险的

1.7.3要求申办者调整临床试验方案、暂停或终止药物临床试验

**1.8药物警戒与风险管理（如适用）**

1.8.1研发期间安全性更新报告及附件

1.8.1.1研发期间安全性更新报告

1.8.1.2严重不良反应累计汇总表

1.8.1.3报告周期内境内死亡受试者列表

1.8.1.4报告周期内境内因任何不良事件而退出临床试验的受试者列表

1.8.1.5报告周期内发生的药物临床试验方案变更或者临床方面的新发现、非临床或者药学的变化或者新发现总结表

1.8.1.6下一报告周期内总体研究计划概要

1.8.2其他潜在的严重安全性风险信息

1.8.3风险管理计划

包括药物警戒活动计划和风险最小化措施等。

**1.9上市后研究（如适用）**

包括Ⅳ期和有特定研究目的的研究等。

**1.10申请人/生产企业证明性文件**

1.10.1境内生产药品申请人/生产企业资质证明文件

申请人/生产企业机构合法登记证明文件（营业执照等）。申请上市许可时，申请人和生产企业应当已取得相应的《药品生产许可证》及变更记录页（内部核查）。

申请临床试验的，应提供临床试验用药物在符合药品生产质量管理规范的条件下制备的情况说明。

1.10.2境外生产药品申请人/生产企业资质证明文件

生产厂和包装厂符合药品生产质量管理规范的证明文件、公证认证文书及中文译文。

申请临床试验的，应提供临床试验用药物在符合药品生产质量管理规范的条件下制备的情况说明。

1.10.3注册代理机构证明文件

境外申请人指定中国境内的企业法人办理相关药品注册事项的，应当提供委托文书、公证文书及其中文译文，以及注册代理机构的营业执照复印件。

**1.11小微企业证明文件（如适用）**

说明：1.标注“如适用”的文件是申请人按照所申报药品特点、所申报的申请事项并结合药品全生命周期管理要求选择适用的文件提交。2.标注“内部核查”的文件是指监管部门需要审核的文件，不强制申请人提交。3.境外生产的药品所提交的境外药品监督管理机构或地区出具的证明文件（包括允许药品上市销售证明文件、GMP证明文件以及允许药品变更证明文件等）符合世界卫生组织推荐的统一格式原件的，可不经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

**附:说明函**

关于XX公司申报的XX产品的XX申请

1.简要说明

包括但不限于：产品名称（拟定）、功能主治、用法用量、剂型、规格。

2.背景信息

简要说明该产品注册分类及依据、申请事项及相关支持性研究。

加快上市注册程序申请（包括突破性治疗药物程序、附条件批准程序、优先审评审批程序及特别审批程序等）及其依据（如适用）。

附加申请事项，如减免临床、非处方药或儿童用药等（如适用）。

3.其他重要需特别说明的相关信息

（二）概要

**2.1品种概况**

简述药品名称和注册分类，申请阶段。

简述处方、辅料、制成总量、规格、申请的功能主治、拟定用法用量（包括剂量和持续用药时间信息），人日用量（需明确制剂量、饮片量）。

简述立题依据、处方来源、人用经验等。改良型新药应提供原制剂的相关信息（如上市许可持有人、药品批准文号、执行标准等），简述与原制剂在处方、工艺以及质量标准等方面的异同。同名同方药应提供同名同方的已上市中药的相关信息（如上市许可持有人、药品批准文号、执行标准等）以及选择依据，简述与同名同方的已上市中药在处方、工艺以及质量控制等方面的对比情况，并说明是否一致。

申请临床试验时，应简要介绍申请临床试验前沟通交流情况。

申请上市许可时，应简要介绍与国家药品监督管理局药品审评中心的沟通交流情况；说明临床试验批件/临床试验通知书情况，并简述临床试验批件/临床试验通知书中要求完成的研究内容及相关工作完成情况；临床试验期间发生改变的，应说明改变的情况，是否按照有关法规要求进行了申报及批准情况。

申请古代经典名方中药复方制剂，应简述古代经典名方的处方、药材基原、药用部位、炮制方法、剂量、用法用量、功能主治等关键信息。按古代经典名方目录管理的中药复方制剂，应说明与国家发布信息的一致性。

**2.2药学研究资料总结报告**

药学研究资料总结报告是申请人对所进行的药学研究结果的总结、分析与评价，各项内容和数据应与相应的药学研究资料保持一致，并基于不同申报阶段撰写相应的药学研究资料总结报告。

2.2.1药学主要研究结果总结

（1）临床试验期间补充完善的药学研究（适用于上市许可申请）

简述临床试验期间补充完善的药学研究情况及结果。

（2）处方药味及药材资源评估

说明处方药味质量标准出处。简述处方药味新建立的质量控制方法及限度。未被国家药品标准、药品注册标准以及省、自治区、直辖市药材标准收载的处方药味，应说明是否按照相关技术要求进行了研究或申报，简述结果。

简述药材资源评估情况。

（3）饮片炮制

简述饮片炮制方法。申请上市许可时，应明确药物研发各阶段饮片炮制方法的一致性。若有改变，应说明相关情况。

（4）生产工艺

简述处方和制法。若为改良型新药或同名同方药，还需简述工艺的变化情况。  
　　简述剂型选择及规格确定的依据。

简述制备工艺路线、工艺参数及确定依据。说明是否建立了中间体的相关质量控制方法，简述检测结果。

申请临床试验时，应简述中试研究结果和质量检测结果，评价工艺的合理性，分析工艺的可行性。申请上市许可时，应简述放大生产样品及商业化生产的批次、规模、质量检测结果等，说明工艺是否稳定、可行。

说明辅料执行标准情况。申请上市许可时，还应说明辅料与药品关联审评审批情况。

（5）质量标准  
　　简述质量标准的主要内容及其制定依据、对照品来源、样品的自检结果。  
　申请上市许可时，简述质量标准变化情况。  
　　（6）稳定性研究  
　　简述稳定性考察条件及结果，评价样品的稳定性，拟定有效期及贮藏条件。

明确直接接触药品的包装材料和容器及其执行标准情况。申请上市许可时，还应说明包材与药品关联审评审批情况。

2.2.2药学研究结果分析与评价

对处方药味研究、药材资源评估、剂型选择、工艺研究、质量控制研究、稳定性考察的结果进行总结，综合分析、评价产品质量控制情况。申请临床试验时，应结合临床应用背景、药理毒理研究结果及相关文献等，分析药学研究结果与药品的安全性、有效性之间的相关性，评价工艺合理性、质量可控性，初步判断稳定性。申请上市许可时，应结合临床试验结果等，分析药学研究结果与药品的安全性、有效性之间的相关性，评价工艺可行性、质量可控性和药品稳定性。

按古代经典名方目录管理的中药复方制剂应说明药材、饮片、按照国家发布的古代经典名方关键信息及古籍记载制备的样品、中间体、制剂之间质量的相关性。

2.2.3参考文献

提供有关的参考文献，必要时应提供全文。

**2.3药理毒理研究资料总结报告**

药理毒理研究资料总结报告应是对药理学、药代动力学、毒理学研究的综合性和关键性评价。应对药理毒理试验策略进行讨论并说明理由。应说明所提交试验的GLP依从性。

对于申请临床试验的药物，需综合现有药理毒理研究资料，分析说明是否支持所申请进行的临床试验。在临床试验过程中，若为支持相应临床试验阶段或开发进程进行了药理毒理研究，需及时更新药理毒理研究资料，提供相关研究试验报告。临床试验期间若进行了变更（如工艺变更），需根据变更情况确定所需要进行的药理毒理研究，并提供相关试验报告。对于申请上市许可的药物，需说明临床试验期间进行的药理毒理研究，并综合分析现有药理毒理研究资料是否支持本品上市申请。

撰写按照以下顺序：药理毒理试验策略概述、药理学研究总结、药代动力学研究总结、毒理学研究总结、综合评估和结论、参考文献。

对于申请上市许可的药物，说明书样稿中【药理毒理】项应根据所进行的药理毒理研究资料进行撰写，并提供撰写说明及支持依据。

2.3.1药理毒理试验策略概述

结合申请类别、处方来源或人用经验资料、所申请的功能主治等，介绍药理毒理试验的研究思路及策略。

2.3.2药理学研究总结

简要概括药理学研究内容。按以下顺序进行撰写：概要、主要药效学、次要药效学、安全药理学、药效学药物相互作用、讨论和结论，并附列表总结。

应对主要药效学试验进行总结和评价。如果进行了次要药效学研究，应按照器官系统/试验类型进行总结并评价。应对安全药理学试验进行总结和评价。如果进行了药效学药物相互作用研究，则在此部分进行简要总结。

2.3.3药代动力学研究总结

简要概括药代动力学研究内容，按以下顺序进行撰写：概要、分析方法、吸收、分布、代谢、排泄、药代动力学药物相互作用、其他药代动力学试验、讨论和结论，并附列表总结。

2.3.4毒理学研究总结

简要概括毒理学试验结果，并说明试验的GLP依从性，说明毒理学试验受试物情况。

按以下顺序进行撰写：概要、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验、遗传毒性试验、致癌性试验、生殖毒性试验、制剂安全性试验（刺激性、溶血性、过敏性试验等）、其他毒性试验、讨论和结论，并附列表总结。

2.3.5综合分析与评价

对药理学、药代动力学、毒理学研究进行综合分析与评价。

分析主要药效学试验的量效关系（如起效剂量、有效剂量范围等）及时效关系（如起效时间、药效持续时间或最佳作用时间等），并对药理作用特点及其与拟定功能主治的相关性和支持程度进行综合评价。

安全药理学试验属于非临床安全性评价的一部分，可结合毒理学部分的毒理学试验结果进行综合评价。

综合各项药代动力学试验，分析其吸收、分布、代谢、排泄、药物相互作用特征。包括受试物和/或其活性代谢物的药代动力学特征，如吸收程度和速率、动力学参数、分布的主要组织、与血浆蛋白的结合程度、代谢产物和可能的代谢途径、排泄途径和程度等。需关注药代研究结果是否支持毒理学试验动物种属的选择。分析各项毒理学试验结果，综合分析及评价各项试验结果之间的相关性，种属和性别之间的差异性等。

分析药理学、药代动力学与毒理学结果之间的相关性。

结合药学、临床资料进行综合分析与评价。

2.3.6参考文献

提供有关的参考文献，必要时应提供全文。

**2.4临床研究资料总结报告**

2.4.1中医药理论或研究背景

根据注册分类提供相应的简要中医药理论或研究背景。如为古代经典名方中药复方制剂的，还应简要说明处方来源、功能主治、用法用量等关键信息及其依据等。

2.4.2人用经验

如有人用经验的，需提供简要人用经验概述，并分析说明人用经验对于拟定功能主治或后续所需开展临床试验的支持情况。

2.4.3临床试验资料综述

可参照《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——临床试验资料综述》的相关要求撰写。

2.4.4临床价值评估

基于风险获益评估，结合注册分类，对临床价值进行简要评估。

2.4.5参考文献

提供有关的参考文献，必要时应提供全文。

**2.5综合分析与评价**

根据研究结果，结合立题依据，对安全性、有效性、质量可控性及研究工作的科学性、规范性和完整性进行综合分析与评价。

申请临床试验时，应根据研究结果评估申报品种对拟选适应病症的有效性和临床应用的安全性，综合分析研究结果之间的相互关联，权衡临床试验的风险/获益情况，为是否或如何进行临床试验提供支持和依据。

申请上市许可时，应在完整地了解药品研究结果的基础上，对所选适用人群的获益情况及临床应用后可能存在的问题或风险作出综合评估。

（三）药学研究资料

申请人应基于不同申报阶段的要求提供相应药学研究资料。相应技术要求见相关中药药学研究技术指导原则。

3.1处方药味及药材资源评估

3.1.1处方药味

中药处方药味包括饮片、提取物等。

3.1.1.1处方药味的相关信息

提供处方中各药味的来源（包括生产商/供货商等）、执行标准以及相关证明性信息。

饮片：应提供药材的基原（包括科名、中文名、拉丁学名）、药用部位（矿物药注明类、族、矿石名或岩石名、主要成份）、药材产地、采收期、饮片炮制方法、药材是否种植养殖（人工生产）或来源于野生资源等信息。对于药材基原易混淆品种，需提供药材基原鉴定报告。多基原的药材除必须符合质量标准的要求外，必须固定基原，并提供基原选用的依据。药材应固定产地。涉及濒危物种的药材应符合国家的有关规定，应保证可持续利用，并特别注意来源的合法性。

按古代经典名方目录管理的中药复方制剂所用饮片的药材基原、药用部位、炮制方法等应与国家发布的古代经典名方关键信息一致。应提供产地选择的依据，尽可能选择道地药材和/或主产区的药材。

提取物：外购提取物应提供其相关批准（备案）情况、制备方法及生产商/供应商等信息。自制提取物应提供所用饮片的相关信息，提供详细制备工艺及其工艺研究资料（具体要求同“3.3制备工艺”部分）。

3.1.1.2处方药味的质量研究

提供处方药味的检验报告。

自拟质量标准或在原质量标准基础上进行完善的，应提供相关研究资料（相关要求参照“3.4制剂质量与质量标准研究”），提供质量标准草案及起草说明、药品标准物质及有关资料等。

按古代经典名方目录管理的中药复方制剂还应提供多批药材/饮片的质量研究资料。

3.1.1.3药材生态环境、形态描述、生长特征、种植养殖（人工生产）技术等

申报新药材的需提供。

3.1.1.4植物、动物、矿物标本，植物标本应当包括全部器官，如花、果实、种子等

申报新药材的需提供。

3.1.2药材资源评估

药材资源评估内容及其评估结论的有关要求见相关技术指导原则。

3.1.3参考文献

提供有关的参考文献，必要时应提供全文。

3.2饮片炮制

3.2.1饮片炮制方法

明确饮片炮制方法，提供饮片炮制加工依据及详细工艺参数。按古代经典名方目录管理的中药复方制剂所用饮片的炮制方法应与国家发布的古代经典名方关键信息一致。

申请上市许可时，应说明药物研发各阶段饮片炮制方法的一致性，必要时提供相关研究资料。

3.2.2参考文献

提供有关的参考文献，必要时应提供全文。

3.3制备工艺

3.3.1处方

提供1000个制剂单位的处方组成。

3.3.2制法

3.3.2.1制备工艺流程图

按照制备工艺步骤提供完整、直观、简洁的工艺流程图，应涵盖所有的工艺步骤，标明主要工艺参数和所用提取溶剂等。

3.3.2.2详细描述制备方法

对工艺过程进行规范描述（包括包装步骤），明确操作流程、工艺参数和范围。

3.3.3剂型及原辅料情况

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 药味及辅料 | 用量 | 作用 | 执行标准 |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
| 制剂工艺中使用到并最终去除的溶剂 |  |  |  |

（1）说明具体的剂型和规格。以表格的方式列出单位剂量产品的处方组成，列明各药味（如饮片、提取物）及辅料在处方中的作用，执行的标准。对于制剂工艺中使用到但最终去除的溶剂也应列出。

（2）说明产品所使用的包装材料及容器。

3.3.4制备工艺研究资料

3.3.4.1制备工艺路线筛选

提供制备工艺路线筛选研究资料，说明制备工艺路线选择的合理性。处方来源于医院制剂、临床验方或具有人用经验的，应详细说明在临床应用时的具体使用情况（如工艺、剂型、用量、规格等）。

改良型新药还应说明与原制剂生产工艺的异同及参数的变化情况。

按古代经典名方目录管理的中药复方制剂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。

同名同方药还应说明与同名同方的已上市中药生产工艺的对比情况，并说明是否一致。

3.3.4.2剂型选择

提供剂型选择依据。

按古代经典名方目录管理的中药复方制剂应提供剂型（汤剂可制成颗粒剂）与古籍记载一致性的说明资料。

3.3.4.3处方药味前处理工艺

提供处方药味的前处理工艺及具体工艺参数。申请上市许可时，还应明确关键工艺参数控制点。

3.3.4.4提取、纯化工艺研究

描述提取纯化工艺流程、主要工艺参数及范围等。

提供提取纯化工艺方法、主要工艺参数的确定依据。生产工艺参数范围的确定应有相关研究数据支持。申请上市许可时，还应明确关键工艺参数控制点。

3.3.4.5浓缩工艺

描述浓缩工艺方法、主要工艺参数及范围、生产设备等。

提供浓缩工艺方法、主要工艺参数的确定依据。生产工艺参数范围的确定应有相关研究数据支持。申请上市许可时，还应明确关键工艺参数控制点。

3.3.4.6干燥工艺

描述干燥工艺方法、主要工艺参数及范围、生产设备等。

提供干燥工艺方法以及主要工艺参数的确定依据。生产工艺参数范围的确定应有相关研究数据支持。申请上市许可时，还应明确关键工艺参数控制点。

3.3.4.7制剂成型工艺

描述制剂成型工艺流程、主要工艺参数及范围等。

提供中间体、辅料研究以及制剂处方筛选研究资料，明确所用辅料的种类、级别、用量等。

提供成型工艺方法、主要工艺参数的确定依据。生产工艺参数范围的确定应有相关研究数据支持。对与制剂性能相关的理化性质进行分析。申请上市许可时，还应明确关键工艺参数控制点。

3.3.5中试和生产工艺验证

3.3.5.1样品生产企业信息

申请临床试验时，根据实际情况填写。如不适用，可不填。

申请上市许可时，需提供样品生产企业的名称、生产场所的地址等。提供样品生产企业合法登记证明文件、《药品生产许可证》复印件。

3.3.5.2批处方

以表格的方式列出（申请临床试验时，以中试放大规模；申请上市许可时，以商业规模）产品的批处方组成，列明各药味（如饮片、提取物）及辅料执行的标准，对于制剂工艺中使用到但最终去除的溶剂也应列出。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 药味及辅料 | 用量 | 执行标准 |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| 制剂工艺中使用到并最终去除的溶剂 |  |  |

3.3.5.3工艺描述

按单元操作过程描述（申请临床试验时，以中试批次；申请上市许可时，以商业规模生产工艺验证批次）样品的工艺（包括包装步骤），明确操作流程、工艺参数和范围。

3.3.5.4辅料、生产过程中所用材料

提供所用辅料、生产过程中所用材料的级别、生产商/供应商、执行的标准以及相关证明文件等。如对辅料建立了内控标准，应提供。提供辅料、生产过程中所用材料的检验报告。

如所用辅料需要精制的，提供精制工艺研究资料、内控标准及其起草说明。

申请上市许可时，应说明辅料与药品关联审评审批情况。

3.3.5.5主要生产设备

提供中试（适用临床试验申请）或工艺验证（适用上市许可申请）过程中所用主要生产设备的信息。申请上市许可时，需关注生产设备的选择应符合生产工艺的要求。

3.3.5.6关键步骤和中间体的控制

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围。提供研究结果支持关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。申请上市许可时，还应明确关键工艺参数控制点。

列出中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度，必要时提供方法学验证资料。明确中间体（如浸膏等）的得率范围。

3.3.5.7生产数据和工艺验证资料

提供研发过程中代表性批次（申请临床试验时，包括但不限于中试放大批等；申请上市许可时，应包括但不限于中试放大批、临床试验批、商业规模生产工艺验证批等）的样品情况汇总资料，包括：批号、生产时间及地点、生产数据、批规模、用途（如用于稳定性试验等）、质量检测结果（例如含量及其他主要质量指标）。申请上市许可时，提供商业规模生产工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告，工艺必须在预定的参数范围内进行。

生产工艺研究应注意实验室条件与中试和生产的衔接，考虑大生产设备的可行性、适应性。生产工艺进行优化的，应重点描述工艺研究的主要变更（包括批量、设备、工艺参数等的变化）及相关的支持性验证研究。

按古代经典名方目录管理的中药复方制剂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制备的样品、中试样品和商业规模样品的相关性研究资料。

临床试验期间，如药品规格、制备工艺等发生改变的，应根据实际变化情况，参照相关技术指导原则开展研究工作，属重大变更以及引起药用物质或制剂吸收、利用明显改变的，应提出补充申请。申请上市许可时，应详细描述改变情况（包括设备、工艺参数等的变化）、改变原因、改变时间以及相关改变是否获得国家药品监督管理部门的批准等内容，并提供相关研究资料。

3.3.6试验用样品制备情况

3.3.6.1毒理试验用样品

应提供毒理试验用样品制备信息。一般应包括：

（1）毒理试验用样品的生产数据汇总，包括批号、投料量、样品得量、用途等。毒理学试验样品应采用中试及中试以上规模的样品。

（2）制备毒理试验用样品所用处方药味的来源、批号以及自检报告等。

（3）制备毒理试验用样品用主要生产设备的信息。

（4）毒理试验用样品的质量标准、自检报告及相关图谱等。

3.3.6.2临床试验用药品（适用于上市许可申请）

申请上市许可时，应提供用于临床试验的试验药物和安慰剂（如适用）的制备信息。

（1）用于临床试验的试验药物

提供用于临床试验的试验药物的批生产记录复印件。批生产记录中需明确生产厂房/车间和生产线。

提供用于临床试验的试验药物所用处方药味的基原、产地信息及自检报告。

提供生产过程中使用的主要设备等情况。

提供用于临床试验的试验药物的自检报告及相关图谱。

（2）安慰剂

提供临床试验用安慰剂的批生产记录复印件。

提供临床试验用安慰剂的配方，以及配方组成成份的来源、执行标准等信息。

提供安慰剂与试验样品的性味对比研究资料，说明安慰剂与试验样品在外观、大小、色泽、重量、味道和气味等方面的一致性情况。

3.3.7“生产工艺”资料（适用于上市许可申请）

申请上市许可的药物，应参照中药相关生产工艺格式和内容撰写要求提供“生产工艺”资料。

3.3.8参考文献

提供有关的参考文献，必要时应提供全文。

**3.4制剂质量与质量标准研究**

3.4.1化学成份研究

提供化学成份研究的文献资料或试验资料。

3.4.2质量研究

提供质量研究工作的试验资料及文献资料。

按古代经典名方目录管理的中药复方制剂应提供药材、饮片按照国家发布的古代经典名方关键信息及古籍记载制备的样品、中间体、制剂的质量相关性研究资料。

同名同方药应提供与同名同方的已上市中药的质量对比研究结果。

3.4.3质量标准

提供药品质量标准草案及起草说明，并提供药品标准物质及有关资料。对于药品研制过程中使用的对照品，应说明其来源并提供说明书和批号。对于非法定来源的对照品，申请临床试验时，应说明是否按照相关技术要求进行研究，提供相关研究资料；申请上市许可时，应说明非法定来源的对照品是否经法定部门进行标定，提供相关证明性文件。

境外生产药品提供的质量标准的中文本须按照中国国家药品标准或药品注册标准的格式整理报送。

3.4.4样品检验报告

申请临床试验时，提供至少1批样品的自检报告。

申请上市许可时，提供连续3批样品的自检及复核检验报告。

3.4.5参考文献

提供有关的参考文献，必要时应提供全文。

**3.5稳定性**

3.5.1稳定性总结

总结稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标和考察结果，并拟定贮存条件和有效期。

3.5.2稳定性研究数据

提供稳定性研究数据及图谱。

3.5.3直接接触药品的包装材料和容器的选择

阐述选择依据。提供包装材料和容器执行标准、检验报告、生产商/供货商及相关证明文件等。提供针对所选用包装材料和容器进行的相容性等研究资料（如适用）。

申请上市许可时，应说明包装材料和容器与药品关联审评审批情况。

3.5.4上市后的稳定性研究方案及承诺（适用于上市许可申请）

申请药品上市许可时，应承诺对上市后生产的前三批产品进行长期稳定性考察，并对每年生产的至少一批产品进行长期稳定性考察，如有异常情况应及时通知药品监督管理部门。

提供后续稳定性研究方案。

3.5.5参考文献

提供有关的参考文献，必要时应提供全文。

（四）药理毒理研究资料

申请人应基于不同申报阶段的要求提供相应药理毒理研究资料。相应要求详见相关技术指导原则。

非临床安全性评价研究应当在经过GLP认证的机构开展。

天然药物的药理毒理研究参考相应研究技术要求进行。

**4.1药理学研究资料**

药理学研究是通过动物或体外、离体试验来获得非临床有效性信息，包括药效学作用及其特点、药物作用机制等。药理学申报资料应列出试验设计思路、试验实施过程、试验结果及评价。

中药创新药，应提供主要药效学试验资料，为进入临床试验提供试验证据。药物进入临床试验的有效性证据包括中医药理论、临床人用经验和药效学研究。根据处方来源及制备工艺等不同，以上证据所占有权重不同，进行试验时应予综合考虑。

药效学试验设计时应考虑中医药特点，根据受试物拟定的功能主治，选择合适的试验项目。

提取物及其制剂，提取物纯化的程度应经筛选研究确定，筛选试验应与拟定的功能主治具有相关性，筛选过程中所进行的药理毒理研究应体现在药理毒理申报资料中。如有同类成份的提取物及其制剂上市，则应当与其进行药效学及其他方面的比较，以证明其优势和特点。

中药复方制剂，根据处方来源和组成、临床人用经验及制备工艺情况等可适当减免药效学试验。

具有人用经验的中药复方制剂，可根据人用经验对药物有效性的支持程度，适当减免药效学试验；若人用经验对有效性具有一定支撑作用，处方组成、工艺路线、临床定位、用法用量等与既往临床应用基本一致的，则可不提供药效学试验资料。

依据现代药理研究组方的中药复方制剂，需采用试验研究的方式来说明组方的合理性，并通过药效学试验来提供非临床有效性信息。

中药改良型新药，应根据其改良目的、变更的具体内容来确定药效学资料的要求。若改良目的在于或包含提高有效性，应提供相应的对比性药效学研究资料，以说明改良的优势。中药增加功能主治，应提供支持新功能主治的药效学试验资料，可根据人用经验对药物有效性的支持程度，适当减免药效学试验。

安全药理学试验属于非临床安全性评价的一部分，其要求见“4.3毒理学研究资料”。

药理学研究报告应按照以下顺序提交：

4.1.1主要药效学

4.1.2次要药效学

4.1.3安全药理学

4.1.4药效学药物相互作用

**4.2药代动力学研究资料**

非临床药代动力学研究是通过体外和动物体内的研究方法，揭示药物在体内的动态变化规律，获得药物的基本药代动力学参数，阐明药物的吸收、分布、代谢和排泄的过程和特征。

对于提取的单一成份制剂，参考化学药物非临床药代动力学研究要求。

其他制剂，视情况（如安全性风险程度）进行药代动力学研究或药代动力学探索性研究。

缓、控释制剂，临床前应进行非临床药代动力学研究，以说明其缓、控释特征；若为改剂型品种，还应与原剂型进行药代动力学比较研究；若为同名同方药的缓、控释制剂，应进行非临床药代动力学比较研究。

在进行中药非临床药代动力学研究时，应充分考虑其成份的复杂性，结合其特点选择适宜的方法开展体内过程或活性代谢产物的研究，为后续研发提供参考。

若拟进行的临床试验中涉及到与其他药物（特别是化学药）联合应用，应考虑通过体外、体内试验来考察可能的药物相互作用。

药代动力学研究报告应按照以下顺序提交：

4.2.1分析方法及验证报告

4.2.2吸收

4.2.3分布（血浆蛋白结合率、组织分布等）

4.2.4代谢（体外代谢、体内代谢、可能的代谢途径、药物代谢酶的诱导或抑制等）

4.2.5排泄

4.2.6药代动力学药物相互作用（非临床）

4.2.7其他药代试验

**4.3毒理学研究资料**

毒理学研究包括：单次给药毒性试验，重复给药毒性试验，遗传毒性试验，生殖毒性试验，致癌性试验，依赖性试验，刺激性、过敏性、溶血性等与局部、全身给药相关的制剂安全性试验，其他毒性试验等。

中药创新药，应尽可能获取更多的安全性信息，以便于对其安全性风险进行评价。根据其品种特点，对其安全性的认知不同，毒理学试验要求会有所差异。

新药材及其制剂，应进行全面的毒理学研究，包括安全药理学试验、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验、遗传毒性试验、生殖毒性试验等，根据给药途径、制剂情况可能需要进行相应的制剂安全性试验，其余试验根据品种具体情况确定。

提取物及其制剂，根据其临床应用情况，以及可获取的安全性信息情况，确定其毒理学试验要求。如提取物立题来自于试验研究，缺乏对其安全性的认知，应进行全面的毒理学试验。如提取物立题来自于传统应用，生产工艺与传统应用基本一致，一般应进行安全药理学试验、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验，以及必要时其他可能需要进行的试验。

中药复方制剂，根据其处方来源及组成、人用安全性经验、安全性风险程度的不同，提供相应的毒理学试验资料，若减免部分试验项目，应提供充分的理由。

对于采用传统工艺，具有人用经验的，一般应提供单次给药毒性试验、重复给药毒性试验资料。

对于采用非传统工艺，但具有可参考的临床应用资料的，一般应提供安全药理学、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验资料。

对于采用非传统工艺，且无人用经验的，一般应进行全面的毒理学试验。

临床试验中发现非预期不良反应时，或毒理学试验中发现非预期毒性时，应考虑进行追加试验。

中药改良型新药，根据变更情况提供相应的毒理学试验资料。若改良目的在于或包含提高安全性的，应进行毒理学对比研究，设置原剂型/原给药途径/原工艺进行对比，以说明改良的优势。

中药增加功能主治，需延长用药周期或者增加剂量者，应说明原毒理学试验资料是否可以支持延长周期或增加剂量，否则应提供支持用药周期延长或剂量增加的毒理学研究资料。

一般情况下，安全药理学、单次给药毒性、支持相应临床试验周期的重复给药毒性、遗传毒性试验资料、过敏性、刺激性、溶血性试验资料或文献资料应在申请临床试验时提供。后续需根据临床试验进程提供支持不同临床试验给药期限或支持上市的重复给药毒性试验。生殖毒性试验根据风险程度在不同的临床试验开发阶段提供。致癌性试验资料一般可在申请上市时提供。

药物研发的过程中，若受试物的工艺发生可能影响其安全性的变化，应进行相应的毒理学研究。

毒理学研究资料应列出试验设计思路、试验实施过程、试验结果及评价。

毒理学研究报告应按照以下顺序提交：

4.3.1单次给药毒性试验

4.3.2重复给药毒性试验

4.3.3遗传毒性试验

4.3.4致癌性试验

4.3.5生殖毒性试验

4.3.6制剂安全性试验（刺激性、溶血性、过敏性试验等）

4.3.7其他毒性试验

（五）临床研究资料

**5.1中药创新药**

5.1.1处方组成符合中医药理论、具有人用经验的创新药

5.1.1.1中医药理论

5.1.1.1.1处方组成，功能、主治病证

5.1.1.1.2中医药理论对主治病证的基本认识

5.1.1.1.3拟定处方的中医药理论

5.1.1.1.4处方合理性评价

5.1.1.1.5处方安全性分析

5.1.1.1.6和已有国家标准或药品注册标准的同类品种的比较

5.1.1.2人用经验

5.1.1.2.1证明性文件

5.1.1.2.2既往临床应用情况概述

5.1.1.2.3文献综述

5.1.1.2.4既往临床应用总结报告

5.1.1.2.5拟定主治概要、现有治疗手段、未解决的临床需求

5.1.1.2.6人用经验对拟定功能主治的支持情况评价

中医药理论和人用经验部分的具体撰写要求，可参考相关技术要求、技术指导原则。

5.1.1.3临床试验

需开展临床试验的，应提交以下资料：

5.1.1.3.1临床试验计划与方案及其附件

5.1.1.3.1.1临床试验计划和方案

5.1.1.3.1.2知情同意书样稿

5.1.1.3.1.3研究者手册

5.1.1.3.1.4统计分析计划

5.1.1.3.2临床试验报告及其附件（完成临床试验后提交）

5.1.1.3.2.1临床试验报告

5.1.1.3.2.2病例报告表样稿、患者日志等

5.1.1.3.2.3与临床试验主要有效性、安全性数据相关的关键标准操作规程

5.1.1.3.2.4临床试验方案变更情况说明

5.1.1.3.2.5伦理委员会批准件

5.1.1.3.2.6统计分析计划

5.1.1.3.2.7临床试验数据库电子文件

申请人在完成临床试验提出药品上市许可申请时，应以光盘形式提交临床试验数据库。数据库格式以及相关文件等具体要求见临床试验数据递交相关技术指导原则。

5.1.1.3.3参考文献

提供有关的参考文献全文，外文文献还应同时提供摘要和引用部分的中文译文。

5.1.1.4临床价值评估

基于风险获益评估，结合中医药理论、人用经验和临床试验，评估本品的临床价值及申报资料对于拟定功能主治的支持情况。

说明：

申请人可基于中医药理论和人用经验，在提交临床试验申请前，就临床试验要求与药审中心进行沟通交流。

5.1.2其他来源的创新药

5.1.2.1研究背景

5.1.2.1.1拟定功能主治及临床定位

应根据研发情况和处方所依据的理论，说明拟定功能主治及临床定位的确定依据，包括但不限于文献分析、药理研究等。

5.1.2.1.2疾病概要、现有治疗手段、未解决的临床需求

说明拟定适应病证的基本情况、国内外现有治疗手段研究和相关药物上市情况，现有治疗存在的主要问题和未被满足的临床需求，以及说明本品预期的安全性、有效性特点和拟解决的问题。

5.1.2.2临床试验

应按照“5.1.1.3临床试验”项下的相关要求提交资料。

5.1.2.3临床价值评估

基于风险获益评估，结合研究背景和临床试验，评估本品的临床价值及申报资料对于拟定功能主治的支持情况。

说明：

申请人可基于处方组成、给药途径和非临床安全性评价结果等，在提交临床试验申请前，就临床试验要求与药审中心进行沟通交流。

**5.2中药改良型新药**

5.2.1研究背景

应说明改变的目的和依据。如有人用经验，可参照“5.1.1.2人用经验”项下的相关要求提交资料。

5.2.2临床试验

应按照“5.1.1.3临床试验”项下的相关要求提交资料。

5.2.3临床价值评估

结合改变的目的和临床试验，评估本品的临床价值及申报资料对于拟定改变的支持情况。

说明：

申请人可参照中药创新药的相关要求，在提交临床试验申请前，就临床试验要求与药审中心进行沟通交流。

**5.3古代经典名方中药复方制剂**

5.3.1按古代经典名方目录管理的中药复方制剂

提供药品说明书起草说明及依据，说明药品说明书中临床相关项草拟的内容及其依据。

5.3.2其他来源于古代经典名方的中药复方制剂

5.3.2.1古代经典名方的处方来源及历史沿革、处方组成、功能主治、用法用量、中医药理论论述

5.3.2.2基于古代经典名方加减化裁的中药复方制剂，还应提供加减化裁的理由及依据、处方合理性评价、处方安全性分析。

5.3.2.3人用经验

5.3.2.3.1证明性文件

5.3.2.3.2既往临床实践情况概述

5.3.2.3.3文献综述

5.3.2.3.4既往临床实践总结报告

5.3.2.3.5人用经验对拟定功能主治的支持情况评价

5.3.2.4临床价值评估

基于风险获益评估，结合中医药理论、处方来源及其加减化裁、人用经验，评估本品的临床价值及申报资料对于拟定功能主治的支持情况。

5.3.2.5药品说明书起草说明及依据

说明药品说明书中临床相关项草拟的内容及其依据。

中医药理论、人用经验部分以及药品说明书的具体撰写要求，可参考相关技术要求、技术指导原则。

说明：

此类中药的注册申请、审评审批、上市监管等实施细则和技术要求另行制定。

**5.4同名同方药**

5.4.1研究背景

提供对照同名同方药选择的合理性依据。

5.4.2临床试验

需开展临床试验的，应按照“5.1.1.3临床试验”项下的相关要求提交资料。

**5.5临床试验期间的变更（如适用）**

获准开展临床试验的药物拟增加适用人群范围（如增加儿童人群）、变更用法用量（如增加剂量或延长疗程）等，应根据变更事项提供相应的立题目的和依据、临床试验计划与方案及其附件；药物临床试验期间，发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现，需按照补充申请申报的，临床方面应提供方案变更的详细对比与说明，以及变更的理由和依据。

同时，还需要对已有人用经验和临床试验数据进行分析整理，为变更提供依据，重点关注变更对受试者有效性及安全性风险的影响。

中药注册管理专门规定

（征求意见稿）

为体现中医药特色，发挥中医药防病治病的独特优势和作用，遵循中医药研究规律，传承精华，守正创新，推动中药产业高质量发展，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国中医药法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》等法律、法规，制定以下专门规定。

第一章总体要求

一、【传承与创新并重。】中药是指在我国中医药理论指导下使用的药用物质及其制剂。中药的研制应当符合中医药理论，注重体现整体观及中医药原创思维，注重临床实践基础。鼓励通过理论创新、技术创新提升中药新药的研制水平。

二、【坚持以临床价值为导向。】中药新药研制应坚持以临床价值为导向，重视临床价值评估，注重满足尚未满足的临床需求。

三、【采用科学合理的审评证据体系。】中药注册审评，应当采用中医药理论、人用经验和临床试验相结合的证据体系，综合评价中药的临床有效性、安全性。

四、【建立中药资源评估机制。】申请人、上市许可持有人在中药立项、申请上市、上市后等阶段均应当开展药材资源评估，保障中药材来源的稳定和资源的可持续利用，并应关注对生态环境的影响。涉及濒危野生动植物的，应当符合国家有关规定。

五、【强化中药研制全过程的质量控制。】申请人研制中药应当保证药材来源可追溯，药材基原、产地、采收期等应当明确。中药处方药味可经质量均一化处理后投料。注重加强生产全过程的质量控制，保持批间质量的稳定可控。药品标准的制定应关注与中药有效性、安全性关联。

第二章中药注册分类与上市审批

六、【明确中药注册分类的定义。】中药注册分类包括中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药等。

中药创新药指含有未在国家药品标准及药品注册标准【处方】中收载的中药新处方，具有临床价值，且未在境外上市的制剂。

中药改良型新药指改变已上市中药的剂型、给药途径，且具有明显临床优势，或增加功能主治等的制剂。

古代经典名方中药复方制剂指处方收载于《古代经典名方目录》且符合国家药品监督管理部门有关要求的中药复方制剂。

同名同方药指通用名称、处方、剂型、功能主治、用法及日用饮片量与已上市中药相同，且在安全性、有效性、质量可控性方面不低于该已上市中药的制剂。

中药注册分类的细化情形和相应的申报资料要求按《中药注册分类及申报资料要求》执行。

七、【对古代经典名方制剂的上市申请实施简化审批。】对来源于古代经典名方中药复方制剂（以下简称古代经典名方制剂）的上市申请实施简化注册审批，相关规定按《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》及有关要求执行。

八、【实施基于临床价值的优先审评制度。】对临床定位清晰且具有明显临床价值，用于重大疾病防治，或属于临床急需而市场短缺，或属于儿童用药的中药新药等注册申请实行优先审评审批。

九、【对中药实施附条件审批。】对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及国家中医药主管部门认定急需的中药，药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的，可以附条件批准，并在药品注册证书中载明有关事项。

十、【突发公共卫生事件时运用中药人用经验对已上市中药增加功能主治实施特别审批。】在发生突发公共卫生事件时，应急所需的已上市中药可应用人用经验直接申请通过特别审批程序增加功能主治。对纳入特别审批程序的药品，经国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称国家药审中心）组织专家审评认定，可以根据疾病防控的特定需要，限定其在一定期限和范围内使用。

第三章人用经验证据要求与申报资料合理减免

十一、【合理使用人用经验证据。】中药人用经验是指在长期临床实践中积累的用于满足临床需求，具有一定规律性、可重复性的关于中医临床诊疗认识的概括总结。申请注册的中药具有人用经验的，可根据人用经验对药物安全性、有效性的支持程度，合理减免相应的申报资料。

十二、【明确人用经验证据要求。】申请人应规范收集整理人用经验，并在注册申请时提交评估资料，对资料的真实性、可溯源性负责。人用经验的规范收集整理与评估应符合相关技术指导原则的要求。

十三、【豁免仅处方来源于经方、验方情形的申报资料。】中药创新药处方来源于经典名方或国医大师、名老中医等具有丰富临床经验的中医临床专家经验方，且提取工艺仅为水提的，可简化工艺研究，豁免非临床有效性研究。

十四、【医疗机构应当持续开展中药医疗机构制剂人用经验资料的收集整理与评估。】医疗机构对其配制的中药制剂（以下简称中药医疗机构制剂）的安全性、有效性及质量可控性负责，应当支持规范收集整理中药医疗机构制剂人用经验资料的持续开展，并向所在地省级药品监督管理部门提交中药医疗机构制剂人用经验收集整理与评估的年度报告。

十五、【豁免来源于医疗机构制剂的中药新药的申报资料。】国家药品监督管理局支持以中药医疗机构制剂为基础研制中药新药。中药医疗机构制剂人用经验对中药新药的安全性、有效性具有一定支撑作用，且经国家药审中心与申请人沟通交流认定的，可豁免相应的研究或试验，包括但不限于：

（一）处方组成、工艺路线、临床定位、用法用量等与既往临床应用基本一致的，可豁免非临床有效性研究。

（二）处方组成、提取工艺、剂型、包装等与该医疗机构制剂一致的，可豁免工艺及稳定性研究。

（三）可豁免Ⅰ、Ⅱ期临床试验，仅进行Ⅲ期临床试验。

十六、【减免非临床安全性研究。】中药处方组成药味均具有国家药品标准或具有药品注册标准，处方不涉及毒性药材或不含有现代研究公认有毒性的药味，且药物单次给药毒性研究和一种动物的药物重复给药毒性研究未发现明显毒性的，可以减免一种动物的药物重复给药毒性研究、药物安全药理学研究、药物遗传毒性研究、药物致癌毒性研究、药物生殖毒性研究,同时豁免Ⅰ期临床试验。用于促孕、保胎、催乳等药物的注册申报另有规定的，从其规定。

十七、【豁免Ⅰ期临床试验。】中药新药进行临床试验，Ⅱ期临床试验拟用剂量已有人用经验，且获得药物重复给药毒性研究结果支持的，可豁免Ⅰ期临床试验，直接进入Ⅱ期临床试验。

十八、【豁免Ⅱ期临床试验。】人用经验能为中药新药Ⅱ期临床试验剂量探索、临床定位、适用人群筛选、疗程探索等提供研究证据，且拟用剂量获得药物重复给药毒性研究结果支持的，可豁免Ⅱ期临床试验。

豁免Ⅱ期临床试验，应当由国家药审中心与申请人沟通交流后确定。

十九、【引入真实世界证据。】已有人用经验中药的临床研发，在处方固定、生产工艺路线基本成型的基础上，存在适用的高质量真实世界数据，且通过设计良好的观察性研究形成的真实世界证据科学充分的，申请人可与国家药审中心沟通，申请将真实世界证据作为支持产品上市的依据。

二十、【豁免申请增加功能主治的注册申报资料。】已上市药品申请增加功能主治，人用经验支持相应临床定位的，可豁免非临床有效性试验。使用剂量和疗程不增加，且适用人群不变的，还可豁免非临床安全性试验，以及Ⅱ期临床试验，仅进行Ⅲ期临床试验。

二十一、【豁免申请变更用法用量或增加适用人群范围的申报资料。】已上市药品申请变更用法用量或增加适用人群范围，功能主治不变且不改变给药途径，人用经验支持变更后的新用法用量或新适用人群的用法用量的，可豁免Ⅱ期临床试验，仅进行Ⅲ期临床试验。

第四章创新药

二十二、【开展药物临床试验。】中药创新药上市前，原则上均应开展具有足够样本量的随机对照药物临床试验。经现代药理学研究筛选而获得的单方制剂、组分中药等创新药以及新的中药材制剂的注册申请，注册申请人应提供充分的数据支持中药新药处方的科学性和合理性，应当进行Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验。

二十三、【合理设立药物临床试验的对照。】主治涉及现代医学疾病的中药创新药的临床试验应设立可供比较的对照。根据具体的临床试验目的，同一个临床试验可以采用一个或多个类型的对照。

使用安慰剂对照应符合伦理学要求。针对中药创新药的拟定功能主治，安慰剂应无明显治疗作用，不会干扰对受试药物有效性的观察。

阳性对照应选用有充分临床研究证据，且当前临床普遍使用的、与中药创新药拟定临床定位一致的疗效较好的已上市药品，可选择已上市中药作为对照，也可选化学药品作为对照。

二十四、【完善中药的疗效评价。】中药创新药的疗效评价应与其临床定位相适应，体现中药的治疗特点和优势。对疾病痊愈或延缓发展、病情或症状改善、患者生活质量提高、与化学药品合用增效减毒或减少化学药品使用剂量等情况的评价均可用于中药创新药的疗效评价。

二十五、【明确中药复方组方要求。】中药复方制剂应在中医药理论指导下组方。中药饮片、提取物均可作为中药复方制剂的处方组成。如含有无国家标准且不具有药品注册标准的中药饮片、提取物，应单独建立药品标准，并按相关要求提供非临床安全性研究资料。

二十六、【丰富中药复方制剂的主治情形。】中药复方制剂根据主治的不同，可以分为不同情形：

（一）主治为病证结合的中药复方制剂，所涉及的“病”是指现代医学的疾病，“证”是指中医的证候，其功能用中医专业术语表述、主治以现代医学疾病与中医证候相结合的方式表述。

（二）主治为病的中药复方制剂，属于专病专药，在中医药理论指导下组方。所涉及的“病”是现代医学疾病的，其功能用中医专业术语表述，主治以现代医学疾病表述；所涉及的“病”是中医学的病的，其功能主治均以中医专业术语表述。

（三）主治为证候的中药复方制剂，所涉及的“证”是单纯的中医证候，不包括中医的病，其功能主治均以中医专业术语表述。

二十七、【避免重复研制。】申请的中药创新药与已上市药品组方类同而功能主治基本一致，应进行非临床有效性及临床试验的比较研究，证明其疗效优势和特点。

二十八、【支持证候类中药的上市。】主治为证候的中药复方制剂，其处方应当为经方、验方。该类中药复方制剂申请上市，由国家药审中心组织中医药专家对组方合理性、功能主治、用法用量及药物临床价值等进行审评。已有人用经验证据能预测临床价值、可满足中医临床需求但使用范围不涉及危重症，且毒理学研究未发现明显毒性、支持临床拟用剂量的，申请人上市前可仅提供毒理学及药学研究资料。

药品上市许可持有人应当开展药品上市后临床研究，并在药品上市后3年内将药品安全性、有效性研究结果报国家药审中心，国家药审中心组织专家进行审评。符合要求的，省级药品监督管理部门予以再注册，不符合要求的，不予再注册。

二十九、【明确应当进行Ⅰ期临床试验的情形。】除外第十七条规定之情形，处方含毒性药味，或含有无国家标准且不具有药品注册标准的中药饮片、提取物，或非临床安全性试验结果出现明显毒性反应的中药注册申请，应当进行Ⅰ期临床试验。

三十、【明确关键工艺参数。】申请人承担新药工艺研究的主体责任。应当明确药材产地初加工、饮片炮制、提取、分离纯化、制剂等工艺和关键工艺参数。

三十一、【药学研究应合理确定工艺路线。】除来源于医疗机构制剂并沿用其原有的工艺外，中药复方制剂应通过与采用传统水煎煮等方法制备而成的参照物的比较研究，证明其工艺路线的合理性。

对于可能随生产规模、设备等的改变引起物质基础发生较大改变的工艺，临床前研究的生产规模应能够反映常规生产的实际情况。

三十二、【分阶段完成药学研究。】中药创新药的注册申请人可基于不同申报阶段的要求完成相应的药学研究。

（一）申请临床试验前，应完成初步的药学研究工作，为探索性临床试验提供基本稳定的药用物质，并控制好药物相关安全性问题。

（二）Ⅲ期临床试验前，应完成主要的药学研究工作，明确影响药用物质及药物吸收、利用的关键因素，能按确定的工艺在规模化生产条件下持续生产出质量稳定的样品。

（三）申请上市前，应基本完成全部药学研究工作，明确关键工艺参数的合理范围，保证药材质量及资源可持续利用，保证上市后生产的产品与Ⅲ期临床试验用样品的质量基本一致。

三十三、【科学、合理优选剂型。】中药创新药应根据药味组成并借鉴用药经验，以满足临床需求为宗旨，在对药物理化性质、生物学特性、剂型特点等方面综合分析的基础上合理选择剂型。

三十四、【合理选择给药途径。】中药创新药的给药途径应根据临床治疗需要、药物理化性质和生物学特点、临床用药的安全性、患者用药依从性等合理选择，能选择口服给药的不选择注射给药。

三十五、【建立符合中药特点的药品标准。】中药的药品标准应尽可能反映产品的质量状况，并与产品的安全性、有效性关联。在中药复方新药提取物、制剂的药品标准中应当探索建立指纹或特征图谱、生物活性检测等项目。药品标准中的含量测定等检测项目应有合理的范围。

三十六、【开展必要的药理毒理研究。】中药研制，申请人应当进行必要的药理毒理研究，可根据药物和功能主治特点分阶段开展非临床安全性试验。药物非临床安全性试验应当在通过药物非临床研究质量管理规范认证的机构进行。

三十七、【明确临床试验及非临床安全性试验所用样品的生产要求。】非临床安全性试验所用样品，应采用中试或中试以上规模的样品。申报临床试验时，应提供资料说明药理毒理试验用样品制备情况。临床试验所用样品一般应采用生产规模的样品。申报生产时，应提供资料说明临床试验所用样品的制备情况，包括试验样品和安慰剂。

第五章改良型新药

三十八、【改变给药途径应合理、必要。】对改变已上市药品给药途径的注册申请，应提供充分依据说明改变给药途径的合理性和必要性，以及临床应用方面的明显优势。

三十九、【科学、合理开展新给药途径的药物临床试验。】临床试验应在充分评估给药途径改变对药物成份吸收利用及对有效性、安全性影响的基础上进行。

新给药途径的功能主治如与原给药途径一致，至少应进行Ⅲ期临床试验，一般应选择原给药途径作为对照。证明改变给药途径后提高有效性的临床试验应采用优效性设计。新给药途径的功能主治与原给药途径不一致的，临床试验按照创新药要求。

四十、【改剂型应体现临床应用优势。】对改变已上市药品剂型的注册申请，应提供充分依据说明其科学合理性，且与原剂型比较有明显的临床应用优势。

（一）若药材基原、生产工艺（包括饮片炮制、提取、分离、纯化等）及工艺参数、制剂处方等有所改变，药用物质基础变化不大，剂型改变对药物的吸收利用影响较小，可根据需要提供药理毒理研究资料，并至少应进行Ⅲ期临床试验。  
　　（二）若药材基原、生产工艺（包括饮片炮制、提取、分离、纯化等）及工艺参数、制剂处方等有较大改变，药用物质基础变化较大，或剂型改变对药物的吸收利用影响较大的，应提供相关的药理毒理研究及Ⅱ、Ⅲ期临床试验资料。必要时进行Ⅰ期临床试验。  
　　（三）缓释、控释制剂应根据普通制剂的人体药代动力学参数及临床实际需要作为其立题依据，临床前研究应当包括缓释、控释制剂与其普通制剂在药学、生物学的对比研究试验资料，临床试验包括人体药代动力学和临床有效性及安全性的对比研究试验资料，以说明此类制剂特殊释放的特点及其优势。

四十一、【支持已上市中药增加功能主治。】中药增加功能主治，除外第十八条规定的情形，其药理毒理研究及临床试验应按下列要求进行：

（一）需延长用药周期或者增加剂量者，应根据需要提供药理毒理试验资料或者文献资料。上市前已进行相关的非临床安全性研究且可模拟其延长周期或者增加剂量的，可免报非临床安全性试验资料。临床试验应进行Ⅱ、Ⅲ期临床试验。

（二）用药周期和服用剂量均不改变者，应提供非临床有效性试验资料或者文献资料。至少应进行Ⅲ期临床试验。

四十二、【支持中药的二次开发。】国家药品监督管理局鼓励运用适合产品特点的新技术、新工艺改进已上市中药。已上市中药生产工艺或辅料等的改变引起药用物质或药物的吸收、利用明显改变的，按改良型新药注册申报，申请人应当提供相关的药理毒理试验资料及Ⅱ、Ⅲ期临床试验资料。

第六章同名同方药

四十三、【申请注册的同名同方药应不低于对照同名同方药。】同名同方药的研制，应与用于对照且与研制药物同名同方的已上市中药（以下简称对照同名同方药）进行充分的比较研究。申请注册的同名同方药的有效性、安全性及质量可控性应当不低于对照同名同方药。

四十四、【对照同名同方药的选择应有充分证据。】注册申请人应当在申请药品上市时提供对照同名同方药安全性、有效性方面充分的循证证据，必要时应当提供临床试验资料。

四十五、【明确同名同方药开展临床试验的要求。】申请注册的同名同方药与对照同名同方药需要通过临床试验进行比较的，至少需进行Ⅲ期临床试验，临床试验设计采用非劣性设计。有效成份中药可通过生物等效性试验证明其与对照同名同方药的一致性。

四十六、【明确同名同方药豁免临床试验的条件。】申请注册的同名同方药与对照同名同方药的药材基原、饮片炮制、出膏率、有效（或指标）成份的含量及含量转移率、指纹或特征图谱等保持一致的，可免报临床试验资料。

第七章上市后变更

四十七、【明确已上市中药变更的总要求。】已上市中药持有人应履行变更研究及其评估、变更管理的主体责任。应说明变更的必要性、科学性、合理性，全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。

四十八、【建立可评估变更影响的药品标准。】根据中药特点提高药品标准的质量可控性。如果药品标准对药品质量的可控性低，难以评估变更的影响，应开展质量及药品标准研究工作，提高药品标准对药品质量的可控性。中药变更的验证研究可以根据产品特点采用合适的质控方法，如指纹或特征图谱、溶出度检查、生物活性检测等，进行样品质量的对比研究，以反映变更前后产品质量的一致性。

四十九、【明确变更规格的要求。】变更药品规格应遵循与处方药味相对应的原则以及与用法用量、装量规格相协调的原则。

　　（一）所申请的规格应与同品种上市规格一致，如果不一致，应符合科学、合理、必要的原则。

（二）如果同时改变用法用量或者适用人群范围，应当提供支持该项改变的安全性研究资料或文献资料，必要时进行临床试验。

五十、【明确变更生产工艺及辅料的要求与情形。】生产工艺及辅料等的变更不应引起药用物质或药物吸收、利用的明显改变。生产设备的选择应符合生产工艺及品质保障的要求。

片剂等增加薄膜衣，颗粒剂、滴丸剂等增加包衣,颗粒剂增加无糖颗粒，以及口服液、合剂等增加无糖型的，均应按照变更辅料申请。

五十一、【明确变更用法用量或增加适用人群范围的要求。】变更用法用量或增加适用人群范围但不改变给药途径的，应当提供支持该项改变的非临床安全性研究资料或文献资料，必要时应进行临床试验。除外符合第二十一条规定之情形，变更用法用量或增加适用人群范围需开展临床试验的，应当按以下要求进行：

（一）变更用法用量，需延长用药周期或者增加剂量者，临床试验按创新药要求；用药周期或服用剂量缩短或降低者，至少应进行Ⅲ期临床试验。

（二）增加儿童用药，临床试验按创新药要求。

五十二、【明确替代或减去国家药品标准处方中的毒性药味或处于濒危状态药味的要求。】替代或减去国家药品标准处方中的毒性药味或处于濒危状态的药味，应当进行非临床有效性以及至少III期临床试验的比较研究。必要时，需同时变更药品名称。

第八章药品名称和说明书

五十三、【明确中药通用名称命名要求。】中药命名应当符合《中成药通用名称命名技术指导原则》的要求及国家有关规定。

五十四、【明确要求说明书标明处方中所含毒性中药饮片。】以下情形，应当在说明书【成份】项下标明处方中所含的毒性中药饮片名称，并在相应位置增加警示语：“本品含×××”：

（一）处方中含有《医疗用毒性药品管理办法》中收载的毒性药材制成的中药饮片（含有毒性的炮制品）。

（二）处方中含有其他已被证明具有毒性、易导致严重不良反应的中药饮片。

五十五、【明确已上市中药说明书的完善要求。】已上市中药持有人应当加强对药品真实世界使用的研究，并对说明书【禁忌】【不良反应】【注意事项】进行完善。【注意事项】中应列明辨证要点。

中药说明书【禁忌】【不良反应】【注意事项】中任何一项在药品上市五年后仍为“尚不明确”的，不予再注册。

五十六、【明确说明书【注意事项】的有关要求。】主治为证候的中药复方制剂以及古代经典名方制剂说明书【注意事项】应当包含，但不限于以下内容：

（一）结合中医药传统理论，遵循“方证对应”的原则，撰写辨证要点。

（二）如有药后调护，应当予以明确。

（三）因为中医的证、病机或体质等因素需要慎用者以及饮食、妊娠、配伍等方面与药物有关的注意事项。

第九章附则

五十七、【明确少数民族药的研制、审评要求。】少数民族药的研制应符合少数民族医药理论，其申请生产的企业应具备相应的少数民族药专业人员、生产条件和能力，少数民族药的处方来源、组方合理性、功能主治、用法用量等由国家药审中心组织并会同少数民族医药专家审评。

五十八、【明确天然药物的研制要求。】天然药物的药学质量控制可参照本规定执行。天然药物创新药在治疗作用确证阶段，应至少采用一个确证性试验的数据说明其有效性。其余均应当符合现代医学的要求。

五十九、【明确对境外已上市而境内未上市产品的注册申请要求。】境外已上市而境内未上市的中药、天然药物按照创新药的要求提供注册申报资料，应当进行Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验。

六十、【明确中药注射剂的研制要求。】中药注射剂的研制应符合注射剂研究的通用技术要求。药物活性成份及作用机理应当明确，并应开展充分的非临床安全性研究。

六十一、【明确中药提取物的管理要求。】在中药国家药品标准及药品注册标准的处方项下载明，并具有单独国家药品标准或药品注册标准，且用于中药制剂投料生产的挥发油、油脂、浸膏、流浸膏、干浸膏、有效成份、有效部位等中药提取物实施备案管理，具体按《中药提取物备案管理实施细则》的要求执行。

实施备案管理的中药提取物不包括国家药品标准及药品注册标准中附有具体制法或标准的提取物，按新药批准的中药有效成份等中药提取物，冰片、青黛、阿胶等传统按中药材或中药饮片使用的产品，以及盐酸小檗碱等按化学原料药管理的产品。

六十二、【明确施行时间。】本规定自公布之日起施行。本规定未涉及的药品注册管理的一般性要求按《药品注册管理办法》执行。原国家食品药品监督管理局于2008年1月7日印发的《中药注册管理补充规定》（国食药监注〔2008〕3号）同时废止。

中药、天然药物注册审批受理审查指南（试行）

## 一、适用范围

中药、天然药物新药临床试验申请；中药、天然药物新药生产（含新药证书）/上市申请；中药、天然药物仿制药申请。

## 二、资料受理部门

国家食品药品监督管理总局药品审评中心受理。

## 三、申报资料基本要求

### （一）申请表的整理

1.种类与份数要求

药品注册申请表、申报资料情况自查表、小型微型企业收费优惠申请表（如适用）各四份，一份为原件；药品研制情况申报表（如适用）、药品注册生产现场检查申请表（如适用）各四份，三份为原件。

2.申请表填写要求

依据现行药品注册申请表报盘程序要求填写申请表，申请表的填报须采用国家食品药品监督管理总局统一发布的填报软件，提交由现行版《药品注册申请表报盘程序》生成的电子及纸质文件。注：确认所用版本为最新版〔以最新发布的公告为准〕，所生成的电子文件的格式应为RVT文件。各页的数据核对码必须一致，并须与提交的电子申请表一致，申请表及自查表各页边缘应加盖各申请人或注册代理机构骑缝章。

3.填写应当准确、完整、规范，不得手写或涂改，并应符合填表说明的要求。

### （二）申报资料的整理

1.数量与装袋方式

2套完整申请资料（至少1套为原件）+1套综述资料复印件，每套装入相应的申请表。

2.文字体例及纸张

2.1字体、字号、字体颜色、行间距离及页边距离

2.1.1字体

中文：宋体，英文：TimesNewRoman。

2.1.2字号

中文：不小于小四号字，表格不小于五号字；申报资料封面加粗四号；申报资料目录小四号，脚注五号字。

英文：不小于12号字。

2.1.3字体颜色

黑色。

2.1.4行间距离及页边距离

行间距离：至少为单倍行距。

纵向页面：左边距离不小于2.5厘米、上边距离不小于2厘米、其他边距不小于1厘米。

横向页面：上边距离不小于2.5厘米、右边距离不小于2厘米、其他边距不小于1厘米。

页眉和页脚：信息在上述页边距内显示，保证文本在打印或装订中不丢失信息。

2.2纸张规格

申报资料使用国际标准A4型（297mm×210mm）规格、纸张重量80g，申报资料所附图片须清晰易辨，不宜使用复印图片或彩色喷墨打印方式。

2.3纸张性能

申报资料文件材料的载体和书写材料应符合耐久性要求。

2.4加盖印章

2.4.1除《药品注册申请表》及检验机构出具的检验报告外，申报资料应逐个封面加盖申请人或注册代理机构印章（多个申请人联合申报的，应加盖所有申请人印章），封面印章应加盖在文字处。

2.4.2加盖的印章应符合国家有关用章规定，并具法律效力。

3.整理装订要求

3.1申报资料封面

3.1.1申报资料袋封面（见附件1）

3.1.1.1档案袋封面注明：申请分类、注册分类、药品名称、本袋所属第X套第X袋每套共X袋、原件/复印件、联系人、联系电话、申请单位名称。

3.1.1.2多规格的品种为同一册申报资料时，申报资料袋封面，需显示多规格（同一封面）。

3.1.2申报资料项目封面

3.1.2.1每项资料加“封面”，每项资料封面上注明：药品名称、资料项目编号、项目名称、申请机构、联系人姓名、电话、地址。（见附件2）

3.1.2.2右上角注明资料项目编号，左上角注明注册分类。

3.1.2.3各项资料之间应当使用明显的区分标志。

3.2申报资料目录

申报资料首页为申报资料项目目录（见附件3）。新药临床试验申请、新药生产（含新药证书）申请、仿制药申请的申报资料项目按《药品注册管理办法》附件1的顺序排列。宜对每项申报资料所附图谱前面建立交叉索引表，说明图谱编号、申报资料中所在页码、图谱的试验内容。

3.3申报资料内容

3.3.1总体要求

复印件应当与原件完全一致，应当由原件复制并保持完整、清晰。

申报资料中同一内容（如药品名称、申请人名称、申请人地址等）的填写应前后一致。

申报资料中的外文资料应翻译成中文，申请人应对翻译的准确性负责。凡必须提交原件的资料，应保证原件提交份数满足要求。

3.3.2具体要求

3.3.2.1整理排序

（1）申请表

（2）申报资料（顺序同申报资料目录）

装订成册的文件材料排列文字在前，照片及图谱在后。有译文的外文资料，译文在前，原文在后。

3.3.2.2编写页号

（1）装订成册的文件材料均以有书写内容的页面编写页号。

（2）《药品注册管理办法》附件1格式提交的申报资料，按申报资料项目号分别应用阿拉伯数字从1起依次编号。

（3）单面书写的文件材料在其正中编写页号；双面书写的文件材料，正面与背面均在其正中编写页号。图样页号编写在标题栏外。

3.3.2.3整理装订

（1）按资料分类（综述资料、药学研究资料、药理毒理研究资料、临床试验资料）顺序，分别打孔装订成册。

（2）装订成册的申报资料内不同幅面的文件材料要折叠为统一幅面，破损的要先修复。幅面一般采用国际标准A4型（297mm×210mm）。

各项申报资料封面后为资料目录，目录中注明主要研究项目或附件的名称，并标注对应的页码。

（3）每册申报资料的厚度不大于300张。

3.3.2.4整理装袋

（1）申报资料的整理形式按照综述资料、药学研究资料、药理毒理研究资料、临床试验资料的资料分类单独整理装袋，不得合并装袋。每套资料装入独立的档案袋，厚度一般不超过8cm，档案袋使用足够强度牛皮纸，以免破损。

（2）当单专业研究申报资料无法装入同一个资料袋时，可用多个资料袋进行分装，并按本专业研究资料目录有序排列，同一资料项目编号的研究资料放置在同一资料袋中，确保每袋资料间完整的逻辑关系。

3.4照片资料的整理

3.4.1将照片与文字说明一起固定在芯页上，芯页的规格为297mm×210mm。

3.4.2根据照片的规格、画面和说明的字数确定照片固定位置。

3.4.3照片必须固定在芯页正面（装订线右侧）。

3.4.4装订成册的申报资料内的芯页以30页左右为宜。

四、申请表审查要点

### （一）《药品注册申请表》

确认提供的《药品注册申请表》的纸质申请表与电子申请表数据核对码（RVT格式）是否一致，纸质申请表各页的数据核对码是否一致。确认表格各页边缘是否骑缝加盖负责办理所有申请人或注册代理机构的公章。

1.药品上市许可持有人：申请成为药品上市许可持有人的申请人，应根据申请人实际情况勾选“生产企业”或“研发机构”或“科研人员”选项。并填写第二页机构1（受托生产企业）和机构2（申请人）相关的内容。

2.其他特别申明事项：申请优先审评审批的品种，或注册申请涉及其他特殊情况的，应在“其他特别申明事项”中予以说明。

3.本申请属于：如果属于申请国产注册品种选“国产药品注册”，如果属于申请进口注册选“进口药品注册”，如果属于申请港澳台注册选“港澳台医药产品注册”。

4.申请分类：按药品注册申请的分类填写。属新药的，选新药申请；属按新药管理的，选新药管理的申请；属申请仿制已有国家标准的，选仿制药申请。

5.申请事项：国产药品注册，申请临床研究（包括附加申请免临床研究的），选临床试验；申请生产，选择生产；若仅申请新药证书的，选新药证书。当申请分类为新药申请或按新药管理的申请时，生产和新药证书为多选项；当为仿制药申请时，只能选临床或生产。

进口药品注册和港澳台医药产品注册选择临床试验或上市。

6.药品注册分类：根据需要填报药品注册分类。

7.附加申请事项：申请人依需要自行填写。

8.药品通用名称：应当使用正式颁布的国家药品标准或者国家药典委员会《中国药品通用名称》或其增补本收载的药品通用名称。申报复方制剂或者中药制剂自拟药品名称的，应当预先进行药品名称查重工作。

9.通用名称来源：来源于中国药典、局颁标准的，选国家药品标准；来源于国家药典委员会文件的，选国家药典委员会；属申请人按有关命名原则自行命名的，选自拟。

10.英文名称/拉丁名称：中药制剂没有英文名的，可以免填；申报中药材的需提供拉丁名。

11.汉语拼音：注意正确区分字、词、字母大小写等。可以参照中国药典格式填写。

12.化学名称：应当以文字正确表达药物活性物质的化学结构，不要采用结构式。复方制剂依次填入各活性成分的化学名称，名称间用分号隔开。

13.其他名称：可填写新药研发过程中曾经使用代号和其他名称。

14.商品名：仅限于符合新药要求的进口中药可以申请使用。

15制剂类型：制剂选填“制剂”。申请人根据实际情况填写或选择。

16.规格：填写本制剂单剂量包装的规格，使用药典规定的单位符号。例如单位符号“克”应写为“g”，“克/毫升”应填写为“g/ml”。每一规格填写一份申请表，多个规格应分别填写申请表。同时应符合《关于加强药品规格和包装规格管理的通知》（食药监注函〔2004〕91号）。

17.同品种已被受理或同期申报的原料药、制剂或不同规格品种：填写该品种已被受理或同期申报的其他原料药、制剂、不同规格品种，以及需要关联审批的相应辅料、药包材的受理号及名称。若为完成临床研究申请生产的，需填写原临床申请受理号、临床试验批件号等。

18.包装：如有多个包装材质要分别填写，中间用句号分开，例如“玻璃瓶。塑料瓶”。包装规格：是药品生产企业生产供上市的药品最小包装，如：每瓶×片，每瓶×毫升，每盒×支，对于按含量或浓度标示其规格的液体、半固体制剂或颗粒剂，其装量按包装规格填写。配用注射器、输液器或者专用溶媒的，也应在此处填写。每一份申请表可填写多个包装规格。

19.药品有效期：应以月为单位填写。如有多个规格、包装材质，有效期如有不同则要分别对应填写，如包装材质为“玻璃瓶。塑料瓶”两种，有效期分别为18个月、12个月，应写为“18个月。12个月”。

20.处方（含处方量）：应填写完整的处方及处方量，处方量按1000制剂单位计算，注明相应的制剂单位。

21.原/辅料/包材来源或关联制剂：原料药可不填写；制剂所涉及的各原料（含饮片、中药提取物、有效成分、有效部位、化学原料药等）。复方制剂应填写全部原料药来源。

申报药品注册时，须填写所用的原料药、辅料、包材的相关信息，如果是首次关联申报新包材、辅料时“批准文号/注册证号/受理号/核准编号”项可为空，但需在表头的“其他特别申明事项”中填写“关联申报包材”或“关联申报辅料”或“关联申报包材、辅料”

药包材、药用辅料与药物临床试验或生产申请关联申报的，“药包材来源”和“原辅料来源”项目中应注明全部关联的药包材和药用辅料的相关信息。

22.中药材标准：制剂处方使用中药饮片、中药提取物、有效部位、有效成分等，应列明相应中药材标准及来源（国家药品标准、地方药材标准或自拟标准）。

23.药品标准：指本项药品申请所提交药品标准的来源或执行依据。

24.主要适应症或者功能主治：天然药物填写适应症，中药制剂填写功能主治。

25.专利情况：由申请人自行查询有关专利情况并填写。

26.是否涉及特殊管理药品或成分：申请人自行查询后填写，审查时可在国家食品药品监管总局网站上查询核实。

27.中药品种保护：根据所了解情况分别填写。

28.同品种新药监测期：新药进入监测期之日起，不再受理其他申请人的同品种注册申请；已批准临床的，可受理申报生产/上市注册申请。

29.本次申请为：申请人依情况填写，首次申请的，选择“首次申请”；非首次申请的，填写申报品种本次属于第几次申报。简要说明既往申报及审批情况，如申请人自行撤回或因资料不符合审批要求曾被国家食品药品监督管理总局不予批准等情况。

30.申请人（机构1～机构5）：新药证书申请人应填写在机构2、3、4、5，其中，属于负责缴费的，应选填“本机构负责缴费”，申请机构超过4个的，可另外附页。机构1只能填写具备生产条件的药品生产企业，尚不具备生产条件或尚未确定本品生产企业的，可不填。申请参加药品上市许可持有人制度试点的，申请人的相应信息应当填入机构2相应位置。

所填报的各机构的注册地址应与其机构合法登记证明性文件（如营业执照、事业法人登记证书等）中的住所一致，生产地址应与《药品生产许可证》所载相应生产范围的生产地址及所申报产品实际生产地址一致。

各申请机构应在申请表中加盖公章和骑缝章，并由法定代表人本人签署姓名和日期。日期的填写格式为××××年××月××日。由非法定代表人代签申请表的，应当提供经法定代表人签名及加盖单位公章的委托签字授权书原件，说明被授权人的姓名和身份，并声明由法定代表人承担相应的法律责任。申请机构加盖的公章须与其机构名称保持一致。

31.委托研究机构：应填写资料中凡属于非申请机构自行研究取得而是通过委托其他研究机构所取得的试验资料或数据（包括药学、药理毒理、临床试验等）的研究机构，同一委托研究机构的研究项目可合并填写。

无委托研究项目的，此项不填写。

32.电子资料：应上传申报资料项目4号、7号、12号、19号、29号资料的电子文档。上传的电子文档应保证与纸质文本内容一致。

33.其他要求：申请表上的信息与所提供的证明性文件应保持一致。

附加申请特殊审批的，还应完整填写相应《药品注册特殊审批程序申请表》。

### （二）《小型微型企业收费优惠申请表》

如符合小微企业行政事业性收费优惠政策，可提交小型微型企业收费优惠申请表并提供如下信息：

1.基本信息

如企业名称、组织机构代码、联系人、联系电话等，应与《药品注册申请表》有关信息一致。

2.从业人员、上一纳税年度营业收入、企业资产总值等：申请人依实际情况填写。

3.应由其法定代表人或接受其授权者（另需提供签字授权书原件）在此签名、加盖机构公章（须与其机构名称完全一致）。

## 五、申报资料审查要点

### （一）申报资料要求

1.根据总局《药品注册管理办法》附件1要求提供符合要求的申报资料。申报资料的格式、目录及项目编号不能改变，对应项目无相关信息或研究资料，项目编号和名称也应保留，可在项下注明“无相关研究内容”或“不适用”。

2.申请新药临床试验报送资料，一般应报送资料项目1—4、7—31；完成临床试验后申请新药生产，一般应报送资料项目1—33，以及其他变更和补充申请的资料，并详细说明变更的理由和依据；申报仿制药（中药、天然药物注射剂等需进行临床试验的除外），一般应报送资料项目2—8、12、15—18。

3.新药申请临床试验前，注册申请人应与审评机构进行的会议沟通，提出临床试验申请的，需提交会议沟通意见建议以及申报资料补充完善的情况说明。

4.临床试验报告封面应包括受试药物通用名、研究类型、研究编号、研究开始日期、研究完成日期、主要研究者（签名）、研究单位（盖章）、统计学负责人签名及单位盖章、药品注册申请人（盖章）、注册申请人的联系人及联系方式、报告日期、原始资料保存地点，并应加盖临床研究机构有效公章，印章应加盖在文字处，并符合国家有关用章规定，具有法律效力。

5.应提交临床试验数据库电子文件：应包括原始数据库、分析数据库及相应的变量说明文件，且数据库应为SASXPORT传输格式（即xpt格式）。已锁定的数据库光盘一式两份，并分别装入光盘盒中，盒上须注明文件类型：数据库，同时注明品名、申报单位（须加盖申报单位或注册代理机构公章）、统计软件名称、数据管理单位、数据统计单位等。提交资料封面应注明：品名、申报单位（须加盖申报单位或注册代理机构公章）。

6.由于中药、天然药物的多样性和复杂性，在申报时，应当结合具体品种的特点进行必要的相应研究。如减免试验，应当充分说明理由。

本指南所列的申报资料内容要点和说明为通用要求。对于具体品种，应根据实际情况及法规和指导原则选择适用的部分。对应当提供但申请减免或难以提供的内容，应在申报资料或目录中列出相关项目，并作出具体说明。

### （二）证明性文件

1.国产品种证明性文件

1.1申请人合法登记证明文件、《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》认证证书复印件，申请新药生产时应当提供样品制备车间的《药品生产质量管理规范》认证证书复印件。

1.2上市许可持有人

申请成为药品上市许可持有人的申请人，应提交如下材料：

1.2.1药品生产企业、药品研发机构应当提交合法登记证明文件（营业执照等）复印件；科研人员应当提交居民身份证复印件、个人信用报告、工作简历（包含教育背景、药品研发工作经历等信息）以及诚信承诺书。

1.2.2药品质量安全责任承担能力相关文件

科研人员申请临床试验的，应当提交药物临床试验风险责任承诺书，承诺临床试验开展前，向其所在地省级药品监督管理部门提交与担保人签订的担保协议或者与保险机构签订的保险合同。

药品研发机构或科研人员申请成为持有人的，应当提交药品质量安全责任承诺书，承诺药品上市销售前向持有人所在地省级药品监督管理部门提交与担保人签订的担保协议或者与保险机构签订的保险合同；对于注射剂类药品，应当承诺药品上市销售前提交保险合同。

1.2.3上市许可持有人委托生产药品的，应当提交受托生产企业生产的书面说明、申请人与受托生产企业签订的书面合同复印件（含质量协议）。

1.3申请的药物或者使用的处方、工艺、用途等在中国的专利及其权属状态的说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明。

应由所有注册申请人共同出具，并承诺对可能的侵权后果承担全部责任。

1.4麻醉药品、精神药品、医用毒性药品研制立项批复文件复印件。

1.5完成临床试验后生产时应当提供《药物临床试验批件》复印件、临床试验登记与信息公示的相关材料。

1.6直接接触药品的包装材料和容器的《药品包装材料和容器注册证》或者《进口包装材料和容器注册证》复印件、核准编号、登记号或实行关联审批的药包材《受理通知书》等。

不得使用天然胶塞，不得使用安瓿装粉针剂。注射剂用玻璃包材需符合国家食品药品监督管理总局颁布的“食药监办注〔2012〕132号”文规定。

1.7委托研究相关证明文件

申请人委托其他机构进行药物研究或者进行单项试验、检测、样品的试制等的，应提供申请人与被委托方签订的完整合同书复印件。二次委托研究应提供申请人与中间机构及中间机构与委托研究机构之间的完整的委托研究合同。非法人机构应为获得法人机构授权或持有二级机构合法登记证明文件的二级机构。

非临床安全性评价机构应提供GLP资质证明，临床研究机构应提供GCP资质证明。

1.8其他证明文件

小微企业申报资料（如适用）：企业的工商营业执照副本复印件；上一年度企业所得税纳税申报表（须经税务部门盖章确认）或上一年度有效统计表（统计部门出具）原件。

申请使用商品名的，应当提供商标查询单（距药品注册受理日期半年内）或商标注册证。商标注册受理通知书不能作为申请商品名的依据。

2.进口品种证明性文件

2.1生产国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件、公证文书；出口国物种主管当局同意出口的证明。

2.2由境外制药厂商常驻中国代表机构办理注册事务的，应当提供《外国企业常驻中国代表机构登记证》复印件。

境外制药厂商委托中国代理机构代理申报的，应当提供委托文书、公证文书及其中文译本，以及中国代理机构的《营业执照》复印件。

2.3申请的药物或者使用的处方、工艺等专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明。

2.4安全性试验资料应当提供相应的药物非临床研究质量管理规范证明文件；临床试验用样品应当提供相应的药品生产质量管理规范证明文件。

2.5说明

2.5.1生产国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范等证明文件，应当符合世界卫生组织推荐的统一格式。其他格式的文件，必须经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

2.5.2在一地完成制剂生产由另一地完成包装的，应当提供制剂厂或包装厂所在国家或地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。

2.5.3未在生产国家或者地区获准上市销售的，可以提供持证商总部所在国或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。提供持证商总部所在国或者地区以外的其他国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件的，经国家食品药品监督管理总局认可。

2.5.4申请国际多中心临床试验的，应提供其临床试验用药物在符合药品生产质量管理规范的条件下制备的情况说明。

## 六、受理审查决定

### （一）受理

1.受理通知单：符合形式审查要求的，出具《受理通知书》（加盖总局行政许可受理专用章），一式两份，一份给申请人，一份存入资料。

2.缴费通知书：需要缴费。

依照总局发布的《国家食品药品监督管理总局关于发布药品、医疗器械产品注册收费标准的公告（2015年第53号）》要求缴费。

### （二）补正

申报资料不齐全或者不符合法定形式的，应一次告知申请人需要补正的全部内容，出具《补正通知书》。

### （三）不予受理

不符合要求的，出具《不予受理通知书》，并说明理由。

## 七、其他

其他未尽事宜，请参照《药品注册管理办法》等现行的法律法规、技术指导原则有关文件进行。

## 八、受理流程图

资料申报

总局药审中心签收资料并进行形式审查

不符合要求

出具《补正通知书》或《不予受理通知书》并说明理由

符合要求

总局药审中心出具

《受理通知书》、

《缴费通知书》

资料移交

总局药审中心立卷

附件：1.申报资料袋封面格式

2.申报资料项目封面格式

3.申报资料项目目录

4.中药、天然药物申报资料自查表

### **附件1**

### 申报资料袋封面格式

本袋所属第×套第×袋每套共×袋

本袋内装入的资料项目编号：

**药品名称**

申请分类：××××××××

注册分类：××××××××

规格：××××××××

联系人：

联系电话：

手机：

联系地址：

邮政编码：

申请人机构名称

### **附件2**

### 申报资料项目封面格式

**申请分类：××××××××　　　　　　资料项目编号：**

**注册分类：××××××××**

**药品名称（规格）**

**资料项目名称**

**研究机构名称（加盖公章）：××××××××**

**研究地址：**

**主要研究者姓名（签字）：**

**试验者姓名：××××××××**

**试验起止日期：××××××××－××××××××**

**原始资料保存地点：××××××××**

**联系人姓名：××××××××**

**联系电话：××××××××**

**联系地址：××××××××**

**各申请人机构名称（盖章）：××××××××  
　　　　　　　　　　　　　××××××××**

### **附件3**

### 申报资料项目目录

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 资料分类 | 资料项目 | 资料项目名称 | 袋次 | 页号 | 备注 |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

**填表说明：**

1.资料分类应填写综述资料、药学研究资料、药理毒理研究资料、临床试验资料。

2.资料项目应按《药品注册管理办法》中“附件”填写文件材料的项目编号。

3.资料项目名称应填写与资料项目相对应的全称。

4.页号应填写每项资料项目的首尾页上标注的页号。

5.申报资料项目目录排列在装订成册文件材料首页之前。

### **附件4**

中药、天然药物申报资料自查表

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1适用范围** | | | | | | | | |
| 是否符合申报生产的要求 | □符合 | | □不符合 | | | | |  |
| **2基本条件** | | | | | | | | |
| 2.1资料是否齐全 | □否 | | | □是 | | | |  |
| 2.2《药品生产许可证》有相应生产范围 | □否 | | | □是 | | | |  |
| 2.3精神药品、麻醉药品、医疗用毒性药品取得国家总局研制立项批件 | □否 | | | □是 | | | |  |
| 2.4国家总局其他相关规定不予受理 | □否 | | | □是 | | | |  |
| **3申报资料报送要求** | | | | | | | | |
| 3.1申报资料提交情况 | □齐全 | | | | □不齐全 | | |  |
| 3.2资料项目目录 | □有 | | | | □无 | | |  |
| 3.2.1资料项目是否完整 | □完整 | | | | □不完整 | | |  |
| 3.3申报资料的体例及纸张 | | | | | | | | |
| 字体中文：宋体  字号  字体颜色黑色  行间距离  纵向页面  横向页面  页眉和页脚  纸张规格A4型规格 | □符合  □符合  □符合  □符合  □符合  □符合  □符合  □符合 | | | | | | |  |
| 3.4申报资料的整理装订要求 | | | | | | | |  |
| 3.4.1申报资料袋封面 | | □符合 | | | □不符合 | | |  |
| 3.4.2申报资料项目封面 | | □符合 | | | □不符合 | | |  |
| 3.4.3装订 | | | | | | | |  |
| 3.4.3.1各项资料首页目录 | | □符合 | | | □不符合 | | |  |
| 3.4.3.2资料装订 | | □符合 | | | □不符合 | | |  |
| 4.3.4资料装袋 | | □符合 | | | □不符合 | | |  |
| **4表格审查** | | | | | | | | |
| **4.1《药品注册申请表》** | | | | | | | | |
| 4.1.1《药品注册申请表》一般情况 | | □提供 | | | □不完整 | |  | |
| 电子表RVT格式  电子表格与打印纸质表格“数据核对码”  骑缝章  负责人签名  申请人公章  签字日期  纸质表一式四份 | | □正确  □正确  □有  □有  □有  □有  □正确 | | | □不正确  □不正确  □无  □无  □无  □无  □不正确 | |  | |
| 4.1.2《药品注册申请表》填表情况 | | | | | | | | |
| 4.1.2.1其他特别申请事项 | | □有 | | | □无 | |  | |
| 4.1.2.2本次申请属于国产药品注册/进口药品注册/港澳台医药产品注册 | | □正确 | | | □不正确 | |  | |
| 4.1.2.3注册分类 | | □正确 | | | □不正确 | |  | |
| 4.1.2.4申请事项 | | □正确 | | | □不正确 | |  | |
| 4.1.2.5药品注册分类 | | □正确 | | | □不正确 | |  | |
| 4.1.2.6附加申请事项 | | □无  □非处方药  □减或者免临床研究  □其他 | | | | |  | |
| 4.1.2.7自拟药品名称是否符合国家药典委员会《中国药品通用名称》命名原则，注册分类1类新药名称，可使用代码 | | □是 | | | □否 | |  | |
| 4.1.2.8通用名称来源 | | □国家标准  □自拟  是否查重：□是，□否 | | | | |  | |
| 4.1.2.9英文名称/拉丁名称（申报中药材的，提供拉丁名） | | □一致 | | | □不一致 | |  | |
| 4.1.2.10汉语拼音 | | □一致 | | | □不一致 | |  | |
| 4.1.2.11化学名称 | | □一致 | | | □不一致 | |  | |
| 4.1.2.12其他名称 | | □无 | | | □有 | |  | |
| 4.1.2.13商品名称 | | □不适用□正确 | | | □不正确 | |  | |
| 4.1.2.14制剂类型 | | □药典剂型  □非药典剂型  □特殊剂型 | | | | |  | |
| 4.1.2.15规格 | | □合理 | | | □不合理 | |  | |
| 4.1.2.16同品种已被受理或同期申报品种的其他制剂及规格 | | □无 | | | □有  □不完整 | |  | |
| 4.1.2.17包装 | | □无 | | | □有  □不完整 | |  | |
| 4.1.2.18有效期 | | 个月 | | | | |  | |
| 4.1.2.19处方（含处方量）  处方内辅料 | | □规范  □规范 | | | □不规范  □不规范 | |  | |
| 4.1.2.20原/辅料/药材来源或关联制剂 | | □提供 | | | □未提供  □不完整 | |  | |
| 4.1.2.21中药材标准应填写中药材标准及来源 | | □正确 | | | □不正确 | |  | |
| 4.1.2.22药品标准来源或执行依据 | | □正确 | | | □不正确 | |  | |
| 4.1.2.23主要适应症或功能主治 | | □提供 | | | □未提供/不正确 | |  | |
| 4.1.2.24专利情况 | | □无 | | | □有 | |  | |
| 4.1.2.25是否应涉及特殊管理药品或成份 | | □否 | | | □是  批件：  □提供  □未提供 | |  | |
| 4.1.2.26中药品种保护 | | □正确 | | | □不正确 | |  | |
| 4.1.2.27同品种是否有新药监测期 | | □无 | | | □有 | |  | |
| 4.1.2.28首次申请 | | □是 | | □否 | | |  | |
| 非首次申请：既往情况 | | □有 | | □无 | | |  | |
| 4.1.2.29申请人（机构1—5）  本机构负责缴费  组织机构代码  《药品生产许可证》编号  《药品GMP证书》情况（如有：证书编号，剂型范围，如无，选择情况）  注册地址 | | □正确  □正确  □正确  □正确  □正确 | | □不正确  □不正确  □不正确  □不正确  □不正确 | | |  | |
| 4.1.2.30委托研究机构 | | □无 | | □有 | | |  | |
| 4.1.2.31电子资料应上传申报资料项目4号、7号、12号、19号、29号资料的电子文档 | | □正确 | | □不正确 | | |  | |
| 4.1.2.32其他要求 | | □符合 | | □不符合 | | |  | |
| **4.2《小型微型企业申报表》** | | | | | | | | |
| 《小型微型企业申报表》 | | □提供  □不适用 | | | □未提供 | |  | |
| 一式四份 | | □是 | | | □否 | |  | |
| **4.3《药品研制情况申报表》** | | | | | | | | |
| 《药品研制情况申报表》 | | □提供  □不适用 | | | | □未提供 |  | |
| 一式四份 | | □是 | | | | □否 |  | |
| **4.4《生产现场检查申请表》** | | | | | | | | |
| 《药品研制情况申报表》 | | □提供 | | | | □未提供 |  | |
| 一式四份 | | □是 | | | | □否 |  | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **5申报资料自查部分** | | | | | | | | |
| **5.1综述资料** | | | | | | | | |
| **5.1.1药名名称** | | | | | | | | 备注 |
| 5.1.1.1项目申报资料 | | （1）中文名 | | | □提供 | | □未提供 |  |
| （2）汉语拼音 | | | □提供 | | □未提供 |  |
| （3）命名依据 | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.1.1.2中药、天然药物1类新药临床研究申请时，名称可使用代码，暂不提供中文名、汉语拼音名 | | | | | □适用 | | □不适用 |  |
| 5.1.1.3命名依据 | | | | | | | |  |
| （1）命名原则是否符合《中国药品通用名称命名原则》（国家药典委员会编）或国家药典委员会以其它方式确定的药品通用名称 | | | | | □是 | | □否 |  |
| （2）新发现的中药材及新的中药材代用品 | | | | | □有 | | □无 |  |
| **5.1.2证明性文件** | | | | | | | | 备注 |
| 5.1.2.1 | | （1）国产药品 | | | | | |  |
| 《企业法人营业执照》 | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 《药品生产许可证》范围是否包含本剂型，且是否在有效期内 | | | □是 | | □否 |  |
| 《药品GMP证书》 | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 上市许可持有人有关证明文件 | | | □提供  □不适用 | | □未提供 |  |
| 小型微型企业证明性文件 | | | □提供  □不适用 | | □未提供 |  |
| 药包材证明性文件 | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 委托研究相关证明文件 | | | □提供、□不适用 | | □未提供 |  |
| （2）进口药品 | | | | | |  |
| 生产国家/地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件、公正文书 | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 出口国物种管理当局同意出口的证明 | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 由境外制药厂商常驻中国代表机构办理注册事物的，应提供《外国企业常驻中国代表机构登记证》复印件。 | | | □提供  □不适用 | | □未提供 |  |
| 境外制药厂商委托中国代理机构代理申报的，应提供委托文书、公证文书及其中文译本，以及中国代理机构的《营业执照》复印件。 | | | □提供  □不适用 | | □未提供 |  |
| 安全性试验资料应当提供相应的药物非临床研究质量管理规范证明文件 | | | □提供  □不适用 | | □未提供 |  |
| 5.1.2.2专利不侵权声明：药物的专利及其权属状态的说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明 | | | | | □提供 | | □未提供  □不完整 |  |
| 5.1.2.3麻醉药品、精神药品、医用毒性药品研制立项批复文件复印件 | | | | | □提供  □不适用 | | □未提供 |  |
| 5.1.2.4临床试验证明文件及登记与公示信息 | | | | | □提供  □不适用 | | □未提供 |  |
| **5.1.3立体目的与依据** | | | | | | | | 备注 |
| 5.1.3.1中药材应当提供有关古、现代文献资料综述 | | | | | □提供 | | □未提供  □不完整 |  |
| 5.1.3.2天然药物应当提供有关古、现代文献资料综述天然药物制剂应当提供处方来源和选题依据，国内外研究现状或生产、使用情况的综述，以及对该品种创新性、可行性、剂型的合理性和临床使用的必要性等的分析，包括和已有国家标准的同类品种的比较 | | | | | □提供 | | □未提供  □不完整 |  |
| 5.1.3.3中药应当提供处方来源和选题依据，处方组成及功能主治，适应病症病因、病机、治法的中医药理论与处方中各药味的药理研究现状，国内外研究现状或生产、使用情况的综述，有关传统医药的理论依据及古籍文献资料综述，以及对该品种创新性、可行性、剂型的合理性和临床使用的必要性等的分析，包括和已有国家标准的同类品种的比较等 | | | | | □提供 | | □未提供  □不完整 |  |
| **5.1.4主要研究结果的总结及评价** | | | | | | | | 备注 |
| 5.1.4.1项目申报资料 | （1）品种概况 | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| （2）主要研究结果总结 | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| （3）综合分析与评价 | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.1.4.2主要研究结果及评价 | | | | |  | |  |  |
| （1）药学研究主要研究结果及评价 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| （2）药理毒理主要研究结果及评价 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| （3）临床研究主要研究结果及评价 | | | | | □提供 | | □未提供  □不适用 |  |
| 5.1.4.3综合分析及评价 | | | | | | | |  |
| （1）对药学试验结果、药理毒理试验和临床使用必要性或文献资料进行综合分析 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| （2）关注药学、药理毒理研究结果的相互关联和相互支持 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| （3）全面总结分析申报品种在安全性、有效性及质量可控性方面的特点，并对药品上市后临床应用的效益/风险等进行综合评估 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| **5.1.5药品说明书、起草说明及相关参考文献** | | | | | | | | 备注 |
| 药品说明书、起草说明及相关参考文献（申请临床试验本项目资料免报） | | | | | □提供  □不适用 | | □未提供 |  |
|  | | | | | | | |  |
| **5.1.6包装、标签设计样稿** | | | | | | | | 备注 |
| 包装、标签设计样稿（申请临床试验本项目资料免报） | | | | | □提供  □不适用 | | □未提供 |  |
| **5.2药学研究资料** | | | | | | | | |
| **5.2.1药学研究资料综述** | | | | | | | | 备注 |
| 5.2.1.1项目申报资料 | | | （1）主要研究结果总结 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （2）分析与评价 | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.2.1.2提供剂型选择及规格的确定依据、制备（生产）工艺的研究、质量研究、质量标准、稳定性研究、直接接触药品的包装材料和容器等 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.2.1.3全面分析和评价生产工艺的合理性和质量研究的可控性，阐述各项药学研究之间的关联性，以及与非临床研究和/或临床试验用样品质量的关联性，说明所采用的工艺过程和质量标准能否有效地控制产品的质量 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| **5.2.2药材来源及鉴定依据** | | | | | | | | 备注 |
| 5.2.2.1项目申报资料 | | | （1）药材来源 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （2）鉴定依据 | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.2.2.2药材来源 | | | （1）处方含有中药饮片、中药提取物、有效成分、有效部位的，是否提供相应的药材来源 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （2）明确处方中含有的毒性药材和濒危植（动）物药材 | | □提供 | | □未提供 |  |
|  | | | （3）药材来源内容是否包括药材原植（动）物应注明科名、植（动）物名、拉丁学名和药用部位，矿物药则注明类、族、矿石（或岩石）名及主要成分，产地、采收期和产地加工等 | | □是 | | □否 |  |
| 5.2.2.3鉴定依据 | | | （1）药材是否提供有效的法定药材标准，如《中国药典》、部颁标准、局颁标准、进口药材标准、各省批准的地方药材标准 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （2）新发现的中药材或无法定标准的中药材，是否提供自拟的药材质量标准 | | □提供 | | □未提供 |  |
| **5.2.3药材生态环境、生长特征、形态描述、栽培或培植（培育）技术、产地加工和炮制方法等** | | | | | | | | 备注 |
| 5.2.3.1项目申报资料 | | | （1）药材的生态环境 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （2）生长特征 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （3）形态描述 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （4）栽培或培植（培育）技术 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （5）产地加工和炮制方法 | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.2.3.2项目申报资料 | | | （1）药材原植（动）物的生态环境（自然环境、气象和土壤）和生长特征，是否提供查阅文献资料或实地调查的结果 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （2）形态描述是否按照药材的形态、大小、色泽、表面、质地、断面、气味等特征特进行描述 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （3）栽培或培植（培育）技术是否说明为提高药材的产量和质量改进培植方法和应用的新技术，并说明野生变家养的规模 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （4）产地加工是否提供切制方式和干燥方法 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （5）炮制方法是否提供详细的古文献或临床应用依据并提供炮制工艺研究的资料 | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.2.3.3项目申报资料 | | | （1）已有法定标准的药材，是否提供详细炮制方法 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （2）饮片有法定的炮制规范，是否提供炮制规范的来源及其复印件 | | □提供 | | □未提供 |  |
| （3）饮片无法定的炮制规范，是否提供自拟的炮制规范 | | □提供 | | □未提供 |  |
| **5.2.4药材标准草案及起草说明，并提供药品标准物质及有关资料** | | | | | | | | 备注 |
| 5.2.4.1项目申报资料 | | | （1）药材标准草案 | | □提供 | □未提供 | |  |
| （2）起草说明 | | □提供 | □未提供 | |  |
| （3）药品标准物质 | | □提供 | □未提供 | |  |
| 5.2.4.2自拟中药材（饮片）质量标准草案格式及其方法学验证是否符合《中国药典》有关要求 | | | | | □符合 | □不符合 | |  |
| 5.2.4.3药品标准物质及有关资料 | | | （1）法定药品标准物质是否提供使用说明书、批号、用途、使用期限、贮存条件和装量等 | | □提供 | □未提供 | |  |
| （2）无法定药品标准物质的，是否提供其制备原料选择、制备、标定、稳定性等研究资料 | | □提供 | □未提供 | |  |
| **5.2.5提供植物、矿物标本，植物标本应当包括花、果实、种子等** | | | | | | | | 备注 |
| 5.2.5.1项目申报资料 | | | 植物标本 | | □提供 | □未提供 | |  |
| 矿物标本 | | □提供 | □未提供 | |  |
| 5.2.5.2 | | | （1）植物标本是否提供植物整体蜡叶标本（包括花、果实、种子）及药用部位的蜡叶标本 | | □提供 | □未提供 | |  |
| （2）矿物标本是否能鲜明体现该矿物的特征，主要矿物突出，晶型特点明显等，并附地质等有关部门鉴定报告 | | □提供 | □未提供 | |  |
| 5.2.5.3标本是否贴标本名标签，标签文字清晰、可辨，内容包括学名、别名、拉丁名、采集人、鉴定人、采集地点、采集时间、鉴定依据等 | | | | | □是 | □否 | |  |
| 5.2.5.4标本包装是否符合标本制作技术规范要求 | | | | | □符合 | □不符合 | |  |
| **5.2.6生产工艺的研究资料、工艺验证资料及文献资料，辅料来源及质量标准** | | | | | | | | 备注 |
| 5.2.6.1项目申报资料 | | | （1）生产工艺的研究资料 | | □提供 | □未提供 | |  |
| （2）工艺验证资料 | | □提供 | □未提供 | |  |
| （3）辅料来源及质量标准 | | □提供 | □未提供 | |  |
| 5.2.6.2注射剂是否提供采用符合注射用要求的药用辅料，如需精制，应明确精制的方法、条件及合格标准 | | | | | □提供 | □未提供 | |  |
| 5.2.6.4是否提供所有辅料的来源、等级及质量标准复印件 | | | | | □提供 | □未提供 | |  |
| **5.2.7化学成分研究的试验资料及文献资料** | | | | | | | | 备注 |
| 5.2.7.1本项目申报资料应包括：化学成分研究的试验资料及文献资料 | | | | | □完整 | □不完整 | |  |
| 5.2.7.2中药注射剂应提供注射剂总固体中所含成份的系统化学研究资料及文献资料有效成份制成的注射剂，其单一成份的含量应不少于90%；多成份制成的注射剂，总固体中结构明确成份的含量应不少于80% | | | | | □符合 | □不符合 | |  |
| 5.2.7.3天然药物应提供化学成分及活性成分研究资料，包括所含大类成份的结构类型及主要成份的结构 | | | | | □提供 | □未提供 | |  |
| 5.2.7.4提供结构确证用样品的精制方法、纯度、批号，如使用法定的对照品，应说明对照品来源、纯度及批号 | | | | | □提供 | □未提供 | |  |
| **5.2.8质量研究工作的试验资料及文献资料** | | | | | | | | 备注 |
| 5.2.8.1本项目申报资料应包括：质量研究工作的试验资料及文献资料 | | | | | □完整 | □不完整 | |  |
| 5.2.8.2提供的质量研究应是否包含文献研究、定性定量分析方法研究、生物学质控方法的研究等 | | | | | □是 | □否 | |  |
| **5.2.9药品标准草案及起草说明，并提供药品标准物质及有关资料** | | | | | | | | 备注 |
| 5.2.9.1  本项目申报资料 | | | 药品标准草案 | | □提供 | □未提供 | |  |
| 起草说明 | | □提供 | □未提供 | |  |
| 药品标准物质 | | □提供 | □未提供 | |  |
| 5.2.9.2药品标准草案格式及方法学验证是否符合《中国药典》有关要求 | | | | | □符合 | □不符合 | |  |
| 5.2.9.3无法定标准的有效成分和有效部位，是否单独建立质量标准，并按照相应的注册分类提供研究资料 | | | | | □是 | □否 | |  |
| 5.2.9.4无法定标准的中药提取物是否建立可控的质量标准，并附于制剂质量标准之后 | | | | | □是 | □否 | |  |
| **5.2.10样品的检验报告书** | | | | | | | | 备注 |
| 5.2.10.1是否提供连续3批样品的检验报告书原件 | | | | | □提供 | □未提供 | |  |
| 5.2.10.2品名、规格、批号等信息是否与药品注册申请表、研制情况申报表一致 | | | | | □是 | □否 | |  |
| **5.2.11药物稳定性研究的试验资料及文献资料** | | | | | | | | 备注 |
| 5.2.11.1 | | | （1）稳定性试验用样品信息 | | □提供 | □未提供 | |  |
| （2）稳定性试验方案 | | □提供 | □未提供 | |  |
| （3）稳定性试验进程 | | □提供 | □未提供 | |  |
| （4）稳定性研究结果评价（含趋势分析） | | □提供 | □未提供 | |  |
| 5.2.11.2注射剂应进行配伍稳定性研究 | | | | | □提供  □不适用 | □未提供 | |  |
| 5.2.11.3多剂量制剂应进行使用中的稳定性研究 | | | | | □提供  □不适用 | □未提供 | |  |
| **5.2.12直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准** | | | | | | | | 备注 |
| 5.2.12.1是否提供直接接触药品的包装材料和容器的选择依据、质量标准及包材检验报告复印件 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.2.12.2制剂是否提供针对所选用包材进行的支持性研究 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.2.12.3含有有机溶剂的液体制剂或半固体制剂，是否提供迁移试验和吸附试验结果，考察包装材料中的成分渗出和吸附对产品质量的变化，以及可能引起的安全性问题 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.2.12.4是否提供研究资料说明制剂和附带溶剂或者给药装置的相容性 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| **5.3药理毒理研究资料** | | | | | | | | 备注 |
| 5.3.1药理毒理研究资料综述 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.3.2主要药效学试验资料及文献资料 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.3.3一般药理学的试验资料及文献资料 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.3.4急性毒性试验资料及文献资料 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.3.5长期毒性试验资料及文献资料 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.3.6过敏性（局部、全身和光敏毒性）、溶血性和局部（血管、皮肤、粘膜、肌肉等）刺激性等特殊安全性试验资料和文献资料 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.3.7遗传毒性试验资料及文献资料 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.3.8生殖毒性试验资料及文献资料 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.3.9致癌试验资料及文献资料 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| 5.3.10动物药代动力学试验资料及文献资料 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| **5.4临床试验资料** | | | | | | | | |
| **5.4.1临床试验资料综述** | | | | | | | | 备注 |
| （1）本部分内容包括主要研究内容总结（命名依据、立题目的与依据、临床试验计划与方案）、分析与评价 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| （2）新药申请临床试验前，注册申请人应与审评机构进行会议沟通。提出临床试验申请的，需提交会议沟通意见建议以及申报资料补充完善的情况说明。 | | | | | □提供  □不适用 | | □未提供 |  |
| **5.4.2临床试验计划与方案** | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| **5.4.3临床研究者手册** | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| **5.4.4知情同意书样稿、伦理委员会批准件** | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| **5.4.5临床试验报告**  （申请临床试验免报本项） | | | | | □提供  □不适用 | | □未提供 |  |
| 5.4.5.1临床试验报告封面是否符合要求 | | | | | □符合 | | □不符合 |  |
| 5.4.5.2已锁定的临床试验数据库光盘 | | | | | □提供 | | □未提供 |  |
| **申请材料真实性承诺** | | | | | | | | |
| 1、本申请遵守国家相关法律、法规和规章的规定。  2、本自查表及所提交的申报资料均真实、来源合法、译文准确。  3、所提交的申报资料与目录内容完全一致。  4、所提交的复印件与原件内容完全一致。  5、所提交的电子文件与打印文件内容完全一致。  6、保证按要求在总局药品审评中心网站及时上传相关电子资料。  7、如有虚假，申请人本单位愿意承担相应法律责任。 | | | | | | | | |
| 申请人 | | | | 申报单位负责人（签字）：  （盖章）  日期： | | | | |

中药新药研究各阶段药学研究技术

指导原则（试行）

一、概述

中药新药研究是一项涉及药学、药理毒理、临床等多学科研究的系统工程。药学研究主要包括处方药味及其质量、剂型、生产工艺、质量研究及质量标准、稳定性等研究内容。中药新药研究应在中医药理论指导下，根据中药特点、新药研发的一般规律及不同研究阶段的主要目的，开展针对性研究，落实药品全生命周期管理，促进中药传承与创新，保证药品安全、有效、质量可控。

本指导原则主要针对中药新药申请临床试验、Ⅲ期临床试验前、申请上市许可及上市后研究各阶段需要完成的药学主要研究内容提出基本要求，为中药新药研究提供参考。对于具体产品不必拘泥于本指导原则提出的分阶段要求，应根据产品特点，科学合理安排研究内容。

二、一般原则

（一）遵循中医药理论指导

中药新药药学研究应在中医药理论指导下，尊重传统经验和临床实践，鼓励采用现代科学技术进行研究创新。

（二）符合中药特点及研发规律

应根据中药的特点及新药研发的一般规律，充分认识中药的复杂性、新药研发的渐进性及不同阶段的主要研究目的，分阶段开展相应的研究工作，体现质量源于设计理念，注重研究的整体性和系统性，提高新药的研发质量和效率，促进中药传承和创新发展。

（三）践行全生命周期管理

中药新药药学研究应体现全生命周期管理，加强药材、饮片、中间体、制剂等全过程的质量控制研究，建立和完善符合中药特点的全过程质量控制体系，并随着对产品认知的提高和科学技术的不断进步，持续改进药品生产工艺、质量控制方法和手段，促进药品质量不断提升。

三、基本内容

（一）申请临床试验

应完成下列药学研究工作，为临床试验提供质量基本稳定的样品，满足临床试验的需求。研究内容包括固定处方药味和给药途径；明确药材基原及药用部位、饮片炮制方法、制备工艺；建立质量标准，基本完成安全性相关的质量控制研究，达到质量基本可控；保证临床试验用样品质量稳定。

1.处方药味及其质量

中药新药的处方药味（包括中药饮片、提取物等）应固定。明确药材的基原、药用部位、质量要求、饮片的炮制方法及质量标准等。关注药材的产地、采收期（包括采收年限和采收时间，下同）等。

为保证中药新药质量稳定，应关注所用药材的质量及其资源可持续利用，对野生药材应按照相关要求开展资源评估研究。对于确需使用珍稀濒危野生药材的，应符合相关法规要求，并重点考虑种植养殖的可行性。

2.剂型及制备工艺

在中医药理论指导下，结合人用经验、各药味所含化学成份的理化性质和药理作用等，开展中药新药制备工艺研究。

应进行剂型选择、工艺路线及主要工艺参数研究，明确剂型和制备工艺，说明其选择的合理性。明确前处理、提取、纯化、浓缩、干燥等方法及主要工艺参数，基本明确中间体（如浸膏等）的得率/得量等关键工艺指标。进行制剂处方设计及成型工艺研究，明确所用辅料、成型工艺及其主要工艺参数。

制备工艺应经中试放大研究确定，明确主要工艺参数。考虑商业规模生产设备的可行性和适应性。

非临床安全性试验用样品应采用中试及以上生产规模的样品。

3.质量研究及质量标准

对中药新药用药材/饮片、中间体、制剂及辅料开展质量控制研究，建立质量标准。应围绕药品的安全性、有效性开展质量研究，重点对影响安全性的质控项目进行研究，如毒性成份及其控制，建立质量控制方法。随着研究的不断深入，质量研究及质量标准应逐步完善。

4.稳定性研究

进行初步稳定性研究，选择适宜的直接接触药品的包装材料/容器，研究确定贮藏条件，保证临床试验用样品的质量稳定。

（二）Ⅲ期临床试验前

临床试验所用样品一般应采用生产规模制备的样品，生产应符合药品生产质量管理规范的要求。

1.处方药味及其质量

在前期固定药材基原及药用部位、饮片炮制方法等研究基础上，通过对处方中药材的产地、采收期及产地加工、生产方式（野生、种植养殖、其他方式）、贮藏方法和条件等对药材质量影响的系统研究（包括文献研究），完善并确定药材相关信息，保证药材质量稳定。并应对药材、饮片等的质量标准进行不断研究完善。对于确需使用珍稀濒危野生药材的，应开展种植养殖技术研究。

2.生产工艺

根据前期临床试验情况和研究结果，完成规模化生产研究，固定生产工艺并明确详细的工艺参数，确保Ⅲ期临床试验用样品质量稳定。在工艺路线及关键工艺参数不变的前提下，若需要对工艺参数、成型工艺、辅料、规格等进行变更的，应根据实际发生变更情况，参照相关技术指导原则开展研究工作，说明其合理性、必要性，必要时提出补充申请。

3.质量研究及质量标准

继续开展质量研究和质量标准完善工作，如增加专属性鉴别药味、多指标的含量测定等。根据产品具体情况开展安全性相关指标（如重金属及有害元素、农药残留、真菌毒素）的研究，视结果列入标准，以更好地控制产品质量。

4.稳定性研究

继续进行稳定性研究，保证确证性临床试验用样品的质量稳定。

（三）申请上市许可

应完成全部药学研究工作，明确生产工艺及关键工艺参数的合理范围，建立基本完善的质量控制方法，保证上市后药品与确证性临床试验用样品质量一致。

1.处方药味及其质量

根据非临床安全性试验用样品、临床试验用样品所用药材/饮片情况，结合药材/饮片相关研究结果，固定药材基原、药用部位、产地、采收期、加工方法及饮片炮制工艺参数等。结合临床试验情况及制剂需要，完善药材、饮片等质量标准。

为保证药材质量及资源可持续利用，应按照相关要求完成药材资源评估；对于使用的珍稀濒危野生药材，应满足上市后生产的需要。

2.生产工艺

根据确证性临床试验用样品的制备工艺，建立生产过程的控制指标，完成商业规模的生产工艺验证，确定申请上市的生产工艺及工艺参数，确定中间体（如浸膏等）的得率/得量范围等，更好地控制产品质量的一致性。生产工艺应稳定可行，生产条件应符合药品生产质量管理规范的要求。所用辅料应符合关联审评审批相关要求。

3.质量研究及质量标准

应加强药材/饮片、中间体、制剂及辅料、直接接触药品的包装材料/容器的质量研究，关注生产过程的质量变化，构建完善的质量标准体系，实现药品全过程质量控制。

制剂质量标准的制定应根据确证性临床试验用样品的检测结果，反映临床试验用样品的质量状况，含量测定等检测指标应制定合理的范围，确保制剂质量稳定。根据产品特点，探索建立指纹或特征图谱、生物活性检测等项目。

4.稳定性研究

根据生产规模样品的稳定性考察结果，确定有效期及贮藏条件。

明确直接接触样品的包装材料/容器及其质量控制要求。所用直接接触样品的包装材料/容器应符合关联审评审批相关要求。

（四）上市后研究

继续加强质量控制研究，对野生药材开展规模化种植养殖研究，建立药材种植养殖基地，保障药材质量稳定和资源可持续利用。随着科学技术的进步、生产设备的更新以及对产品认识的不断深入等，开展相关研究；结合生产实际和临床使用情况，不断积累相关数据，关注药品有效性、安全性及质量可控性，建立完善全过程质量控制体系，推动药品质量不断提升。

四、参考文献

1.《中华人民共和国药品管理法》，2019年．

2.国家市场监督管理总局.《药品注册管理办法》，2020年.

3.《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》，2019年.

4.国家药品监督管理局药品审评中心.《中药新药用药材质量控制研究技术指导原则（试行）》，2020年.

5.国家药品监督管理局药品审评中心.《中药新药质量标准研究技术指导原则（试行）》，2020年.

6.国家药品监督管理局药品审评中心.《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则（试行）》，2020年.

7.国家食品药品监督管理局.《中药、天然药物提取纯化研究技术指导原则》，2005年.

8.国家食品药品监督管理局.《中药、天然药物制剂研究技术指导原则》，2005年.

中药新药临床研究一般原则

一、概述

依据《药品注册管理办法》，为体现中医药特色，遵循中医药研究规律，继承传统，鼓励创新，进一步提高中药新药临床试验的水平和质量，推动中药新药的研究与发展，特制定本指导原则。

本指导原则是为中药新药临床试验的设计、实施和评价提供一般性方法学指导。

本指导原则是在2002年《中药新药临床研究指导原则（试行）》的基础上，基于中药新药临床试验现状，结合近年来中医药学、现代医学、临床流行病学、医学统计学等的新进展，参考国内外相关指导原则而制定。

本指导原则强调中药新药的临床试验需符合伦理学原则，充分保护受试者的安全；强调中药新药临床试验是以研究药物的临床价值为目标；强调在启动临床试验时，根据药物的潜在临床作用制定整体临床试验计划的重要性；强调临床试验过程应具有逻辑性，应重视早期探索性研究，不同阶段的各项临床试验应具有明确、具体的试验目的；强调临床试验过程中应重视获取的阶段性研究数据，不断地进行风险/受益评估，及时调整下一步研究计划，以降低研发风险。

本指导原则强调客观地评价中药新药的临床疗效及其特点，确证性临床试验有效性应以临床结局指标或公认的替代指标进行评价。强调重视中药新药的安全性研究，修订了心、肝、肾重要脏器安全性评价的具体要求，对于长期治疗不危及生命疾病的药物需延长疗程进行安全性研究。明确了中药新药开展风险/受益评估的要求、风险/受益评估的原则以及临床价值在风险/受益评估中的重要性。

本指导原则强调临床试验设计与实施过程中的质量控制，列出了需要关注的影响临床试验质量的常见因素，提出了中药新药临床试验用安慰剂研制的要求。

需要说明的是，本指导原则旨在提供一般性方法学指导，不排斥其他科学方法的合理应用。申请人如果能够以充分的证据说明本指导原则以外的方法具备科学性和合理性，同样可以获得认可。申请人还应关注疾病诊断、治疗方法的不断进步，药品注册相关法规的修订完善，在临床试验设计与实施过程中作出相应的调整。

二、伦理学及受试者的保护

尊重、保护受试者的权益、安全和健康是临床试验伦理学的基本原则。

中药新药临床试验的设计与实施应符合《赫尔辛基宣言》等国际公认的伦理原则，同时要符合我国药品注册相关法规、《药物临床试验质量管理规范》和《药物临床试验伦理审查工作指导原则》等相关伦理要求。

鉴于中医药的特点，中药新药临床试验伦理尚需要关注如下问题：药物组方与主治中医证候的方证相应问题；当中药与化学药物联合应用时，药物间相互作用所可能产生的安全性问题；有毒药材或长期临床使用的安全性问题等。

三、中药新药临床试验的特点

中药新药的研制是基于中医药理论和临床实践，中医证候的观察和疗效评价是中药新药临床试验的重要内容之一。中医证候既是目标适应症的纳入标准，同时也是疗效评价的指标。

中医证候的疗效评价方法应具有科学性，所获得的临床受益应具有公认的临床价值。

主治为病证结合的中药新药临床试验，主要疗效指标应选择临床结局指标或公认的替代指标。主要疗效指标如为改善症状、体征或疾病状态，提高患者生存质量，其临床价值应是公认的，并且应对疾病的临床转归无不利的影响。

中药新药临床试验需充分关注证候转化对药物有效性、安全性评价的影响。

中药复方制剂需注意方证相应，并针对预先拟定的中医证候进行评价。中药有效成份、有效部位制剂等需进行中医证候探索性研究，为Ⅲ期中医证候的确证性研究提供依据。

四、中药新药临床试验计划的制定及研发风险的控制

以注册为目的的新药临床试验应当是一个有逻辑、有步骤的过程，在这一过程中，早期小规模临床试验结果，为后续更大规模的、目的性更强的临床试验提供重要信息，用以进一步判断药物的临床价值和安全性风险。为了更好地降低药物研发风险，申请人在研发早期需根据药物的特点、立题依据及非临床研究的结果，拟定目标适应症的疾病发生发展演变规律，确定药物的临床定位、预期的临床价值和使用方法等，据此制定适宜的临床试验计划。申请人还应该意识到，药物无效或存在安全性问题，未必在临床前的研究阶段即显现出来。因此，即使进入临床试验阶段的药物能否成为上市的新药仍有待科学的临床研究与评价。

药物临床试验计划通常包括不同阶段及试验目的的临床试验方案，在每个阶段均需进行研发风险评估，包括临床定位是否准确、临床试验设计是否科学可行、临床试验质量控制是否良好等，并对计划适时作出调整，以规避药物研发风险。

（一）药物的临床定位

临床定位是指中药新药在拟定目标适应症中预期的治疗作用，该作用应具有公认的临床价值。客观、恰当的临床定位可以降低药物的研发风险。

确定药物的临床定位需考虑：适应症疾病发生发展演变规律；适应症疾病现阶段医学进展，所能达到的治疗水平，中医药目前在目标适应症治疗中的作用和地位及药物潜在的临床价值；需明确是治疗用药还是预防用药，是影响疾病进程还是改善症状，是联合现有治疗方法还是单独使用等。

（二）临床试验设计方法的科学性

在中药新药确证性临床试验设计中，主要疗效指标必须明确，如果主要疗效指标不明确或者试验结束后才确定或更换主要疗效指标都会带来有效性评价的问题。主要疗效指标如采用替代指标，应预先设定，且应被广泛认可。

在进行等效性或非劣效性试验时，非劣效或等效“界值”的确定应有充分的依据，如果依据不足，将可能无法证明药物的有效性。

对临床需要长期或反复使用的药物，应有足够的样本量及药物的暴露时间和暴露剂量，以充分观察药物的安全性。

（三）早期探索性临床试验

加强早期探索性临床试验的研究，将有助于及时评估临床定位是否恰当、临床受益大小、给药剂量和疗程的合理性、预期或非预期不良反应严重程度和发生率等方面是否存在问题，以降低后期研发风险。

（四）临床试验质量控制

临床试验设计与实施过程应考虑到临床试验质量控制不佳所带来的研发风险。诸如临床试验预先未设计导入期，对关键实验室检查指标未预先建立一致性检测要求；未按随机要求入组，未按规定使用合并用药，研究者对疗效观测指标测量方法的培训欠缺等，均将影响临床试验质量，导致临床试验结果不能支持其有效性、安全性评价。

五、风险/受益评估

风险/受益评估，一般是指受试者使用受试药物以后所能获得的治疗方面的受益与所承担的风险之间平衡的把握，应该充分考虑临床价值在风险/受益评估中的重要性，以评价其是否具有上市价值。

受益主要体现在所治疗疾病的病情程度的改善，疾病持续时间的缩短，生命维持时间的延长和生存质量的提高等方面。风险主要包括不良反应的类型、严重程度、持续时间及发生频率等。

（一）开展风险/受益评估的要求

1．完整的数据库

临床试验的安全性数据库越大、越全面，发现严重不良事件/不良反应的可能性就越大。风险/受益评估至少应具备一个科学的、大小合理的、完整的、可供评价的安全性数据库。安全性数据库的合理大小取决于诸多因素，如中药新药的创新程度、现有

治疗药物的情况及与其相比的安全性，治疗的目标适应症人群受益程度、疗程长短等。

2．合理的对照

合理的对照能够获取比较性的疗效和安全性数据，有助于分析药物疗效和不良反应是药物所致还是由于其他因素所致。

采用安慰剂对照不仅可以了解药物的“绝对”疗效，便于清晰地评价安全性（区分药物本身所致不良反应以及来自潜在疾病或并发疾病的不良反应等），还可以检测试验本身的灵敏度。

采用阳性药物对照有助于获得伦理学的批准，可获得中药新药与已上市公认有效药物的“相对”有效性和安全性。

采用安慰剂和阳性药物对照的三臂试验设计具备许多优点，不仅可以获得药物的“绝对”疗效以及试验检测灵敏度的内部证据，还可以同时进行与阳性药物疗效等方面的对比研究。

在符合伦理学的前提下，应有安慰剂对照的临床试验数据，以进行风险/受益评估。采用三臂试验设计的临床试验数据，则有助于判断临床价值，以获得更好的支持上市的证据。

3．足够的随访

应对所有的受试者访视到试验结束，必要时甚至随访到试验结束之后。特别是在需要长期治疗的研究中，足够长时间的随访对确定其安全性非常关键。随访应包括脱落病例及因达到了观测的主要结局而提前完成研究的受试者。随访的持续时间需要根据药物的具体情况而定。

4．查实退出研究的原因

不论是研究者决定的退出还是受试者决定的退出，都应查明退出的原因，尤其关注是否因为存在安全性问题。应对因安全性问题而退出者持续随访到不良事件完全消除或稳定（医学上认为可以停止观察）为止，并在研究病历和病例报告表中记录随访数据。对研究过程中受试者出现异常的实验室数值，即使尚未达到规定的不良事件的程度，也应当全面收集相关信息，并加以记录和必要的随访。应当要求退出研究的受试者继续提供有关信息，以判断是否为严重或显著安全性问题，否则将影响对药物安全性的科学评价。

（二）风险/受益评估重点

针对所完成临床试验的有效性、安全性数据，需整体评价是否具备风险/受益评估的条件，在此基础上方可进行风险/受益评估。临床试验总结报告中应提供风险/受益评估的分析与结论。

1．风险评估重点

对各期临床试验过程中出现的全部的不良事件和严重不良事件等进行合理的因果判断，以不良反应类型、发生率和严重程度等来评价药物的安全性风险。还需要关注安全性数据是否完整充分、有无遗漏；发生的风险是否与对照组进行合理的比较，是否包括少见的、非预期的、严重的及剂量相关的不良反应，有无存在同类药物的安全性问题等。

2．受益评估重点

对各期临床试验的全部有效性结果进行合理分析，各期临床试验有效性结果应为具有逻辑的证据链。应以公认的临床结局指标或替代指标的结果来评价药物带来的受益。评价内容包括试验的纳入人群是否代表方案中的目标适应症人群，是否有合理的对照，主要疗效指标是否恰当，统计分析方法是否正确，研究结论是否确切，主要疗效指标与次要疗效指标的有效性结果之间的一致性等。

（三）风险/受益评估原则

针对不同的疾病、同种疾病不同的严重程度，对于治疗所期望的疗效以及可以承受的风险是不同的。

应该区分药物针对疾病某一方面的有效性和患者的受益这两个概念，两者既有关联又有区别。患者的受益需要以有效性作为基础，但对疾病某一方面有效的药物未必使该疾病患者受益。受益评估更看重的是临床结局指标或公认的替代指标的结果所体现的临床价值。

对于安全性的可接受性，会因受益大小、疾病类型和严重程度的不同而变化，其风险/受益的平衡点是不同的。

在药物的风险/受益评估中，通常不能仅仅局限于所研发药物的安全性和有效性，还应该兼顾与现有的治疗药物、治疗水平进行必要的比较，依据其受益所体现的临床价值的大小，其风险是否可以接受，以综合评估是否受益大于风险，具备上市价值。

相对于疾病对人体的危害及现有治疗方法及水平，药物的疗效与对照药物相比体现出优势或特色并能够使患者受益且具有临床价值，如果药物的不良反应可接受，则具有上市价值；如果药物的不良反应比较大，则需要结合适应症特点、适应人群的特点、疾病本身对人体的危害及其现有治疗药物和治疗方法、不良反应是否可控、可防等因素，综合评估其是否具有上市价值。

药物的疗效与对照药物相比未体现出优势或特色，或虽体现出优势或特色，但相对于现有治疗方法及水平，患者受益的临床价值不大，如果药物的不良反应比较大，则不具有上市价值；如果药物的不良反应可接受，申请人应充分评估其是否具有上市价值，否则应考虑继续研发的必要性。

药物风险/受益评估是一个动态的过程。申请人应该通过不断的研究，在不同阶段的临床试验结束时都进行风险/受益的评估，以及时评估药物风险的性质和与受益关联的风险程度。在受益的基础上通过风险控制计划，尽量减少风险，努力达到受益最大化。

药物获准上市后，还需通过Ⅳ期临床试验等进行上市后再评价，以考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应，尤其发现罕见的、非预期的、特殊的、严重的、长期使用时出现的不良反应。当收集到更多的有效性、安全性数据时，需要对风险/受益重新作出评估，如果风险大于受益，即使药物已经上市也应撤市。

六、中药新药Ⅰ期人体耐受性试验设计

I期临床试验是对药物进行初步的临床药理学及人体安全性评价试验，包括人体耐受性试验和人体药代动力学等研究。

人体耐受性试验是观察人体对于药物的耐受程度，其目的是为Ⅱ期临床试验确定合适的剂量，为用药间隔和疗程等提供依据。中药新药的人体药代动力学研究应参照化学药品关于药代动力学的技术要求，本指导原则中不再涉及相关内容。

（一）I期人体耐受性试验设计要点

I期人体耐受性试验首先要进行单次给药耐受性试验，针对药物的用药剂量进行探索研究，在此基础上确定是否进行连续给药耐受性试验。

1.单次给药耐受性试验

（1）受试者

一般选择健康志愿者，年龄：18岁～50岁，同批受试者年龄相差不宜超过10岁。男女数量最好相等。女性受试者应排除

月经期、妊娠期、哺乳期。体格检查包括体重、身高符合标准范围，无阳性体征发现，如心、肺听诊及血压正常，胸、腹部叩、触诊无异常发现，无明显的皮下淋巴结肿大等。实验室检查项目包括：血、尿、大便常规。除本指导原则要求的必须观察的实验室检查项目外，还应进行尽量全面的血液生化学检查、凝血相关指标、传染性疾病筛查以及胸片、B超、心电图（ECG）等检查。上述检查结果均应在正常范围内。

妇产科药物的Ⅰ期临床试验应选择月经规律的近期无生育需求的女性作为受试者。除非是儿科方面的特殊需要，儿童不作为受试者。毒性较大或耐受性在正常人与患者间差异较大的药物，可以选择心、肝、肾、血液功能基本正常的轻型患者为受试者。

制定排除标准时应考虑：近期参加过其他临床试验；近期曾应用各种药物者（包括中药）；3个月内用过已知对某脏器有损害的药物或目前正在使用药物者；3个月内有献血史；有药物过敏史或过敏性体质者；有心、肝、肾等病史者；与受试药物作用有关病史者；有其他影响药物吸收、分布、代谢和排泄等因素者。

（2）试验设计

I期临床试验可以是开放、基线对照的。为避免干扰，鼓励采用随机化和盲法等设计，以排除受试者之间的主观症状的

相互影响和研究者判断症状时的主观因素影响，以及实验室检查指标波动的影响，以提高观察结果的可靠性。

有时为了判明临床试验中出现的某些不良反应确是由于药物所引起，而不是受试者的心理作用或其他非药物性因素(如环境或生理性波动等)所致，可设置安慰剂对照以助于说明问题。

（3）试验例数

I期临床试验单次给药耐受性试验例数的确定需根据药物的特点、药理毒理研究结果所提示预计的安全性范围、预期活性、拟定的目标适应症情况等确定。从初试起始剂量到最大变量之间设若干组。各个试验组剂量由小到大逐组进行，一般先由低剂量开始，每剂量2～3人，接近治疗量后，每组6～8人。在低剂量组，病例数可以适当减少，随着剂量的增加，则受试者数量逐渐递增，递增的目的是便于尽快发现不良反应。如果药物的活性较强或毒性较大时，剂量递增梯度应缩小，可多设几个组，并增加试验例数。

（4）给药途径

根据药物的立题依据确定给药途径。口服给药者，一般应在禁食12小时后空腹服药。

（5）观察指标

观察指标要全面，除必须进行的临床症状、生命体征观察及实验室检查外，还应该根据药物既往人用经验所提示的毒性、非临床安全性研究所明确或提示的毒性靶器官、同类药物的毒性靶器官等增加一些特殊观察指标，以及增加临床前所提示的预期的药理作用的指标。

①常规检查指标：临床症状，体征，实验室检查（范围包括心血管、呼吸、消化、泌尿、内分泌、血液系统等）。外用制剂局部用药物应注重观察局部刺激症状，注射剂还应重点观察过敏反应等。用药前后均应作详细记录。

②特殊检查指标：指为观察药物可能存在的不良反应而做的检查。应针对非临床安全性研究结果设计相应的安全性观察指标。

③预期药理作用指标：如心血管药物，应详细观察对血压等的影响；妇科调经药物，需观察对妇女月经周期相关指标的影响等。

（6）观察时点

应根据具体药物特点和给药方法的不同来确定。在试验前1周内或尽可能在短时间内完成全部检查指标，给药后应密切观察受试者的一般情况、呼吸、心率、血压、体温及ECG等，观察时点应根据具体药物特点来确定。

一般给药后24小时、72小时观察全部指标，个别药物可观察2～5天。出现不良反应者应追踪随访，直到恢复正常。

注射剂从给药开始即需密切观察受试者可能出现的不良反应，并增加相关安全性指标的检测时点。

（7）试验终止指标

耐受性试验不仅要找出不出现不良反应的剂量，还应了解出现轻度不良反应的剂量及其性质。根据适应症的不同，应预先规定出现何种程度的不良反应时作为试验终止指标。通常以受试者出现半数轻度不良反应为试验终止指标，对于抗肿瘤药物等可规定出现较严重的毒性反应作为试验终止指标。

在剂量递增过程中如出现了不良反应，虽未达到设计的最大剂量，亦应终止试验。在达到最大剂量仍无不良反应时，试验即可结束。

（8）剂量设计

根据药理毒理研究结果首先设计“起始剂量”及“最大剂量”。剂量确定应当慎重，以保证受试者安全为原则。

起始剂量设计，下述四种方法可供参考。

①Blachwell法：最敏感动物药物单次给药毒性的LD50的1/600或最小有效剂量的1/60以下。

②改良Blachwell法（考虑安全性）：两种动物药物单次给药毒性LD50的1/600及两种动物药物重复给药毒性的有毒剂量的1/60以下，本法考虑了非临床研究4种试验(包括药物单次给药毒性和药物重复给药毒性)的安全因素，较为妥善，是目前常用的方案。

③Dollry法（考虑有效性）：最敏感动物最小有效剂量的1/50～1/100或同类药物临床治疗剂量的1/10以下。

④改良Fibonacci法（起始剂量较大，用于抗肿瘤药物）：小鼠药物单次给药毒性LD10的1/100或大动物最低毒性剂量的1/40～1/30为起始剂量。本方法简单易行，曾较多用。但只凭一二种动物进行估算，LD10及最低毒性剂量变动幅度较大。

由于药物的不同，选择起始剂量的方法也不一样，没有固定模式，应视具体情况而定。对那些有明显药理活性的中药新药，起始剂量还应更小。中药注射剂过敏反应有时在极低剂量即可出现，切不可机械地按动物的剂量折算为人用剂量。

最大剂量的估算，可参考临床应用该类药物单次最大剂量设定。下述二种方法亦可供参考：①动物在药物重复给药毒性研究中引起中毒症状或脏器出现可逆性变化的剂量的1/10。②动物在药物重复给药毒性研究中最大耐受量的1/5～1/2。

如试验达到最大剂量受试者仍无不良反应时，试验即可结束。剂量递增到出现终止指标或其他较严重的不良反应时，虽未达到最大剂量，也应终止试验。

（9）剂量梯度

在“起始剂量”及“最大剂量”的范围内，按递增比例分若干个剂量级别，剂量级别的多少需视药物的安全范围大小，根据需要而定，一般不少于5个剂量组。先由低剂量开始，每剂量2～3人；接近治疗量后，每组6～8人；在达到最大剂量仍无不良反应时，一般即可终止试验，并以此为最大耐受量。耐受性试验时，每名受试者只能接受一个剂量的试验，不得对同一受试者进行剂量递增与累积耐受性试验，以确保受试者安全。每个剂量需要一组受试者，要在一个剂量组试验结束后才能进行下一个剂量组的试验。

通常低剂量试验如果安全性可靠，再进行下一个剂量的试验，依此类推。高风险品种（如中药注射剂），建议对起始剂量组受试者逐例进行试验。

2.连续给药耐受性试验

连续给药耐受性试验是在单次给药的基础上，根据药物临床使用的疗程，以剂量递增的方式分不同的组别连续给药，以对药物进行更进一步的耐受性和安全性评价。

连续给药的研究方法与单次给药基本相同，但需注意如下问题：

（1）受试者的选择：由于连续给药的疗程较单次给药长，因此药物本身对受试者健康的影响更复杂，如果药物对生育、免疫功能等方面有影响的话，可考虑以相关疾病轻型患者为主。

（2）剂量设计：连续给药耐受性试验通常至少应进行2个剂量组，每组6～8人。给药剂量为单次给药耐受性试验未出现不良反应的最大剂量（称为“最大耐受量”）下降1个剂量进行连续给药耐受性试验。如试验中出现明显的不良反应，则再下降1个剂量进行另一组试验；如试验中未见明显的不良反应，即上升一个剂量（即用最大耐受量）进行耐受性试验。

（3）疗程：当药物所拟定适应症预计临床治疗需要长期给药时（如连续治疗6个月或以上，或者间断治疗的累计时间大于6个月），除非受药物的毒性或药理作用所禁忌，连续给药耐受性试验建议不少于4周。

（二）不良事件/不良反应的观察与判断

必须确保受试者的安全，在试验期间必须对所有不良事件进行监测并详细加以记录，同时为发生任何不良事件/不良反应的受试者提供有效的医疗处理。对不良事件的判断不仅要回答是否与药物有关，还要考虑是否与剂量相关。

鉴于中药有性味、归经的特殊性，Ⅰ期临床试验也可研究与中药药性相关的不良反应。

（三）Ⅰ期耐受性试验的总结要点

由负责Ⅰ期耐受性试验的主要研究者作出总结。总结内容主要包括：未发生不良反应的剂量；发生不良反应的剂量；不良反应的表现，发生时间，持续时间，有无前期征兆等。如发现个别受试者出现的严重不良事件/重要不良事件确属药物所致，应及时进行剂量相关性分析。对不良反应的转归应注意观察是渐次加重还是自行缓解。对不良反应分析应详细列表。

需明确I期临床试验的安全剂量，结合人体药代动力学试验结果（如有），推荐Ⅱ期临床试验的剂量、给药方案、安全性指标等。在推荐Ⅱ期临床试验的剂量时也应考虑不良反应的危害程度。不良反应危害较轻、易耐受、不需处理、不影响日常活动者，可推荐较大剂量。不良反应的危害性大的药物，尽管用药剂量在耐受量以下，考虑到个体差异，一旦发生，后果严重，则应推荐较小剂量。

（四）Ⅰ期耐受性试验中应注意的问题

1．如I期耐受性试验的“最大剂量”设计过低，未达到药物实际的最大耐受量，将导致得出的Ⅱ期临床试验推荐剂量偏低，可能直接影响Ⅱ期临床试验药物的有效性。

2．耐受性试验由于受试者例数较少，因此对受试者在受试过程中出现的变化，逐例进行专业分析显得十分重要。有些检测数据变化虽在正常参考值范围内，也应从专业上仔细判断是否有临床意义。

3．应该充分认识到实验动物与人之间的种属差异，以及毒理研究所提供的安全剂量与人体试验存在差距的可能性，对安全性指标的设计要全面并科学评价。

4．由于某些受试者受到试验环境及知情同意书等的暗示影响，可能会出现头昏、乏力或胃肠反应等症状，如果采用随机、

盲法、安慰剂对照等设计，会有利于排除上述干扰，对耐受性试验结果作出正确判断。

5．I期耐受性试验如果是以患者为受试者，在不增加受试者痛苦的前提下，可同时进行一些无创伤性检查以观察药效。

七、中药新药临床试验设计的一般考虑

如果I期临床试验结果支持后续的临床试验，则应根据临床试验计划，分阶段通过多个不同目的的临床试验逐步探索和确证药物的有效性和安全性。本章节重点阐述设计一项临床试验方案时应考虑的主要内容，包括临床试验目的、目标适应症人群、试验设计方法，有效性和安全性评价指标等。

（一）试验目的

确定一项中药新药的临床试验目的，需依据临床试验计划整体考虑，明确该项临床试验是探索性试验或确证性试验，应充分评估既往药理毒理研究或临床试验所提供的数据，明确拟开展临床试验需回答的问题，并注意各项临床试验之间合理有序地衔接。

试验目的是设计和制定临床试验方案的前提。

1．确立试验目的的原则

一项临床试验设计一般确定一个主要目的，根据需要有时可以有次要试验目的。需要根据试验目的明确主要疗效指标、次要疗效指标及安全性指标等。

2．确定试验目的的依据

（1）处方组成与拟定的功能主治，既往临床应用及研究基础。

（2）药理、毒理研究结果。

（3）前期的临床试验结果。

（4）药品监督管理部门的相关要求。

3．试验目的的表述

试验目的的表述应清晰明确，主要围绕受试者、设计方法、探索性临床试验/确证性临床试验，有效性和安全性指标等表述，注意突出主要试验目的。如针对一个中药复方制剂，适应症拟定为2型糖尿病（气阴两虚证），试验目的表述为“以糖化血红蛋白复常率为主要疗效指标，采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验设计，评价受试药物用于治疗2型糖尿病（气阴两虚证）有效性和安全性的确证性临床试验”。

（二）临床试验设计方法

1．临床试验设计的基本原则

临床试验设计时必须遵循对照、随机和重复的原则，这些原则是减少临床试验偏倚的基本保障。

（1）对照

为了评价一个药物的疗效和安全性，必须设立可供比较的对照。常用的对照有安慰剂对照、阳性药对照、剂量对照等。

（2）随机

随机是指参加临床试验的每一个受试者都有相同机会进入试验组和对照组。随机化有利于避免选择性偏倚，使得受试者进入试验组或对照组是随机的，从而保证各种影响疗效评价和安全性评价的因素（已知或未知）在不同组别中分布均衡，保证了不同组别间的受试者的可比性。

（3）重复

重复是指在相同试验条件下独立重复试验的次数，在临床试验中指各组受试者的数量。足够多的重复可以增加试验的可靠性，从而正确地反映药物的疗效和安全性。样本量的计算方法可参照本原则中“样本量”的有关要求和相关生物统计学指导原则。

2．临床试验设计的基本方法

（1）随机化

随机化方法通常分为三类：完全随机化、限制性随机化和适应性随机化。通常用计算机编程来产生随机分组方案。随机分组方案需有重现性。

①完全随机化：除了对受试者数量以及各试验组之间受试者的分配比例有限制外，对随机化序列的产生不加任何限制。

②限制性随机化：主要包括分层、区组随机，是临床试验中最常用的方法。分层因素应根据试验目的和影响试验结果的因素来确定，如试验中心、疾病亚型等都可作为分层因素考虑。分层对于组间均衡性是有帮助的，但受试者数过少时，层数不宜过多，否则将给试验实施和统计带来困难。区组（即分段）随机是按区组随机地纳入受试者，同一区组内的受试者由于接受治疗的时间相近，当药物的疗效与季节或时间趋势有关时，有助于增加各组的可比性。当样本大小、分层因素及区组长度确定后，由生物统计学专业人员在计算机上使用统计软件产生随机数字表，并据此得到分组方案。

③协变量适应性随机化：也称为动态随机化，是依据影响临床治疗效果的预后因子（协变量）当前在各组的分布情况，调整分组概率，以控制协变量在各组的平衡。

无论应用何种随机化方法，均应重视随机隐藏，没有随机隐藏的随机实施过程不是真正的随机化。

（2）盲法

盲法是为了控制试验过程中的各种偏倚，包括评价偏倚、统计分析时的解释偏倚等。临床试验根据设盲的程度分为开放（非盲）、单盲、双盲。双盲试验需要试验中所采用的处理方法在用药前或用药时都无法从感官上识别出来，且在整个试验过程中都保持盲态。

如果基于伦理学和可行性的考虑，不适宜采用双盲，则应考虑单盲试验或开放试验。此类试验需要注意避免由于临床试验参与人员可能知道受试者的随机化分组情况，而影响进入试验的受试者分组。同时，在此类试验中由于受试者知晓所接受的治疗，他们可能从心理上对治疗作出相应的反应，对试验结果产生偏倚。即使是疗效观测指标属于客观的指标，如生存率、病死率等，对于研究者而言，如果知晓受试者的治疗措施，则对于受试者死因的确定，以及死因的诊断等都有可能引起偏倚。所以，采用单盲或开放试验均应制订相应的控制偏倚的措施，使已知的偏倚达到最小。

另外，当受试药物和对照药物的剂型、用法用量不同时，则采用模拟技术，如双盲双模拟技术，即为受试药物与对照药物各准备一种安慰剂，以达到试验组与对照组在用药的外观与给药方法上的一致。

应在试验方案中说明采用不同设盲方法的理由，以及通过其他方法使偏倚达到最小的措施。

盲法试验需要保留盲法操作过程文件的记录，并在临床试验总结报告中说明，以附件作为药品注册申请文件提交。

（3）多中心临床试验

多中心临床试验是指由一个主要研究者总负责，多个临床试验机构合作，按同一临床试验方案同时进行的临床试验。多中心试验可以在较短时间内招募试验所需的受试者，且受试者范围广，用药的临床条件广泛，试验的结果对将来的应用更具代表性。

多中心临床试验要求不同中心的研究者采用相同的试验方法，所以试验过程要有严格的质量控制。

3．临床试验设计的基本类型

在临床试验设计方案中，统计设计类型的选择是至关重要的，因为它决定了样本量的估计、研究过程及其质量控制。因此，应根据试验目的和试验条件的不同，选择不同统计设计方法。

（1）平行组设计

平行组设计是指将受试者随机地分配到试验的各组，同时进行临床试验。平行对照不一定只有试验组和对照组两个组别，可为受试药物设置多个对照组，受试药物也可按若干剂量分组。对照组的选择应符合设计方案的要求。本设计的优点是有利于贯彻随机化的原则，避免非处理因素的影响，增强试验组和对照组的可比性，控制试验误差和偏性。

（2）交叉设计

交叉设计是一种特殊的自身对照设计，将每个受试者随机地在两个或多个不同试验阶段接受指定的处理（受试药物和对照药物）。这种设计有利于控制个体间的差异，减少受试者人数。最简单的交叉设计是2×2形式（AB/BA）。每个受试者需经历如下几个试验过程，即筛选期、第一试验阶段、洗脱期、第二试验阶段。在两个试验阶段分别观察两种药物的疗效和安全性。交叉设计资料分析时易于混杂延滞效应（前一个试验阶段处理效应对后一阶段试验的影响）。由于2×2交叉设计不能检测延滞效应，使用该设计需说明如何消除延滞效应，或可采用重复交叉设计，例如ABBA/BAAB设计。每个试验阶段后需安排足够长的洗脱期（5至7个药物消除半衰期），以消除前一阶段的延滞效应对后一阶段试验的影响。交叉设计要求每个阶段的病情经恰当的洗脱后具有可比性，多用于控制病情的药物的临床试验，对于进行性疾病或有望治愈的疾病不能使用交叉设计。

（3）析因设计

析因设计是将试验中涉及的各因素的所有水平进行完全交叉而形成份组的试验设计，用于检验各因素间是否存在交互作用，或通过比较找出最佳组合，或比较各因素不同水平的效应大小。析因设计缺点在于当因素过多或因素的水平数过多时，分组较多，因此所需要的样本量太多。所以，进行析因设计一般要求处理因素最好在4个以内,各因素包括的水平数也不宜划分得过多。

（4）成组序贯设计

成组序贯设计是将整个临床试验分成几批，逐批序贯进行，每一批受试者试验结束后，及时对主要变量（包括有效性和安全性）进行分析，一旦可以得出结论（无效结论或有效结论）即停止试验。每一批受试者中试验组与对照组的例数相等或比例相同，且不宜太少，批次以不大于5为宜，以减少多次揭盲带来的α消耗。统计学方法必须事先说明关于处理结果和病例所指定的处理（如破盲）信息的可获得性。该设计的优势在于当受试药物

的疗效明显优于对照药物或安全性风险明显高于对照药物时，可以较早终止临床试验，缩短试验时间，减少受试者的数量和风险暴露的时间。受试者以序贯的方式分批入组，对临床观察结果定期进行评估，盲底要求一次产生，分批揭盲和分析。成组序贯设计是一种方便的进行期中分析的方法。尽管成组序贯设计不是唯一的可用于期中分析的方法，但它应用得最广泛。成组序贯的实施要求由申请人设立一个独立的数据安全监查委员会，定期对研究进展、安全性数据和有效性终点进行评估，向申请人建议是否继续或停止试验。

（5）加载设计

加载设计是联合治疗设计的一种方法，当所研究的疾病已经有一种标准治疗并且被证实能够降低该病的病死率、复发率等时，基于伦理学原则，临床试验时一般不宜中断原来的标准治疗，只能继续保持。如果使用安慰剂的盲法对照设计，则所有受试者在接受这种标准治疗的基础上，随机给予受试药物和安慰剂治疗。

由于加载设计通常是在现有临床标准治疗基础上加上受试药物或安慰剂，得到的疗效是多种施加因素的结果，必然给受试药物的疗效确认带来困难。一般在临床试验中仅采用安慰剂对照难以实施，或仅以标准治疗作阳性对照难以评价，为了保护受试者，客观评价药物的真实效应时可考虑加载设计。如果联合用药方能体现中药新药的临床价值，也可以采用加载试验设计。

在采用加载设计时，所选择的标准治疗应被公认，疗效指标要明确和恰当，应能反映出所加载药物的作用。受试者选择应有可比性，一般筛选出既往使用标准治疗已经取得最大疗效，但未达到治疗目标，同时病情保持稳定的目标适应症人群作为受试者。

在采用加载设计时，应注意标准治疗的标准化和一致性，其中包括规定允许标准治疗的条件，允许使用药物的种类及其剂量、方法，使用的时间等。观测指标选择应全面，除了评价受试者疾病主要疗效指标外，有时一些标准治疗药物的耗用量或使用频率，某些标准治疗已知不良反应发生的频率或严重程度的改变，也可能作为评价药物作用的指标。

当标准治疗所用药物的作用机制与受试药物不同时，加载设计研究显得更加有效。由于加载设计取得的是一种联合治疗效果，对受试药物作用的评价要恰如其分。同时需要注意的是，加载试验设计还需证明没有影响或干扰标准治疗的有效性。

加载设计的缺陷：①由于是多种药物同时使用，容易受到混杂偏倚的影响。②出现罕见或不常见的不良反应时，往往无法确定是由哪种药物或两种药物共同造成的，受试者需要承担两种药物未知的混合作用的风险，解释有时显得较为复杂或困难。③如标准治疗本身的疗效过高，由于“天花板”效应导致无法鉴别药物的疗效。

加载设计由于存在以上缺陷，故使用时需慎重。

（6）剂量-效应研究设计

中药有效成份和有效部位制剂等需进行剂量-效应关系研究。中药复方制剂一般也应进行剂量-效应关系研究。

中药新药剂量-效应的探索性临床试验通常在Ⅱ期临床试验中完成，其研究设计的类型一般有平行量效研究、交叉量效研究、强制剂量滴定和供选择的剂量滴定等。

平行量效研究是剂量研究中的常用设计方法。即随机平行的剂量—效应研究，把受试者随机分为数个有各自固定剂量的组。固定剂量指最终的或维持的剂量；受试者可开始时即用此剂量，也可以安全地逐渐滴定到此剂量(通常是通过强制的滴定方案)。在以上二种情况下，最终剂量应维持足够的时间来进行量效关系比较研究。

在平行量效研究中，中药有效成份、中药有效部位的制剂应设置多个剂量组，通过试验获得剂量-效应曲线，以证明剂量-效应关系；中药复方制剂除安慰剂组以外至少应有2～3个剂量组。

在平行量效研究中，即使未设立对照，也可以进行剂量-效应研究。值得注意的是，如果选择的多个剂量过大或剂量组间剂量梯度过小，则有可能导致不能形成量效曲线，无法获得量效关系。在此情况下，如果试验中设置了安慰剂对照，并且某剂量组与安慰剂组效应差别有统计学意义，则可以说明药物存在量效关系。因此，建议在符合伦理的前提下使用安慰剂对照。另外，增加阳性对照也可以为剂量的确定提供一定的依据。

一般情况下，剂量-效应关系临床试验要求各剂量组的效应形成较完整的量效曲线，量效曲线一般采用曲线拟合的方法获得，拟合的曲线应有统计学意义。一般不要求各剂量组间两两比较显示出统计学差异。对于中药复方制剂，由于剂量组设置相对较少，则应采用组间效应两两比较来确定量效关系，最终推荐的最佳剂量其效应与其他剂量组的效应比较，至少有一个剂量组的差异应该表现出有统计学意义的趋势。

一般而言，设置的剂量组越多、剂量梯度越合理，每组所需的样本量越小，反之所需的样本量则越多。

此外也可以选择交叉量效研究、强制剂量滴定等试验设计方法进行剂量-效应研究。

（三）受试者的选择与退出

选择合格受试者，是设计和实施临床试验的重要环节。受试者的选择是根据临床试验目的来决定的，恰当的疾病与中医证候诊断标准是确保样本同质的关键。尤其是多中心临床试验，为了选择合适的受试者，试验设计中应确定统一的目标适应症受试者诊断标准（包括疾病与中医证候）、入选标准、排除标准、退出试验标准、剔除病例标准等。

1.受试者选择标准

（1）诊断标准

临床试验设计时应根据所确定的适应症，分别列出西医、中医诊断标准及中医证候辨证标准，并注明诊断标准的来源，如国际、国内标准，包括政府主管部门、全国性学术组织制订的诊断标准和权威性著作标准、行业学会性学术组织制订的诊断标准等。诊断标准原则上要公认、先进、可行。

（2）入选标准

入选标准是指纳入的合格受试者所应具备的条件。临床试验方案应预先明确受试者入组试验的标准并在实施中严格执行。

入选标准包括：西医疾病诊断标准，有关病情与病程的分期、分型、分级的标准或规定；中医疾病与证候诊断标准；相关实验室指标和治疗情况的具体要求；对年龄、性别、婚姻状况的规定；对职业、居住地、个人嗜好状况的规定；受试者知情同意并签署知情同意书的规定等。临床试验设计时可根据临床试验目的的需要选择合理的入选标准。

（3）排除标准

排除标准是指不应该被纳入试验的各种受试者情况，其目的在于排除这些情况对于研究结论的影响。一般宜考虑下列内容：

①同时患有其他可能影响对目标适应症的诊断与疗效判断的疾病、证候或合并症者。

②已接受有关治疗，可能影响对有效性、安全性指标评价者。

③伴有可能影响疗效指标与安全性指标观测、判断的其他生理或病理状况，如月经期，或有心、脑、肝、肾及造血系统等严重原发性疾病者。

④某些可能处于高风险的人群，如孕妇、未成年人、高龄患者、过敏体质或既往有受试药物或其所含成份的不良反应史者、病情危笃而有意外事件发生可能者、或疾病的晚期患者。除非是出于临床试验目的的需要。

⑤不合作者，如不愿意接受研究措施或因患有精神等疾患不能合作者。

⑥其他：如依从性差，或因某种原因不能按期随访者。

（4）退出试验标准

分为研究者决定的退出试验和受试者自行退出试验两种情况。

研究者决定的退出：是指已经入选的受试者在试验过程中出现了不宜继续进行试验的情况，研究者决定该病例退出试验。但研究者决定该病例退出试验时，应依据预先制定的退出试验标准实施。通常，在一些危重病、可能带来不良后果的疾病的临床试验中，制定退出试验标准对于保护受试者权益，使其及时获得更有效的治疗很有必要。在制订退出试验标准时可考虑以下情况：

①病情控制情况。在临床试验中，受试者在一定时间内病情未达到某种程度的改善，以至于低于现有临床疗效，尽管尚未完成规定的疗程，但为了保护受试者，研究者可决定让该受试者退出试验，接受其他有效治疗。该病例应按“无效”病例进行统计。

②合并症、并发症及特殊生理变化情况。在临床试验期间受试者发生了某些合并症、并发症或特殊生理变化，以至于不适宜继续接受试验。

③受试者依从性情况。根据受试者在受试药物的使用、合并用药、接受随诊等方面违背临床试验方案的程度作出规定。

④在双盲的试验中破盲或需要紧急揭盲的情况。

⑤发生严重不良事件及重要不良事件等，不适宜继续接受试验的情况。

受试者自行退出试验：根据知情同意书的规定,受试者有权中途退出试验；或受试者虽未明确提出退出试验,但不再接受受试药物及检测而失访，也属于“退出”（或称“脱落”）。受试者自行退出存在多种原因，如自觉疗效不佳，对某些不良反应感到难以耐受，因故不能继续接受临床试验，经济因素，或未说明原因等。应尽可能了解其退出的原因，并加以记录。

无论是研究者还是受试者决定退出试验的病例，应尽量追踪，尤其是因安全性原因退出试验的病例，应继续随访监测和记录受试者的转归。应保留研究病历和病例报告表，并以其最后一次的检测结果结转为最终结果，对其疗效和不良反应数据纳入全数据集分析。

（5）剔除病例标准

在分析数据时，不同的数据集应有相应的病例剔除标准。

如受试者不符合纳入标准而被误纳入试验；或符合排除标准中任一项者；或虽符合纳入标准而纳入后未曾用药者；或无任何复诊记录者；或受试者于试验期间违背方案自行换药或加用非规定范围内治疗用药，特别是合用可能影响对受试药物评价的药物，影响有效性和安全性判断者，均应考虑列入相应数据集的剔除标准。对剔除病例的判断需要在盲态审核时认定。

2.导入期

有些药物研究需要消除已经服用类似药物的延迟作用和/或稳定基线水平，因此，应设计导入（清洗、洗脱）期。导入期的长短取决于试验目的、受试药物和适应症（包括中医证候）等情况。导入期通常应停用原用药物，可以采用安慰剂导入，以排除易受安慰剂影响以及依从性差的受试者进入试验。已知半衰期的药物，通常按5个半衰期确定导入期时间。经导入期后仍然符合临床试验方案制定的入选标准时，方可开始临床试验。在导入期若病情不允许停用原用药物，可在使用相对固定的药物和剂量情况下，待病情相对稳定后，再开始临床试验。此外，有些试验需在一定时间内对某些检测指标控制、或受试者具备良好的饮食生活习惯后才能进行临床试验，也应设置相应时间的导入期。

（四）对照的设置

临床试验中对照的设置常采用安慰剂对照、阳性药物对照。在剂量研究中也可采用剂量-效应对照。对照可以是平行对照，也可以是交叉对照。在中药新药临床试验中，根据具体的临床试验目的，同一个临床试验中可以采用一个或多个类型的对照。

1.安慰剂对照

安慰剂对照试验适用于以下情况：所研究疾病目前尚无已知公认有效的治疗方法；自限性疾病；某些慢性病自然病程反复波动变化，短期不治疗不至于明显影响疾病的预后；某些易受心理因素影响的疾病，具有精神症状的疾病或精神疾病；疗效判断缺少明确客观的检测指标；受试者使用常规治疗存在不能忍受的不良反应，且已证明常规治疗无效或其风险超出预先的估计。

使用安慰剂对照应符合伦理学要求，不应损害受试者健康和加重其病情。急危重症不适宜单纯应用安慰剂，可采用加载试验设计。如果受试药物和安慰剂对人体的固有反应有较大差别而使得临床试验难以保持盲态，则应采用相应的技术尽量保证试验的盲态。

2.阳性药物对照

阳性药物原则上应选用有充分临床研究证据，且当前临床普遍使用的同类药物中疗效较好的已上市药物。

所选阳性药物应该在说明书标明的适应症人群、剂量、给药途径、给药间隔、给药周期范围内使用，即其说明书适应症应与药物拟定适应症一致，且阳性药物使用的剂量、给药方案必须是该药的最优剂量和最优方案。在选择已上市中成药作为阳性药物对照时，还应考虑药物与阳性药物在功能主治、中医辨证分型上的可比性；在选择化学药品作为阳性药物对照时，在适应病种上应具有可比性。

如果使用阳性药物对照进行等效、非劣效性比较，需注意预先合理设定等效、非劣效性比较的“界值”，既要符合统计学原则，也要符合临床医学专业要求。“界值”应是临床上能接受的最大差别，并应当小于历史上阳性药物与安慰剂的优效性试验所观察到的差异；确定此差异时要考虑其变异性。对阳性药物对照的等效性试验，需指定这一“界值”的上限和下限；而对阳性药物对照的非劣效性试验只需要指定下限。

（五）样本量

样本量的估计是临床试验设计的关键点之一。临床试验所需样本量除应满足法规最低病例数要求（如有）外，还应满足统计学的要求，以确保对试验目的给予一个可靠的回答。样本的大小通常依据试验的主要指标（疗效和或安全性终点）来确定，同时应考虑试验设计类型、比较类型等。

样本量的确定与主要指标的类型（定量指标或定性指标）、

检验假设、I类和Ⅱ类错误率、设计的类型等有关。样本量的具体计算方法以及计算过程中参数（如总体均数的差值及其变异、总体率的差值或比值、非劣效界值等）估计及其依据应在临床试验方案中列出。在确证性临床试验中，样本量的确定主要依据前期探索性临床试验结果并结合已发表的相关研究文献来保守估算所需参数，I类错误率常取单侧0.025，Ⅱ类错误率应不大于0.2，有多个主要指标或多个分组时要考虑是否对I、Ⅱ类错误率进行调整。在探索性临床试验中，如需计算样本量，所需参数的估计值可依据相关研究的结果或研究者的经验预期来估算，而I类错误率和Ⅱ类错误率则应根据试验目的进行合理的取定，可较确证性临床试验的取值适度放宽，但应满足试验目的要求。

（六）给药方案

给药方案包括临床试验给药剂量、给药方法、疗程、合并治疗的规定等。

1.给药剂量

给药剂量应根据I期临床试验耐受性及药代动力学试验结果、既往临床用药经验等进行设计。安全性也是给药剂量设计时需考虑的重要因素。Ⅱ、Ⅲ期临床试验剂量一般应低于I期的最高剂量。

2.给药方法

给药方法一般根据人体药代动力学试验结果确定，否则应根据立题依据、既往临床用药经验、拟定适应症的特点、预期药物活性等因素决定，有时也需通过临床试验研究确定。

3.疗程

临床试验的疗程是指对目标适应症所规定的药物治疗的持续时间。

应根据疾病的发展变化规律和药物临床定位、临床试验目的、作用特点确定疗程。一般需考虑：疾病的病因、病理、发生、发展及转归规律；药理毒理研究结果；文献资料及既往临床用药经验等。

早期探索性试验中，疗程设计可根据药物预期效应的起效时间和疗效最佳时间确定，同时还应考虑疾病的演变规律，尤其对于自愈性疾病，疗程设计须注意自然病程对疗效的影响。

在确证性试验中，疗程设计还应充分考虑到药物预期在临床实际使用的情况。

4.合并治疗的规定

合并治疗是受试者在临床试验期间因疾病治疗的需要所同时进行的治疗方法，包括手术治疗、药物治疗、针灸治疗等各种临床常规治疗方法。合并治疗必须预先规定，否则会严重干扰对药物有效性和安全性的评价。在方案设计时对合并治疗应考虑如下因素：

（1）在符合伦理学原则的前提下，考虑临床试验目的和适应症特点，尽量避免使用影响受试药物有效性、安全性评价的药物或治疗方法。

（2）对合并治疗的规定需符合公认的临床治疗原则。

（3）如果某些合并用药的使用是因为受试药物无效后的补救治疗，则应在临床试验设计受试者退出试验标准中预先确定，并按“无效”病例纳入分析数据集。

（4）预先规定的合并用药需考虑是否与受试药物具有药物相互作用。

（5）需对临床试验期间的所有合并用药进行详细记录，包括使用原因、使用量、使用频率等。

（七）基线和均衡性

基线是指在随机化即刻或之前方案许可的时间窗内受试者的基础信息，包括临床试验预先设计的主要疗效指标和安全性指标的初始数据等。获取基线数据主要是为了评价组间的均衡性以及必要时进一步的分层分析。

1．基线

（1）人口统计学指标

包括出生日期、民族、性别、身高、体重等。

（2）生命体征

包括体温、脉搏、心率、呼吸、血压等。

（3）体格检查

包括常规心血管系统及神经系统检查等。

（4）既往病史：对于所有入组的受试者，都应尽量收集可能影响主要器官功能的疾病（如肾功能不全、肝功能不全、心脏疾病）的基线数据。这些数据有助于确定所纳入受试者的部分不良反应是否是由相应疾病导致的。必要时还需收集对疾病有影响的特定组织系统的病史数据，并在方案中加以描述。

（5）既往治疗史：应记录受试者的既往治疗史，并保留相关医学诊疗证据，用以辅助证明受试者符合纳入标准，或作为安全性判定的依据。

（6）疾病的诊断、分期、病情程度、病程、发病部位等：此类基线数据有助于判定疾病诊断的准确性、可靠性及受试者所处疾病发展过程中的情况等。

（7）伴随疾病和伴随治疗：如肾脏疾病、糖尿病、高脂血症等患者的伴随疾病以及伴随治疗情况。

（8）合并治疗：包括临床试验设计预先规定可使用的合并治疗方法、临床试验过程中非预先规定的合并治疗方法，如降糖药物试验中高血压病患者基线时使用的降压药物的用法、用量等。

（9）试验有效性、安全性评价关键指标的基线数据：如主要疗效指标所涉及的疾病症状、体征、量表以及重要的实验室检查值等。

（10）可能影响有效性、安全性评价的其他因素：如吸烟、饮酒等；女性受试者还应获得月经状况和末次月经周期等基线数据。

2．基线值的取得

基线值的取得通常是在随机化之前进行。基线值的取得需注意如下因素。

（1）由于大多数临床试验是在已经过治疗的受试者中进行，因此，临床试验纳入的受试者需设置导入（清洗、洗脱）期，以排除既往药物的延迟作用。

（2）目标适应症人群经生活方式干预（如饮食、运动等）仍未改善者，如高脂血症，则应在方案中详细规定基线值的确定方法（包括检测时点，检测次数等）。

（3）有些试验的基线值可能是不同时点测量值的均值，以减少不同时间点基线值的变异性，保证药物治疗前和治疗后疾病状态的稳定性。对此应进行预先的明确规定，特别是有效性和安全性评价的关键指标的基线值测量要求应在临床试验方案中作出明确规定，必要时应制定相应的标准操作规程（SOP）。

3．基线数据的分析与均衡

从理论上讲，大样本时通过随机分组的受试者组间基线是均衡的。但是由于临床试验往往受样本量的限制，在这种情况下对基线作统计描述和比较是必要的。

基线数据反映受试者在纳入临床试验最初的疾病情况，也是药物有效性和安全性评价的基准参考值。通过基线数据的统计学描述，可以判断所纳入的目标适应症人群是否符合临床试验的纳入、排除标准，是否代表目标适应症人群等。

基线数据均衡性分析的目的是检查试验组和对照组非处理因素是否一致，如果这种不一致有利于药物的疗效评价应引起重视，应仔细说明这种不一致是否导致I类错误增加。应在临床试验设计时预先设定均衡性检验的统计方法。需注意的是，如涉及有效性、安全性评价的关键基线数据出现不均衡，应采用适当的统计学方法（如分层分析或引入协变量分析模型等）进行敏感性分析。如果试验结论对不均衡的基线变量敏感，将会导致试验结果无法获得合理的解释。基线的不一致性将损失试验的检定灵敏度。对于已知的影响疗效的基线变量，可采用分层随机或动态随机化的方法进行组间均衡。

（八）有效性指标观测与评价

有效性指标又称为疗效指标，是反映药物作用于受试者所表现出的有效性的主要观测与评价工具。主要包括疗效观测指标和以疗效观测指标为基础用于药物疗效比较的评价指标（即疗效评价标准）。

1．疗效观测指标

疗效观测指标是用于评价药物有效性的主要观察和测量工具，可以是疾病临床终点（如死亡、残疾、功能丧失）、影响疾病进程的重要临床事件（如心肌梗死、脑卒中的发生），也可以是反映患者社会参与能力（残障）、生存能力（残疾）、临床症状和/或体征、心理状态等内容的相关量表或其他形式的定量、半定量或定性的指标；也可以是通过某些医疗仪器和设备测量手段获得的数据或检查结果，主要包括影像学、病理、生化等指标（如病理检查结果、细菌培养、血脂、血压等）。

临床结局指标是指能够反映患者的主观感觉、功能变化的特征性指标以及疾病的终点（如死亡、残疾、功能丧失）和某些重要的临床事件（如骨折）等指标。临床结局指标能直接评价药物真实的效应，如症状缓解率、疾病病死率或者临床严重事件发生率等。但由于某些疾病临床结局指标的评价往往需要的时间长、样本量大、研究成本高，有时还存在伦理学风险，导致临床结局指标观测存在困难或不合理。因此，常以易于观察和测量的疗效指标以替代临床结局指标评价药物的有效性。

替代指标是指能够替代临床结局指标、反映和预测临床结局指标变化的指标。替代指标应该是根据流行病学、治疗学、病理生理学或其他科学的证据，能够合理预测临床受益或者对临床结局指标存在疗效的指标。如血压、低密度脂蛋白作为替代指标可以预测心血管事件的发生率。需要特别注意的是，虽然替代指标可以降低药物研发成本和试验难度，但不是真正的临床结局指标，且能够广泛使用的替代指标并不多。替代指标可能因为选择不当而导致试验失败，因此，选择替代指标需要特别谨慎。有的替代指标即使已经被同类药物治疗某一疾病的临床试验验证过，但用于另一个同类适应症的中药新药仍然可能存在风险。

2．主要疗效指标和次要疗效指标

在一项临床试验设计中，疗效指标应分为主要疗效指标（主要终点）和次要疗效指标（次要终点）。

（1）主要疗效指标

主要疗效指标是反映临床试验主要目的的指标。

在确证性临床试验中，反映药物有效性的主要疗效指标一般应该是该目标适应症的临床结局指标或公认的替代指标。

主要疗效指标的选择需注意：①主要疗效指标不能随意确定，应该与药物拟定的目标适应症、临床定位和临床试验目的相一致；②主要疗效指标不宜太多，通常只有一个。但有些适应症应选择多个不同维度、相关性较低的主要疗效指标，并应考虑对I类错误进行控制；③主要疗效指标应具有较好的效度和信度并被广泛采用、容易理解；④主要疗效指标应该符合当前国内外相应适应症领域的共识。

（2）次要疗效指标

次要疗效指标是指与临床试验主要目的相关的重要支持性疗效指标，或与次要目的相关的疗效指标。次要疗效指标可以是多个。次要疗效指标可以为疗效确定提供支持，但不能作为疗效确证性依据。如与主要疗效指标相关性较强的次要疗效指标应当与主要疗效指标之间显示相应的逻辑关系。

（3）疗效评价

药物的临床有效性通过疗效观测指标来记录,疗效评价可以是某一疗效观测指标的直接测量结果，更多的是在直接测量结果基础上转化而来的、特定的评价指标来评价。因此，无论是主要疗效指标还是次要疗效指标的确定，除了需要确定疗效观测指标外，更重要的是根据临床试验目的，以疗效观测指标为基础确定疗效评价指标。同一疗效观测指标，可以转化出多种疗效评价指标，不同的疗效评价指标在药物有效性确定中的作用不同，如某一适应症的评价量表，以治疗前后的减分值为主要疗效指标，而以50%的减分率为次要疗效指标。在临床试验方案中必须预先明确设定并说明哪种疗效指标为主要疗效指标，哪种为次要疗效指标，不能在试验开始后对主要疗效指标进行期中调整，更不能在临床试验结束后再行调整。

需要特别关注的是，在某些药物的有效性评价中，为了可直观地比较临床疗效，有时把连续的计量疗效观测指标转化为分类指标，常见的是根据某一标准（截断点）转化成二分类，如“有效”、“无效”两类。如对一个连续计量疗效指标以最低改善百分率等于或超过某一阈值(如“痊愈”或“临床控制”)患者的比例作为疗效评价指标，这种疗效评价指标同样也应在临床试验设计方案中事先作出明确的规定。

一般不主张将定量指标简单地转化为多分类等级指标。因为这种转化缺乏足够科学性的基础；更不能事后随意划分截断点（如计算痊愈率、愈显率、有效率、总有效率等）进行组间比较，以免导致I类错误率无法控制。

3．中医证候

中医证候的诊断与评价可以采用量表的方法，即根据某一中医证候相关的症状体征轻重及对中医证候属性确定的贡献度进行赋分。

中医证候量表一般分为中医证候诊断用量表和中医证候评价用量表，中医证候诊断用量表和中医证候评价用量表应该分别制定，一般不能用中医证候诊断用量表甚至简单的诊断标准直接作为中医证候评价用量表。

评价中医证候变化的中医证候评价用量表应该是能够反映证候动态变化性特征的指标为主构成。

如果缺乏信度、效度评价的中医证候评价用量表，中医证候疗效可以采用减分率（最好采用消失率/复常率）按二分类资料进行统计比较分析，减分率建议根据适应症临床实际治疗情况预先设定具有临床价值的界值。

4．疗效指标观察和测量关注点

不同的疗效指标观察和测量的方法不同，同一疗效指标不同

疗效评价方法也可以有不同的观察和测量方法，因此在临床试验设计时，除了需要预先确定疗效指标外，还应该详细规定其观察和测量的具体方法，并注意测量环境、测量方法、测量质量的要求和控制等。

对稳定性较好的疗效指标，如重要临床事件的发生率等看似简单指标，也应该制定符合国内外共识的具体观测和判断的详细标准（如判断骨折愈合的标准等）。对于主观性较强或容易变异的疗效指标，有时需要在观测时间窗内（包括基线）多次测量，并规定用于疗效评价的测量值的取值要求。应该制定相应的标准化操作规范或指南。

对于量表的使用应制定相关的使用指南和标准、存在争议时的处理方法等。

5．疗效指标观测时点的设置

疗效指标的访视点一般包括基线访视点、中间访视点、试验结束访视点、随访期的访视点等。

不同的疾病，不同的试验目的、不同的疗效观测指标，其访视点的设计要求不同。

以发作性疾病的评价为例，评价控制急性发作和评价减少发作频率，其临床访视点的设置完全不同。如评价偏头痛急性发作的止痛效果，一般以开始用药后2小时内头痛及其伴随症状的缓解率作为主要疗效指标，其访视点设置应该设计为2小时。而如果是偏头痛减少发作频率的观察，多以观察一个月内偏头痛发作频率的变化为主，其访视点设置应该为一个月。

如果是评价患者一段时间内的疾病变化情况，如用匹斯堡睡眠量表评价近一个月的睡眠情况，则疗效指标访视点的设置也应以月为单位，并且基线取值也应是治疗前一个月的病情变化平均取值。此时为获得可靠的基线取值需要较长的导入期；而用于确定药物疗效的最终访视点一般不能少于几个观察时间单位，否则难以获得药物治疗后稳定可靠的疗效。

有些疗效指标的变化有其固定的生理周期和规律，如糖化血红蛋白的变化周期一般为120天左右，在选该类疗效指标进行观察时，应该以其变化周期为基础设置访视点，访视点的设置间隔也应与其变化周期基本一致。

以观察症状体征消失时间等为疗效指标时，其疗效指标访视点应该根据疾病的发病特点，在预计症状体征消失开始到结束，设置较为密集的访视点。

当某些疾病的疗程与临床试验周期不一致时，其主要疗效指标的最终访视点应为临床试验周期规定的末次访视点。

如果主要疗效指标是疾病的终点（如死亡、残疾、功能丧失）和某些重要的临床事件（如心血管事件、骨折发生），其最终访视点一般应该设置足够长。

对自限性疾病或可自行缓解的发作性疾病急性发作期的症状控制治疗为主要目的的临床试验，其主要疗效观测指标的访视点一般不宜超过疾病的自然缓解病程。如果还需要观察疾病是否出现并发症、病情复燃或疾病复发情况，应设置合理的随访期的访视点。

（九）安全性指标观测与评价

上市前安全性研究的目的是识别安全信号，评估安全风险，为药物风险/受益评估提供安全性数据，为上市后确定风险控制和风险最小化提供依据和方法。

中药新药在临床试验前，需依据处方组成、既往临床经验、纳入目标适应症人群特点、药理毒理研究结果，进行安全性方面的临床试验设计与实施。安全性研究还应充分重视早期临床试验所发现的问题，在后续的临床试验（特别是确证性临床试验）中及时补充和完善有针对性的、敏感的安全性观测指标。

需要指出的是，安全性指标不仅是指实验室检查指标，还应当包括所有的症状、体征等临床表现。

用于长期治疗不危及生命疾病的药物（如连续治疗6个月或以上，或间断治疗的累计时间大于6个月），暴露6个月的受试者需要300～600名，暴露1年的受试者需要100名。

1．必须观察的安全性指标

（1）所有发生的不良事件（包括症状、体征等）。

（2）一般体格检查（身高、体重、体温、血压、心率、脉搏等）、重要体征检查（如神经系统等其他特殊的临床检查等）。

（3）实验室检查：

血常规检查。

肝功能相关检测指标：丙氨酸氨基转移酶（alanineaminotransferase，ALT），天冬氨酸氨基转移酶（aspartateaminotransferase，AST），总胆红素(totalbilirubin，TBil；当TBil增高时，应追查直接和间接胆红素），碱性磷酸酶（alkalinephosphatase，ALP），γ-谷氨酰转肽酶（γ-glutamyltranspeptidase，GGT）。

肾功能相关检测指标：尿常规及尿沉渣镜检，微量白蛋白尿（推荐使用即刻尿白蛋白与尿肌酐的比值，UACR），血清肌酐（Scr）和/或eGFR（推荐使用简化MDRD公式或CKD-EPI公式），尿N-乙酰-β-D氨基葡萄糖苷酶（尿NAG酶）。

心脏功能相关检测指标：十二导联心电图（需常规观察ST-T改变、病理性Q波、各种心律失常、QT/QTc间期）。

2．视情况增加的安全性指标

除上述必须观察的安全性指标外，还应根据药物具体情况和目标适应症及纳入人群等特点，合理增加相关安全性指标，常见考虑如下：

（1）增加大便常规和/或大便潜血：

如受试药物可能导致消化道出血或炎症，或可能对出凝血功能有潜在影响的。

（2）根据处方药味及相关成份：

如处方中含有马钱子，应增加神经毒性等相关检查指标。

（3）根据目标适应症及纳入人群特点：

如妊娠期、哺乳期妇女用药，应增加全面的子代安全性考察内容等；更年期综合征药物，应监测相关激素水平，还应观察对乳腺、子宫内膜、卵巢的影响。

（4）由于药物药理作用可能导致的安全性影响：

如具有峻下逐水作用的药物需进行电解质等相关指标的检查。

（5）根据既往/前期临床应用经验：

既往或前期临床应用或研究中出现异常或可疑的不良反应，应增加相应的安全性指标。如前期临床应用/研究中出现可疑的皮肤紫癜，应增加相应的皮肤、黏膜观察并加强对血小板及出凝血指标的监测并增加检测时点等。

（6）根据非临床安全性研究结果：

如非临床安全性研究结果提示可能对血糖指标产生影响，需增加糖代谢等相关指标。

（7）由于证候转化可能导致的安全性问题：

如具有补益肾阳作用药物的长疗程使用可能引起补阳太过耗伤阴津导致虚火上炎的，应增加相应不良反应的观察。

（8）根据给药途径和剂型的特点：

如注射剂、眼用制剂、外用制剂等均应增加相应的与有关给药途径有关的安全性观测指标。

（9）联合用药且有安全性风险的或可能存在药物相互作用的，应增加相应的安全性指标。

（10）药理毒理研究提示对心脏可能有潜在毒性的、处方含已知具有潜在心脏毒性的、早期临床试验观察到药物可能对心脏有潜在毒性的，需增加心脏肌钙蛋白I或T（cTnI或cTnT），脑钠肽(BNP)或氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)及超声心动图检查。

（11）药理毒理研究提示有肾毒性或处方中含有肾毒性报道的药物，早期临床试验观察到药物可能对肾脏有潜在毒性的，需增加血清胱抑素C(CystatinC)、eGFR。

（12）临床试验期间视情况需增加的安全性指标：

当肝功能检查发现TBil增高时，应追查直接和间接胆红素；当肾功能检查发现尿常规检查尿蛋白阳性、且1～2周后复查仍为阳性者，增加24小时尿蛋白定量检查。尿沉渣镜检发现血尿、且48小时后复查仍有血尿者，增加尿红细胞位相检查。连续2次尿NAG酶升高2倍及以上者，增加其他肾小管功能检查指标如尿α1微球蛋白（尿α1-MG）、尿β2微球蛋白（尿β2-MG）、尿视黄醇结合蛋白（RBP）等。

3．安全性研究设计与实施要点

（1）安全性观察与检测方法的质量控制

应重视安全性指标观察与检测方法的标准化和一致性。在多中心试验中，应建立各实验室检测标准化的方法，以保证各实验室检测结果评价的一致性，并预先明确实验室指标的正常值范围。对一些关键而重要的指标，需采用中心实验室检测。需要第三方评价的安全性检测指标（如ECG、CT等）应预先规定评价方法和质量控制的具体要求。

某些易受饮食及生活方式影响的观测指标，应预先明确受试者相关饮食禁忌（如不宜高蛋白/高脂/高糖饮食，不宜饮酒/茶/咖啡）及生活方式（如不宜剧烈运动，避免劳累）等。

应针对参与安全性研究的人员（研究者、实验室检测人员等）制定相关SOP，以保证临床试验期间异常值的及时预警和有效处理。

（2）安全性指标检测时点的设置

安全性指标检测时点（包括时间窗）的设置需符合疾病发生发展变化的规律、相关指标变化规律及药物的特点等因素。

对于大于或等于6个月的长疗程药物，常规安全性指标检测间隔时间一般不应大于3个月，如为中药有效成份和有效部位制剂，常规安全性指标检测时间不应大于1个月。当存在安全性风险或前期临床试验已出现安全性风险信号的情况下，应及时增加检测时点。

心、肝、肾脏相关安全性指标检测时点具体要求详见本指导原则心脏、肝脏、肾脏安全性评价要求。

（3）实验室检测指标异常值的复查及随访

应预先制定临床试验期间或临床试验结束后实验室检测结果出现异常值的复查、随访要求，保证及时预警和采取相应措施，直到实验室检测指标恢复正常或稳定（如果不能期待完全恢复正常）。应在研究病历和病例报告表中完整记录处理过程、随访数据及转归，附上相关检查报告单。

对于因此退出研究的受试者，也应密切随访，记录转归及相关数据。

（4）严重不良事件或重要不良事件的处理及评价

应预先规定出现严重不良事件或研究者认为重要不良事件的处理措施。建议预先规定医学专业的分析和评价要求。

（5）不良事件严重程度的确定

应使用公认的标准。尤其需要比较试验组和对照组不良事件的发生率时，应在临床试验方案中预先规定。

（6）规范记录合并治疗

及时、完整、规范地记录合并治疗方法，有助于不良事件（包括实验室检测异常值）与药物因果关系的分析和判断。

如有合并用药，每一种合并用药记录应至少包括用药原因、用药开始日期、药物名称、剂量、用药次数、用药结束时间、用药结果。

4．不良事件术语及标准化

对不良事件表述相似字面术语的不正确、不一致的编码，以及对无关字面术语的不恰当的“类聚”，会扭曲安全性信号。只有预先规定并采用统一的、正确的标准术语，对不良事件进行始终如一和准确的表述，才能使发现安全性信号的机会最大化。

建议在一个中药新药的整个临床试验中采用统一、标准的不良反应编码惯例或字典（如MedDRA等）。临床试验前预先选择一种公认的标准字典，并形成相应的数据库，数据管理应建立标准流程，且应适时更新字典并保证医学和药物编码在不同版本字典之间的一致性。临床试验使用的字典版本应储存在数据库里。中医药领域特有的不良事件需按相关程序和要求及时补充纳入所采用的字典。

如果预先没有使用统一的不良事件编码，在分析和总结不良事件时，既要澄清研究者开始使用的术语，也要对有关不良事件进行归类（相关不良事件可能代表同一现象），以保证明确真正的不良事件发生率。研究者开始使用的和后来经改动的术语均应说明。

5．安全性数据集的构成

（1）安全性数据集的定义

只要使用过一次药物的受试者均应列入安全性数据集。

应对退出/脱落病例的原因进行查实和确认，包括认为缺乏疗效、失访、撤除知情同意书或者其他原因等，应尽量查明导致脱落或退出的各种具体的原因，不能简单记录含糊解释，如“撤除知情同意”“失访”“未回访”等，还应尽可能地全面收集其退出时的安全性数据。

应鼓励退出的受试者说明原因并提供有关信息，尤其需要关注是否为安全性问题。

有些受试者退出原因为实验室数值异常、轻微的症状或体征变化等，虽然尚未达到规定的不良事件程度，也应收集其信息。

（2）安全性数据的汇总

在临床试验安全性数据中，任何实验室参数变化及生命体征、体格检查异常都可能提示药物的潜在毒性或风险。因此，在临床试验总结报告中应对受试药物和对照药物（包括安慰剂）的所有不良事件进行详细的描述和报告，包括临床症状、生命体征和实验室检查结果的异常改变等。

对不良事件的汇总应包括以下内容：

通过表格和图形方式汇总所有不良事件；对每例不良事件逐例表述；严重或重要的不良事件还应逐例进行详细报告和分析。

如果数据较多，还应按归类（如血液学、肝功能、ECG等）分为多个表格。同一个指标，可设计多个表格，从不同角度进行分析和比较。表格应根据中心和组别分组，还应根据是否与药物有关来区分。应明确受试药物及对照药物的组别。

①不良事件

每例不良事件的表述至少应包括如下内容：

受试者编号，中心编号

年龄、性别

不良事件表现

不良事件发生时间

不良事件发生的时间与最近1次给药之间的间隔时间

严重程度（轻、中、重度）

危及生命性（危重的或非危重的）

不良事件持续时间/发生频次

处理措施（无，减量，停止治疗，其他特殊治疗，如药

物名称、剂量、次数等）

转归

合并治疗情况

因果关系判定（如何判断应在表中或其他地方说明）

②严重不良事件和重要不良事件

针对严重不良事件和研究者认为需要报告的重要不良事件应逐例进行汇总，并在临床试验总结报告附件中提供原始门诊病历或住院病历资料。在按照不良事件汇总基础上，还应包含如下内容：

既往病史

和不良事件有关的联合用药的起始日期

有关的体格检查结果

有关的检查结果（如实验室、ECG、病理检查结果等）

接受过的治疗

再次用药结果（如有）

结局和随访信息

诊断结论（附专家讨论会，会诊记录等）

③涉及肝损伤相关不良事件：根据肝损伤病例报告表的要求汇总，详见肝脏安全性评价要求部分。

6.安全性数据的分析

对安全性数据分析应从三个方面考虑：

首先，需根据确定暴露的程度（剂量、用药时间、样本量），以决定可在多大程度上评价安全性。

其次，应针对常见的不良事件、实验室检查指标的异常进行确认并判断与药物的相关性，进行合理的分类，在试验组、对照组（和/或安慰剂组）以不良事件或不良反应发生率之间进行比较和分析。

最后，针对严重不良事件及重要不良事件、退出试验病例及死亡病例的分析，以发现危重的不良反应和其他重要不良反应。

（1）药物暴露的程度

通常包括药物暴露的样本量、暴露持续时间和暴露的剂量。

暴露持续时间：以药物使用时间的平均数或中位数来表示。

暴露剂量：以药物剂量的中位数或平均数来表示，也可以表示为每日平均剂量下有多少受试者数，或常规剂量、最大剂量下有一定暴露时间的受试者数量。

暴露持续时间和暴露剂量也可以根据年龄、性别以及疾病的严重程度等分层表示。

（2）不良事件的描述和分析

描述所发生的不良事件最简单的表达方法是粗率(cruderate)，粗率是根据发生不良事件的患者数除以接受药物治疗的患者总数。

对每一例不良事件应按轻、中、重度程度归类，并根据身体系统进行归类。应进行组间比较，统计每组出现不良事件的受试者例数及发生率，结合不良事件的严重程度（采用公认的毒性分级标准）及因果判断分类进行。

对每项实验室指标检查值及生命体征、体格检查指标应进行统计学描述。并提供试验前正常/试验后异常、试验前异常/试验后异常加重等的汇总情况。

临床试验出现的所有不良事件均需进行与药物相关性的分析，明确与药物相关的不良反应、尚不能排除与药物相关的不良事件。

（3）严重不良事件、重要不良事件的描述和分析

对严重不良事件和研究者认为的重要不良事件需进行逐例分析，以确定/排除是否属于药物严重或重要的不良反应。

应明确严重不良事件、重要不良事件的性质和严重程度，导致严重不良事件、重要不良事件发生的临床过程及与治疗的相关性，如剂量、药物浓度、合并用药、受试者其他情况等（如既往疾病史、既往治疗史），进行详细的分析并明确与药物的相关性。

（4）退出试验病例及死亡病例的分析

对因不良事件（不管是否与药物有关）而退出试验或已死亡的受试者进行分析，以发现严重的不良反应和其他重要的不良反应。

（5）识别和评估风险因素

通过临床试验安全性数据的汇总，对不良反应/不良事件的表现和发生规律进行分析，如时间依赖性、人口统计学因素（如年龄、性别、种族等）、与剂量、药物浓度和给药方式的相关性、基础疾病情况（如肾功能异常）等，寻找可能影响不良反应/不良事件发生频率的因素，明确与药物相关的不良反应及尚不能排除与药物相关的不良事件，以评估药物安全性风险发生的原因（高风险因素和高风险发生人群）。

在安全性评价中，还需根据临床试验所有安全性数据，提出相应的风险控制/风险最小化的方法，为药物的风险/受益评估提供依据。通常风险控制/风险最小化的方法包括在拟定的说明书中描述药品安全、有效使用的条件，需关注的临床相关信息等，以尽量减少药物上市后临床使用过程中可能存在的风险。

（6）安全性数据报告分析与评价重点

应对各期临床试验过程中出现的全部不良事件、严重不良事件、重要不良事件进行合理的因果判断，以不良反应类型和发生率等作为临床安全性评价的基础，根据不良反应类型和发生率评价药物不良反应的严重程度。

在安全性评价中主要关注安全性数据是否完整充分有无遗漏，发生的风险是否与对照组进行了合理的比较，是否包括少见的、严重的及与剂量相关的不良反应，是否存在同类药物的安全性问题等。

7.不良事件与药物因果关系的判定方法

国际上有多种方法判断药物不良事件/不良反应的因果关系，分析其关联性。对于药物上市前临床试验不良事件/不良反应的因果关系，建议依据以下五个原则分析判定：

（1）开始用药的时间与不良事件/不良反应出现的时间有无合理的先后关系；

（2）可疑ADR是否符合该药品已知ADR类型；

（3）所怀疑的ADR是否可以用患者的病理情况、合并用药、合并治疗方法或曾用治疗方法来解释；

（4）停药或降低剂量可疑的ADR是否减轻或消失；

（5）再次使用可疑药品后是否再次出现同样反应。

关联性评价：依据以上五条原则将关联性评价分为“肯定”“很可能”“可能”“可疑”“无关”5级。

其中将“肯定”“很可能”“可能”“可疑”情况合计作为不良反应发生率计算时的分子，分母则为用于评价安全性的全部受试者例数。

值得注意的是，不良事件与药物相关性的判定为研究者个体判断的结果。当主要研究者在进行临床试验总结汇总安全性数据时，还需根据处方组成、非临床安全性研究结果、不良事件发生的频次、严重程度、趋势，对照组的不良事件发生情况等进行整体判定。

（十）随访

随访是指临床试验观察周期结束后，继续对受试者进行追踪访视至终点。一项临床试验是否需要设定随访要求，应根据药物作用特点、适应症特点和试验目的确定。

根据药物的不同作用特点和试验目的，随访内容包括远期疗效、疗效的稳定性、控制疾病复发作用、生存率及生存时间、迟发或蓄积的不良反应和其他安全性指标等。随访的期限与次数、间隔时间，均应根据研究疾病的自然史和对随访终点的要求等而制定。

随访可以针对进入试验的所有受试者，也可以合理选择部分病例。如随访目的是观察疗效的稳定性及疾病复发情况，可对临床疗效为痊愈、显效、有效的病例进行随访。

1．随访要求

（1）临床试验方案应对随访计划及其相应观察指标进行预先规定，研究病历和病例报告表中应有随访内容的项目。

（2）随访应尽量在盲态下进行，以避免偏倚。

（3）按照试验方案中的随访要求观察需要的临床结局。

（4）根据试验目的，确定随访人群范围。

（5）尽量采用客观的随访检测指标。

2．随访指标

根据随访目的选择相关的随访指标，通常有以下项目：

（1）远期疗效；

（2）疾病复发情况；

（3）安全性观测指标，如发生不良事件时，应随访至完全正常或稳定（医学上认为可以停止观察）为止；

（4）临床症状和客观指标变化情况，如体检、X线照片、ECG和实验室其他检查等；

（5）死亡和死亡原因；

（6）生存质量（在临床试验中特指与疾病相关的生存质量）。

3．随访结果的评价

评价随访结果的指标有治愈率、缓解率、复发率、病死率、生存（存活）率等，应根据临床试验目的合理选择。

临床试验及随访期间出现不良事件者，应评价不良事件的转归及分析原因，并纳入安全性数据集分析。

随访期间受试者病情、使用药物情况发生变化，应客观报告随访结果，并作出统计学分析。

（十一）试验的中止

试验中止是指整个临床试验尚未按照试验方案完成即中途停止。试验中止的目的主要是为了保护受试者权益，保证试验质量，并避免不必要的经济损失。

临床试验的中止原因通常有以下方面：

1．试验中发生严重安全性问题，研究者认为受试者的安全性可能受到损害时；

2．试验中发现药物治疗效果太差甚至无效，不具有临床价值；

3．在试验中发现临床试验方案有重大失误，或在实施中发生了重要偏差，难以评价药物疗效和/或安全性；

4．申请人提出中止（如经费原因、管理原因等）；

5．药品监督管理部门要求中止。

八、中药新药临床试验质量控制

良好的质量控制是保障临床试验获得可评价的有效性、安全性数据的必要条件。对可能影响临床试验质量的问题，应在临床试验方案设计时预先考虑，并在临床试验实施前采取相关措施。需要注意在早期试验中发现的影响临床试验质量的问题，如研究者评价的一致性、不同实验室检测指标一致性等，应在确证性临床试验之前进行归纳，并在设计和实施中采取相应的措施以确保临床试验的质量。相应措施应在各期临床试验方案和相关文件中预先规定和说明，实施过程的相关文件也应保存。

需关注的影响质量控制的常见因素如下：

（一）主观症状评价或量表应用的质量控制

在中药新药临床试验中，采用与疾病相关的症状、体征或量表是有效性研究的重要部分。常见的问题是不同研究者评价的一致性差，尤其作为主要疗效指标时，将影响对有效性的客观评价。在设计临床试验方案时，应采用信度、效度和反应度良好的量表和/或行业公认的症状量化标准。在使用症状、体征或量表评价有效性时，要重视对研究者评价一致性的质量控制，尤其是在多中心试验时，在临床试验实施前应对所有研究者进行统一培训，并应通过一致性检测。如应用某些特殊量表（如精神适应症领域），应请具有资质的研究者进行，或培训研究者取得资质，以保证研究者对量表使用的质量。在早期探索性临床试验中即应重视和关注研究者对量表及症状等评价的一致性，以确保进入确证性临床试验前研究者对量表及症状等所采集的临床试验数据具有可评价性。

（二）实验室检测指标的质量控制

参与临床试验的医疗机构临床检验实验室应当建立质量管理标准和标准操作规范，以保证检测、诊断数据及结果的准确可靠。鼓励采用通过卫生部临床检验中心的室间质量控制评价或通过ISO15189认证的实验室。

需要关注多中心试验的各实验室对主要诊断指标或疗效指标一致性的质量控制。如多中心实验室检测设备、主要检测指标参考值范围不同，由于系统偏倚导致不同中心的检查结果难以合并统计分析，将影响对药物的安全性和有效性的准确评价。

如实验室检测指标为有效性或安全性评价的关键指标，或特殊的检查指标及变异性较大的指标，不同中心的实验室检查结果受检测仪器、检测条件及检查人员的影响较大，建议采用国内外权威机构认证的中心实验室一个批次检测。中心实验室需要制定严格的样本采集、储存、配送的SOP，以保证样本采集和运送的质量和安全性。确证性临床试验有效性、安全性关键指标生物样本的保留需符合相关要求。

若未使用中心实验室，由于设备、分析者和参考值范围的不同，不同的研究中心可能获得不同的实验室检测结果，此时需要采取措施取得一致性的数值，如进行检验方法统一培训和一致性测定，这对于以实验室指标作为主要指标时尤为重要。否则，有可能由于系统偏倚导致不同研究中心的实验室检查结果难以合并，从而影响对药物的安全性和有效性进行准确的评价。

（三）非实验室检查指标的质量控制

对于非实验室检查指标，如血压检查、心电图运动平板试验、X线检查、B超、CT、MRI等，应选择公认的、质量可控的测量方法和测量仪器，对检查过程要制定规范的SOP，以保证不同中心、不同人员检查测量结果的一致性。为此，需要明确对测定仪器的要求和对测量人员的技术培训要求，并在临床试验方案中，预先规定公认的、合理的技术要求、规范和标准。如测量原发性骨质疏松症的骨密度，应预先规定骨密度仪精确性误差测量规范。如果检查指标为疗效和/或安全性的关键内容，建议采取盲法评价和/或第三方评价。

（四）受试者选择及疗效评价的质量控制

在中药新药临床试验中，由于症状、体征或量表等主观指标较多，更应该重视通过合理的试验设计控制主观性偏倚。主观性偏倚是指临床试验中由于受试者和研究者对药物、治疗措施先入为主的信赖或怀疑所造成的偏倚。这是干扰药物临床试验的重要因素之一。

随机化和盲法是控制受试者选择偏倚和疗效评价偏倚的主要措施。研究者应当遵循试验方案的随机化程序，按其要求顺序进行随机化分配，保证随机化方法不被破坏。应注意盲法切实可靠的实施。由于中药安慰剂制作存在实际困难，故应加强安慰剂的研究，避免因安慰剂制作质量的问题，导致临床试验实施中可能破盲。

（五）临床试验原始数据采集的质量控制

通过临床试验原始数据的完整采集记录，可以了解影响临床试验质量控制的相关因素也有助于解释临床试验数据中发现的问题。

1．基线数据的获得：临床试验的基线筛选方法可以保证纳入符合要求的受试者，应保留相关筛选记录，如纳入标准要求以初次诊断经过生活方式干预后的目标适应症人群，则应保留生活方式干预的记录和筛选过程相关的检查记录。

2．纳入目标适应症人群的证据：在临床试验中应保留证明所纳入目标适应症人群特征的原始记录，如病史、病程、既往用药情况，重要的疾病诊断依据（如CT、B超、ECG、冠脉造影、病理报告等）。通过研究病历的设计，提醒研究者收集和整理重要的纳入目标适应症人群信息，以确保所纳入目标适应症人群符合设计的要求。

3．缺失数据的追踪：临床试验数据可能因为患者拒绝继续参与试验、不良事件的发生、患者失访等原因导致数据缺失。过多的缺失数据既影响有效性和安全性的评价、影响试验组与对照组之间的可比性，也影响所纳入目标适应症人群特征的代表性。因此，临床试验应预先制定相关措施，以尽量避免数据缺失，尽量追踪和记录所有临床试验数据的信息。

4．合并治疗的记录：在临床试验实施过程中，除预先规定的合并治疗方案外，有时难以避免使用了规定外的治疗，均应如实详细记录，并客观评估其对有效性和安全性的影响。

九、中药新药临床试验用安慰剂研制的要求

申请人应对临床试验用安慰剂的质量负责，并应保留临床试验用受试药物、阳性药物、安慰剂的样品。

安慰剂制备应符合如下要求：

1．安慰剂应不会对人体健康产生危害，不会产生明显不良反应（与受试药物相同的药用辅料产生的轻微不良反应除外）。

2．安慰剂应与受试药物/阳性药物相似，如口服制剂安慰剂应在颜色、气味、味道、形状、质感等特征方面与受试药物/阳性药物相似，使临床试验参与者难以区分。需采用合理的方法对其相似性和适用性进行判断和评价（如借鉴食品或化妆品等的感官评价方法）。

3．安慰剂对受试药物的适应症应无明显治疗作用，不会干扰对受试药物有效性的观察。

4．安慰剂所用原辅料应符合相应给药途径的质量要求。

5．应明确安慰剂处方用原辅料的种类及用量。应尽可能少加可能对受试药物安全性及有效性产生干扰的物质。安慰剂用辅料应尽可能与受试药物相同。

6．应建立安慰剂的质量标准，保证安慰剂的安全、稳定、均一。

7．安慰剂的规格、外观、包装、标签、标识等应与受试药物/阳性药物一致。

在某些特定情况下，安慰剂也可采用已上市药品（如生理盐水等），但应符合上述要求。

对于特殊给药途径用安慰剂（如注射给药、眼用制剂、外用制剂等），还需预先进行必要的相关研究以保证用药的安全性。

十、肝脏安全性评价要求

在中药新药临床试验中，药物是否可导致肝脏损害是安全性评价的重要内容之一。在现阶段对于药物性肝损伤发生机制、诊断、严重程度等认识的基础上，本指导原则修订了肝脏安全性评价指标、评价要点等具体要求，以期科学合理地评价药物对肝脏安全性的影响。

药物性肝损伤(druginducedliverinjury，DILI)是指在正常治疗或临床试验剂量范围内的药物使用过程中，因药物本身或其代谢产物引起的程度不同的直接或间接的肝脏损害。

（一）药物性肝损伤的发生机制

DILI的发生分为可预测性和不可预测性，前者通常与药物剂量相关，后者多为特异质性。目前多认为DILI的发病机制与药物及其代谢产物的直接肝毒性及机体特定的基因多态性相关。

（二）药物性肝损伤的诊断

DILI的诊断主要是一个排除性诊断过程，即使依靠肝活检也难以确诊。目前国内外有多种半定量的DILI诊断标准，其中由国际医学科学组织委员会（CouncilforInternationalOrganizationsofMedicalSciences，CIOMS）制定的RUCAM（RousselUclafCausalityAssessmentMethod，RousselUclaf因果关系评估法）评分表（见附录），较为广泛地得到肝病学专家的认可。其主要参数是：用药、停药与发病的关系，风险因素（年龄、酒精、怀孕），其他肝损伤因素的排除，合并用药，对当前潜在肝毒性药物的认识水平和激发试验的结果。

DILI有急慢性之分，急性DILI是最常见的发病形式，占90%以上。

药物导致的急性DILI分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型。

1.肝细胞损伤型:ALT≥3×正常值上限（upperlimitofnormal，ULN）且R≥5[R值为ALT实测值相对于正常值上限的倍数与ALP（AKP）实测值相对于正常值上限倍数的比值]；

2.胆汁淤积型：ALP≥2×ULN且R≤2；

3.混合型:ALT≥3×ULN，ALP≥2×ULN且2<R<5。

（三）药物性肝损伤的严重程度分级

通常将急性DILI的严重程度分为5级：

1级（轻度）：仅肝酶增高，大多数患者适应。患者血清转氨酶(aminotransferase）或ALP水平升高，但TBil＜2.5mg/dl(42.75μmol/L)，这种变化为可恢复性，并且无凝血功能异常（国际标准化比值，internationalnormalizedratio，INR＜1.5）。又可分为有症状（S）和无症状（A）2组，DILI症候群主要表现为疲乏、恶心、右上腹疼痛、瘙痒、皮疹、黄疸、虚弱、厌食或体重减轻。

2级（中度）：患者肝细胞功能轻度减退。转氨酶或ALP水平升高，且TBil≥2.5mg/dl(42.75μmol/L)或虽无高胆红素血症但存在凝血功能异常（INR≥1.5）。

3级（中至重度）：患者血清ALT、ALP、胆红素或INR升高，且因DILI而需要住院治疗或原已住院的患者住院时间延长。

4级（重度）：患者血清转氨酶和/或ALP水平升高，TBil≥2.5mg/dl(42.75μmol/L)，且至少出现下述情况之一：⑴有肝功能衰竭的表现（INR≥1.5，腹水或肝性脑病）；⑵出现与DILI事件相关的其他器官（如肾或肺）功能衰竭。

5级（致命）：患者因DILI死亡或需接受肝移植。

（四）肝脏安全性评价指标

评价DILI的肝脏血液生化学安全性指标至少应该同时包括ALT、AST、TBil、ALP及GGT（γ-GT）五项。

当TBil增高时，应追查直接和间接胆红素水平，以鉴别黄疸的性质。

当临床试验疗程超过6个月、试验过程中出现肝损伤加重、怀疑慢性肝损伤或肝功能衰竭等情况时，需要检测前白蛋白、白蛋白、凝血酶原时间、INR以及总胆固醇等指标，必要时行肝活检组织病理学检查。

（五）药物性肝损伤的评价要点

1．严重药物性肝损伤的预警信号

美国学者海曼🞄齐默曼（HymanJosephZimmerman）提出：药物引发的肝细胞损伤如果同时伴有黄疸，为严重肝病的标志，预后不良，其急性肝功能衰竭的死亡率（肝移植）可高达10%～50%，此现象称为海氏（Hy's）法则。该法则将TBil>2×ULN、ALT>3×ULN视作严重肝损伤的标志。在临床试验中发现1例海氏法则病例具有预示作用，发现2例可高度预示发生严重DILI的可能性。

具体来说，与（无肝毒性的）对照药物或安慰剂相比，药物引起ALT或AST升高至≥3×ULN或更多，应当引起充分注意；

如果转氨酶峰值高达10×ULN，尤其＞1000IU/L者，应当引起严重警惕；

当转氨酶和TBil联合升高（转氨酶通常远高于3×ULN），在未发现胆汁淤积的情况下（ALP＜2×ULN），TBil＞2×ULN，这是药物引起严重DILI潜在可能的最明确、最特异的预测指标，表明受试者整体肝功能降低。

在应用海氏法则时应注意以下几点：（1）黄疸必须是肝细胞性的，而不是淤胆型的;（2）需排除急性病毒性肝炎或其他肝病;（3）引起肝损伤的药物需有可造成轻度肝损伤的证据。

除了胆红素和ALT增高外，凝血酶原时间（或INR）和血清白蛋白水平也可列入评估肝损伤程度的指标。

2．肝功能检测的时点

DILI的发生存在潜伏期，尤其是胆汁淤积型肝损伤的潜伏期较长，一般肝脏生化学检测正常的受试者，若药物的疗程≤2周，至少需要在治疗前、后各进行1次检测；疗程>2周的受试者应在治疗前、治疗开始后2周各进行1次检测，此后至少应每4周进行1次，时间应持续12周以上。如果在合理的暴露期间（如12周）后无肝损伤的表现，检测间隔可适当延长至每12周1次直至疗程结束。但是对于药物重复给药毒性研究提示或组方中含有既往有肝毒性报道的药物以及受试者为易发生肝损伤的人群等，应酌情增加检测频度。

对于基线测量值正常的受试者在接受受试药物后，如转氨酶升高超过3×ULN，或者基线测量值异常的受试者在接受受试药物后，转氨酶升高超过基线值的2倍，则应加以密切观察，以确定肝脏生化学异常是一过性并能自行缓解改善的，还是呈继续恶化的。密切观察的时间密度为每周进行肝脏生化学检测2～3次，并根据需要增加评价肝功能的检测项目。如果异常状况稳定或者研究药物已停用且受试者无症状，则重复检查可减为每周1次。对于转氨酶＜3×ULN和/或TBil＜2×ULN的轻度肝脏生化学检查异常者，应每周监测1次，并加强观察（详见病例报告表应收集的内容）。

DILI除了肝功能异常外，也可能发生相关的症状和体征，如食欲减退、恶心、疲劳、右上腹不适、呕吐以及发热、皮疹、瘙痒等。在某些情况下，DILI症候群的症状可能为肝损伤的早期信号。一旦受试者出现无其他原因可以解释的相关症状体征时，尽管尚未到达下一个肝功能检测的访视窗口，也应立即进行肝功能以及相关实验室检测。

（六）决定停药的判断依据及处理

一般来说，如果出现下列情况之一，应停止用药，直至肝损伤完全消除或至基线状态，同时排除受试药物所致DILI外的其他原因所致的肝损伤。

1．ALT或AST＞8×ULN；

2．ALT或AST＞5×ULN，持续超过2周；

3．ALT或AST＞3×ULN并且TBil＞2×ULN或INR＞1.5倍；

4．ALT或AST＞3×ULN，并有严重疲劳、恶心、呕吐、右上腹痛或压痛、发热、皮疹及/或嗜酸性粒细胞增加(＞5%)。

若肝损伤进一步加重，应及时组织肝脏病专家对受试者进行救治。

（七）随访

所有可能发生DILI的受试者均应随访至所有异常值恢复正常或至基线状态，结果应记录在研究病历、病例报告表和数据库中。

应该注意的是，更长时间的随访有时会揭示与基础肝病相关的肝损伤。

（八）再暴露

一般对需要停药的受试者原则上不应尝试进行再暴露。

出于伦理学和安全性考虑，除非药物对受试者来说获益很大而且没有可替代的治疗，或者受试药物的真实累积数据未显示可致严重肝损伤，经相关的学术委员会及伦理委员会讨论同意后，方可进行再暴露。再暴露时，必须将潜在的风险充分告知受试者并获得其同意，并对其进行密切观察和随访。对接受再暴露的受试者需进行单独的临床试验，单独制定相应的临床试验方案。

（九）肝损伤病例应收集的内容

肝损伤病例的研究病历和病例报告表应收集关于临床症状和体征、实验室异常及任何肝病的潜在原因，包含但不限于下述内容：

1.开始给药至开始发病的时间和日期；

2.停止给药的时间和日期；

3.药物再暴露的时间和日期；

4.合并用药包括非处方用药剂量、开始和结束时间、药物是否已知有肝毒性；

5.可疑药物的再暴露和去激发信息，包括开始和结束时间及剂量详情；

6.临床症状（疲劳、虚弱、恶心、厌食、腹痛、深色尿、瘙痒）和体征（如发热、黄疸、皮疹、脑病）出现及结束时间；

7.与肝功能异常有关的病史：包括存在缺血/低血压、严重低氧血症或充血性心力衰竭、败血症及怀孕等；

8.饮酒史：平均每天或每周饮酒量（应折算成酒精克数）及持续时间等；

9.潜在的肝病史；

10.肝外特点：是否存在超敏反应（嗜酸性粒细胞增多，自身抗体阳性）；

11.实验室动态评估：ALT、AST、ALP、GGT及胆红素（直接和间接）开始异常、峰值以及恢复至正常的时间（注明日期）；

12.病毒学指标：anti-HAV-IgM、HBsAg、anti-HCV、anti-HEV-IgM、EB病毒外壳抗原IgM抗体及巨细胞病毒IgM抗体等；

13.血液学指标：嗜酸性粒细胞、淋巴细胞及凝血功能测定等；

14.免疫学指标：免疫球蛋白、蛋白电泳、类风湿因子及自身免疫性肝病抗体等；

15.能排除其他相关肝损伤的测试；

16.影像学与组织病理学：肝脏超声、CT（computedtomography）、磁共振成像（magneticresonanceimaging，MRI）、磁共振胰胆管成像（magneticresonancecholangiopancreatography，MRCP）或其他，必要时肝活检。

所有可能符合海氏法则的病例均应作为药物相关严重不良事件进行处理，并及时报告药品监督管理部门及伦理委员会。报告应包含所有可用信息，并应开始密切随访直至问题完全解决。

（十）药物性肝损伤与“肝脏生化学检查异常”的区别

CIOMS将肝脏生化学检查异常区分为两种情况，一种是“肝损伤”，一种是“肝脏生化学检查异常”，认为“肝脏生化学检查异常”不属于“肝损伤”。“肝损伤”是指在缺乏组织学检查的情况下，ALT或结合胆红素（conjugatedbilirubin）≥2×ULN，或AST、ALP和TBil三者均升高，且其中之一≥2×ULN。“肝脏生化学检查异常”是指AST或ALP或TBil中某一项单项指标升高≥2×ULN，或ALT、AST、ALP和TBil的升高介于1～2×ULN之间。据此，受试者在接受药物后，如实验室检查显示为“肝损伤”，则要考虑到DILI的可能性；如实验室检查显示为“肝脏生化学检查异常”，则似乎暂时还够不上DILI的诊断条件，对此需要跟踪观察和随访。

十一、心脏安全性评价要求

在中药新药临床试验中应关注药物对心脏损伤的观察和评价。药物性心脏损伤是指在正常治疗或临床试验剂量范围内的药物在使用过程中出现的、与用药目的无关的、直接或间接的心脏损害，包括心律失常、心肌缺血、心脏收缩或舒张功能异常甚至心肌肥厚或心脏扩大等心脏病变。

（一）中药导致相关药物性心脏损伤的可能原因

1．某些中药的直接毒性作用可损害心肌兴奋-收缩偶联，影响线粒体的氧化磷酸化，从而影响心肌收缩和舒张功能。

2．某些中药可能通过作用于离子通道，或影响心脏起搏、传导系统，引起不同类型的心律失常。尤其多见于具有一定易感因素的患者，如老年、心衰、电解质紊乱、缺氧、心肌缺血等患者。

3．某些中药在特定人群中可能表现出心脏冠状动脉收缩作用以及增加血小板聚集，促使血栓形成，从而加重心肌缺血，导致冠状动脉粥样硬化性心脏病病情加重。

4．某些中药与化学药品（如洋地黄类）存在药物相互作用，影响药物代谢过程及血药浓度，致药物蓄积过量而引起药物性心脏损伤。

（二）药物性心脏损伤的诊断

1．明确药物与不良反应之间的关系。包括评价受试药物的药理特性、合理剂量、疗程，心脏损伤与服药之间的时间关系，停药后心脏损害恢复情况等。

2．患者自身情况。是否为易损人群，如老年、心肌缺血、心力衰竭、电解质紊乱、肝肾功能不全者等，合并用药情况（如延长QT/QTc药物）等。

3．心血管相关临床表现。（1）症状：胸痛、胸闷、心悸、呼吸困难、重度乏力、晕厥等；（2）体征：血压异常升高或降低，口唇紫绀，颈静脉充盈，脉率及心率增快、减慢或节律紊乱，呼吸急促或微弱，呼吸音异常，出现啰音，心音增强或减弱，出现异常心音或附加音、心脏杂音，下肢水肿；（3）实验室检查异常：心肌标记物、ECG、超声心动图等。

4．需除外原发和其他继发心脏疾病以及心脏外疾病。

（三）药物性心脏损伤程度的评价标准

药物性心脏损伤的程度分级评定可参考纽约心脏协会（NYHA）关于心脏功能的评估或不良事件常用术语标准（CTCAE4.0）。

（四）心脏安全性评价指标

1．常规心脏安全性评价指标

（1）生命体征：心率、血压、呼吸频率

心率、血压、呼吸频率是评价心脏安全性最重要的观察指标，尤其血压异常升高或降低，心率、呼吸频率明显增快、减慢或节律紊乱，均应引起重视。

（2）十二导联心电图

十二导联心电图可作为常规心脏安全性评价的检查指标。ECG正常的病例暴露于受试药物后出现心电异常，或原有轻微心电异常暴露于受试药物后加重的病例，都应予以关注，包括ST-T改变，病理性Q波，各种心律失常，如窦性心动过速、心动过缓、室性早搏、房性早搏、心房颤动、室上性及室性心动过速以及各种传导阻滞等。此外，QT/QTc应是ECG检查的必测内容。QT间期即QRS波群的起点到T波终点的时程，QTc间期是指排除了心率影响的校正的QT间期，计算方法为QTc=QT/(RR^0.5)，其中RR为标准化的心率值，根据60除以心率而得。QTc测量通常选择胸前导联或II导联为宜，一般以QTc延长至>450ms或较基线增加>30ms为异常标准。

检测时点：

疗程≤1周：至少治疗前、后各1次；

疗程>1周：治疗前、治疗开始后第1周，此后至少每4周1次，12周后至少每12周1次，直至疗程结束。

2．视情况增加的心脏安全性评价指标

（1）对于药理毒理研究及早期临床试验结果提示有潜在心脏毒性的药物，可考虑加做cTnI或cTnT；如前期研究提示对心功能有潜在影响者，可再加做BNP或NT-proBNP，检测频度同上。

（2）在临床试验访视时如出现无法解释的ECG异常（例如新出现室性早搏，或室性早搏较入组时加重），特别是处方中含有既往报道有潜在心脏毒性的中药时，可考虑加做cTnI或cTnT，必要时酌情进行动态心电图和/或超声心动图检查，以明确是否有药物性心脏损伤。

（3）对于药理毒理研究及早期临床试验结果提示有潜在延长QT/QTc作用的药物，应在目标适应症人群中充分观察药物对QT/QTc的影响，除一般时点的QT/QTc检测外，尤其要关注剂量效应关系，增加药物峰效应时点的ECG检查，并加强对药物性心脏损伤易损人群的监测和不良事件（如QT/QTc>500ms、出现Tdp等严重心律失常等）的记录。

（五）心脏安全性评价时的注意事项

需要说明的是，以上部分指标改变是非特异性的，有些与检测方法、操作流程也有一定关系。因此，在观察药物性心脏损伤时，特别要注意各临床试验参加单位、不同研究者检测方法的一致性，对异常ECG的读取和判定最好由经验丰富的研究者统一进行诊断。诊断应注意给药前后的检测结果对比，分析可能的合并用药影响，并结合病史、临床症状、体征进行综合判断。

（六）受试者安全的保护措施

1．对非临床研究显示有潜在心脏毒性的，在制订I、Ⅱ期/早期试验方案时，应重点监测药物相关的心脏不良事件，注意其与非临床研究结果的一致性及其原因，剂型和给药方式的合理性（如胃肠道外给药是否增加不良反应）。临床前研究及Ⅰ、Ⅱ期/早期临床试验如观察到药物对心脏有潜在影响的，应结合药物的临床适应症及风险/受益进行综合评估，以确定是否有必要进行后续的临床试验。在后期（尤其是确证性）临床试验方案设计中，应充分考虑纳入人群、必要的监测指标及受试者保护措施。此类中药新药的临床试验设计与实施过程中，不论何种适应症，均应有心脏内科专家参与。

2．在临床试验实施过程中，应预先告知患者需监测的症状，如心慌、胸闷、胸痛、喘憋、呼吸困难、重度乏力等，一旦发生以上不适，即使未到访视时间，也需及时联系研究者。研究者应酌情进行必要的ECG、cTnI或cTnT、BNP或NT-proBNP、超声心动图、动态心电图等理化检查，并给予相应的对症处理，详细记录不适发生的时间、诱因、症状特点及药物服用情况。如果出现检测结果异常，不论有无临床症状，都应结合患者具体情况判断与药物的相关性及其临床意义，酌情予以停药退出试验或继续密切观察，定期随访直至异常指标恢复正常。

十二、肾脏安全性评价要求

肾脏是体内药物代谢和排泄的重要器官，由于其自身解剖与生理特点，容易受到各种药物的损害。中药相关肾损伤是指由一些中药所致、具有不同临床表现和病理特征的一组疾病。

（一）药物性肾损伤的发病机制

药物性肾损伤根据给药种类、途径、剂量和疗程不同，发病机制各异，包括可直接引起肾小管损伤，或影响肾脏血流动力学变化导致肾缺血，或通过免疫机制引起过敏反应，或激活多种途径导致肾间质纤维化。中药相关肾损伤通常以肾小管及肾间质为主，亦可为肾小球及肾血管，少部分中药可引起全身其他脏器损伤而累及肾脏。

（二）药物性肾损伤的诊断依据

中药导致肾损伤的临床表现常缺乏特异性。目前尚无公认的药物相关肾损伤的诊断标准，也无特异性诊断标志物。中药相关肾损伤的诊断依据主要包含以下几方面：

1.用药史：发生肾脏损伤前有明确的药物使用史。需记录药物种类、剂量、疗程、用药与肾损伤发生的时间、停药后肾损伤恢复情况等。

2.易损人群：高龄或儿童患者；慢性肾脏病患者；慢性系统性疾病如高血压、心脑血管疾病、糖尿病、慢性肝病等；全身血容量下降或肾脏局部血流量下降者；过敏体质者；感染及危急重症患者；因其他疾病同时联用多种药物者。

3.临床表现：主要表现为血尿、蛋白尿、多尿或少尿、夜尿增多、腰痛、水肿、高血压等。也可见发热、皮疹、皮肤瘙痒、关节疼痛、乏力、食欲不振、恶心呕吐、贫血、心慌、气短等肾外表现。

4.实验室检查：尿常规及尿沉渣镜检；微量白蛋白尿；24小时尿蛋白定量；肾小球功能，如Scr、肾小球滤过率（GFR）、内生肌酐清除率（CCr）、CystatinC等；肾小管功能，如尿NAG酶、尿β2-MG、尿α1-MG、RBP、尿渗透压、尿电解质等；肾脏B超等。

5.肾活检病理检查：表现为急性肾小管坏死、急性间质性肾炎、慢性肾小管间质病变、肾小球及肾血管病变。

6.停药后肾损伤变化情况：如停药后肾损伤恢复则更加支持药物相关肾损伤的诊断。

（三）药物性肾损伤的诊断与分级标准

药物性肾损伤根据损害部位、发病机制及临床表现，一般分为急性或慢性药物性肾损伤。急性药物性肾损伤包括急性肾损伤（acutekidneyinjury,AKI）和急性肾脏病（acutekidneydisease,AKD）；慢性药物性肾损伤多属慢性肾脏病（chronickidneydisease,CKD）的范畴。其诊断及严重程度分级标准可参照2012年改善全球肾脏病预后组织（kidneydiseasesimprovementglobaloutcome,KDIGO）制定的相关标准。

1.急性肾损伤

（1）AKI的诊断标准：符合以下情况之一：①48小时内Scr至少上升26.5µmol/L（0.3mg/dl）；②Scr上升超过基础值的1.5倍，且确认或推测7天内发生；③尿量＜0.5ml/kg/h，且持续6小时以上。单用尿量改变作为判断标准时，需要除外尿路梗阻及其他导致尿量减少的原因。

（2）AKI的分期标准（表1）

表12012年KIDGO关于AKI分期标准

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 分期 | 血清肌酐 | 尿量 |
| 1 | Scr上升至基础值的1.5～1.9倍  或Scr上升≥0.3mg/dl（26.5µmol/L） | <0.5ml/kg/h，6～12小时 |
| 2 | Scr上升至基础值的2.0～2.9倍  或GFR下降>50% | <0.5ml/kg/h，≥12小时 |
| 3 | Scr上升至基础值的3倍以上  或Scr上升≥4mg/dl（353.6µmol/L）  或开始肾脏替代治疗  或年龄小于18岁的患者,GFR下降至<35ml/min/1.73m2 | <0.3ml/kg/h,>24小时  或无尿≥12小时 |

（3）AKD的诊断标准：符合以下任何一项：①符合AKI的诊断标准；②3个月内在原来基础上，GFR下降35%或Scr上升50%；③GFR<60ml/min/1.73m2、<3个月。

2.慢性肾损伤

（1）CKD的诊断标准：①有肾损害标志，持续超过3个月。肾损害包括：蛋白尿>30mg/d；尿沉渣检查异常（如血尿、红细胞管型等）；肾小管功能障碍导致的电解质等异常；肾脏病理检查异常；影像学检查发现肾脏结构异常；有肾移植史。②GFR<60ml/min/1.73m2、持续超过3个月。③GFR<90ml/min/1.73m2时，就是慢性肾衰竭的开始。

（2）CKD的分期标准（表2）

表22012年KIDGO关于CKD的分期标准

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 分期 | 描述 | GFR（ml/min） |
| G1 | 正常或增高 | ≥90 |
| G2 | 轻度肾功能下降 | 60～89 |
| G3a | 轻中度肾功能下降 | 45～59 |
| G3b | 中重度肾功能下降 | 30～44 |
| G4 | 重度肾功能下降 | 15～29 |
| G5 | 肾衰竭 | <15 |
| G5D | 已经接受透析治疗 | <15 |

（四）肾脏安全性评价指标

1.常规肾脏安全性评价指标

（1）尿常规及尿沉渣镜检。

（2）微量白蛋白尿（推荐使用即刻尿白蛋白与尿肌酐的比值，UACR）。

（3）肾小球功能：Scr和/或eGFR（推荐使用简化MDRD公式或CKD-EPI公式）。

（4）肾小管功能：尿NAG酶。

2.视情况增加的肾脏安全性评价指标

（1）药理毒理研究提示有肾毒性或处方中含有肾毒性报道的药物，早期临床试验观察到药物可能对肾脏有潜在毒性的，可增加血清CystatinC、eGFR。

（2）临床试验期间中尿常规检查尿蛋白阳性、且1～2周后复查仍为阳性者，可增加24小时尿蛋白定量。

（3）临床试验期间尿沉渣镜检发现血尿、且48小时后复查仍有血尿者，可增加尿红细胞位相。

（4）临床试验期间连续2次尿NAG酶升高2倍及以上者，可增加其他肾小管功能检查指标如尿α1-MG、尿β2-MG、尿RBP等。

3.检测时点

（1）疗程≤1周者，治疗前、后各检测1次。

（2）疗程>1周者，治疗前、治疗后第1～2周各检测1次，以后每4周检测1次，12周后至少每12周检测1次，直至疗程结束。

（3）非临床安全性研究提示有肾毒性或处方中含有肾毒性报道的药物以及易损人群等，应当酌情增加检测频度。

（五）药物性肾损伤的处理原则

1.停止用药的指征

（1）急性肾损伤：参照2012年KDIGO关于AKI的诊断标准。

（2）3个月内Scr升高>50%，和/或GFR下降>35%。

2.在临床试验过程中如以下检测指标发现异常，应及时复查予以确认，必要时咨询肾病专家作进一步评估。

（1）尿NAG酶升高2倍及以上。

（2）其他肾小管功能检测指标如尿α1-MG、尿β2-MG、尿RBP等升高2倍及以上。

（3）新发生的尿蛋白、且24小时尿蛋白定量≥0.5g。

（4）新发生的尿微量白蛋白。

（5）新发生的血尿。

（6）血肌酐升高25%～50%。

十三、参考文献

1.《中药新药临床研究指导原则》（试行），中国医药科技出版社，2002年.

2．E1-E10ICHInternationalConferenceonHarmaonisationofTechnicalRequirementsforRegistrationofPharmaceuticalsforHumanuseICHHarmonised TripartiteGuaidline.

3．DananG,BenichouC.Causalityassessmentofadversereactionstodrugs-I.Anovelmethodbasedontheconclusionsofinternationalconsensusmeetings:applicationtodrug-inducedliverinjuries.JClinEpidemiol1993;46:1323‐1330.

4．TajiriK,ShimizuY.Practicalguidelinesfordiagnosisandearlymanagementofdrug-inducedliverinjury[J].WorldJGastroenterol，2008，14(44)：6774-6785.

5．DeValleMB,AvKlintebergV,AlemN,etal.Drug-inducedliverinjuryinaSwedishUniversityhospitaloutpatienthepatologyclinic[J].AlimentPharmacolTher，2006，24，1187-1195.

6．LarreyD.Epidemiologyandindividualsusceptibilitytoadversedrugreactionsaffectingtheliver.SeminarsInLiverDis.2002;22(2):145-155.

7．InternationalConsensusMeeting.Criteriaofdrug-inducedliverdisorders.JHepatol1990;11:272-276.

8．ChalasaniNP,HayashiPH,BonkovskyHL,etal.ACGClinicalGuideline:thediagnosisandmanagementofidiosyncraticdrug-inducedliverinjury.AmJGastroenterol,2014,109(7):950-966.

9．HayashiPH,FontanaRJ.Clinicalfeatures,diagnosis,andnaturalhistoryofdrug-inducedliverinjury.SeminLiverDis,2014,34(2):134-144.

10．LeiseMD,PoteruchaJJ,TalwalkarJA.Drug-inducedliverinjury.MayoClinProc,2014,89(1):95-106.

11．FontanaRJ,SeeffLB,AndradeRJ,etal.Standardizationofnomenclatureandcausalityassessmentindrug-inducedliverinjury:summaryofaclinicalresearchworkshop.Hepotology,2010,52(2):730-742.

12．Zimmerman,HJ,1978,Drug-InducedLiverDisease,in:Hepatotoxicity,TheAdverseEffectsofDrugsandOtherChemicasontheLiver,1sted.pp.351-3,Appleton-Century-Crofts,NewYork.

13．Zimmerman,HJ,1999,Drug-InducedLiverDisease,in:Hepatotoxicity,TheAdverseEffectsofDrugsandOtherChemicalsontheLiver,2nded.pp.428-33,LippincottWilliams&Wilkins,Philadelphia.

14．http://www.fda.gov/cher/guidelines.htm

15．Temple,R,2001,HepatotoxicityThroughtheYears:ImpactontheFDA,presented/12/2001,http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm122149.pdf.

16．Reuben,A,2004,Hy’sLaw,Hepatology,39(2):574-8.

17．GuidanceforIndustryDrug-InducedLiverInjury:PremarketingClinicalEvaluation.U.S.DepartmentofHealthandHumanServices,FoodandDrugAdministration,CenterforDrugEvaluationandResearch(CDER),CenterforBiologicsEvaluationandResearch(CBER).July2009,DrugSafety(http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm.)

18．TheCriteriaCommitteeoftheNewYorkHeartAssociation.NomenclatureandCriteriaforDiagnosisofDiseasesoftheHeartandGreatVessels.9thed.Boston,Mass:Little,Brown&Co;1994:253-256.

19．ftp://ftp1.nci.nih.gov/pub/cacore/EVS/CTCAE/Archive/CTCAE\_4.0\_2009-05-29\_QuickReference\_8.5x11.pdf.

20．http://www.ich.org/fileadmin/Public\_Web\_Site/ICH\_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14\_Guideline.pdf

21．http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073161.pdf

22．陈冀莹.心肌损伤标记物的应用及临床意义.国外医学放射医学核医学分册2004;28:216-219.

23．KilickapS,BaristaI,AkgulE,etal.Ctntcanbeausefulmarkerforearlydetectionofanthracyclinecardiotoxicity.AnnalsofOncol2002;13:699.

24．MaiselS,KoonJ,KrishnaswamyP,etal.UtilityofBNPasarapid,pointofcaretestforscreeningpatientsundergoingechocardiographytodetermineleftventriculardysfunction.AmHeartJ2001;14(30):367。

25．LeeHS,SonCB,ShinSH,etal.Clinicalcorrelationbetweenbrainnatriureticpeptideandanthracyclin-inducedcardiactoxicity.CancerResTreat2008;40(3):121-126.

26．OkumuraH,IuchiK,YoshidaT,etal.Brainnatriureticpeptideisapredictorofanthracyclin-inducedcardiotoxicity.ActaHaematol2000;104(4):158-163.

27．张思洁，崔彦芝.脑钠肽检测在蒽环类药物化疗心脏毒性患者中的意义.疑难病杂志2011;10(6):444-445.

28．FeolaM,GarroneO,OccelliM,etal.Cardiotoxicityafteranthracyclinechemotherapyinbreastcarcinoma:Effectsonleftventricularejectionfraction,troponinIandbrainnatriureticpeptide.IntJCardiol2011;148:194-198.

29．MarchandiseB,SchroederE,BoslyA,etal.Earlydetectionofdoxorubicincardiotoxicity:interestofDopplerechocardiographicanalysisofleftventricularfillingdynamics.AmHeartJ.1989;118:92-98.

十四、附录

急性药物性肝损伤因果关系评价（RUCAM）

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 肝细胞型 | | | | 胆汁淤积或混合型 | | 评价 |
| 1．服药至发病时间 |  | | | |  | |  |
| 不相关 | 反应发生在开始服药前或停药后超过  15天\* | | | | 反应发生在开始服药前或停药后超过  30天\* | | 无相关性 |
| 未知 | 无法获得服药至发病时间无法获得服药至发病时间 | | | | | | 无法评价 |
|  | 初次治疗 | | 随后的治疗 | | 初次治疗 | 随后的治疗 | 计分 |
| 从服药开始  提示  可疑  从停药开始  可疑 | 5~90天  <5天或>90天  ≤15天 | | 1~15天  >15天  ≤15天 | | 5~90天  <5天或>90天  ≤30天 | 1~90天  >90天  ≤30天 | +2  +1  +1 |
| 2．病程 | ALT峰值与正常上限之间的差值 | | | | ALP或TBil峰值与正常上限之间的差值 | |  |
| 停药后  高度提示  提示  可疑  无结论  与药物作用相反  如果药物仍在使用  无结论 | 8天内降低>50%  30天内降低≥50%  在30天后不适用  没有相关资料或在30天后下降≥50%  30天后下降<50%或再升高  所有情况 | | | | 不适用  180天内下降≥50%  180天内下降<50%  不变、上升或没有资料  不适用  所有情况 | | +3  +2  +1  0  -2  0 |
| 3．危险因子 | 酒精 | | | | 酒精或怀孕 | |  |
| 有  无 |  | | | |  | | +1  0  +1  0 |
| 年龄≥55岁  年龄＜55岁 |  | | | |  | |
| 4．伴随用药 |  | | | | | |  |
| 无或伴随用药使用时间与发病时间不符合  伴随用药使用时间与发病时间相符合  已知伴随用药有肝毒性且使用时间与发病时间相符合  有证据表明伴随用药致肝损伤（再用药反应或有价值的检测） | | | | | | | 0  -1  -2  -3 |
| 5．除外其他原因 | | | | | | |  |
| （1）近期感染过甲肝病毒(anti-HAV-IgM)或乙肝病毒(anti-HBc-IgM)或丙肝病毒(anti-HCV)或有其他非甲非乙型肝炎感染的证据；胆道梗阻（B超）；酗酒（AST/ALT≥2）。近期(2周内)有低血压、休克或肝缺血史。  （2）有重要疾病并发症；临床和/或实验室提示CMV、EBV或疱疹病毒感染 | | | | ●所有原因，包括（1）和（2）完全排除  ●（1）中所有原因被排除  ●（1）中4～5个原因被排除  ●（1）中少于4个原因被排除  ●高度怀疑非药物因素 | | | +2  +1  0  -2  -3 |
| 6．药物既往肝损伤的报告 | | | |  | | |  |
| 产品说明中有肝毒性报告  有文献报道但产品说明中无相关信息  尚无肝毒性报道 | | | | | | | +2  +1  0 |
| 7．再用药反应 | | | |  | | |  |
| 阳性  可疑  阴性  未做或不可判断 | | 单用该药物ALT升高≥2×ULN  与首次发生肝损伤时的合并用药一起给药致ALT升高≥2×ULN  再用同样药物ALT仍在正常范围  其他状况 | | 单用该药物ALP或TBil升高≥2×ULN  与首次发生肝损伤时的合并用药一起给药致ALP或TBil升高≥2×ULN  再用同样药物ALP或TBil仍在正常范围  其他状况 | | | +3  +1  -2  0 |

**注：\*慢代谢型药物除外。最后判断：>8分，非常可能；6~8分，很可能；3~5分，可能；1~2分，不象；≤0分，无关。**

中药新药复方制剂中医药理论申报资料

撰写指导原则

（征求意见稿）

目录

一、处方组成及功能主治简述

二、中医药理论对主治病症的基本认识

三、拟定处方的中医药理论

（一）[处方来源及历史沿革](#_bookmark3)

（二）方解

（三）用法用量

四、处方功能主治确定的理论依据

五、处方安全性分析

（一）用药剂量

（二）配伍禁忌及毒性药味

（三）使用处方时注意事项

六、[和已有国家标准或药品注册标准的同类品种的比较](#_bookmark7)

七、参考文献

八、附件

为贯彻落实《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》中提出的“改革完善中药注册管理。及时完善中药注册分类，加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系”要求，药审中心按照《中药注册分类及申报资料要求》中临床研究申报资料模块涉及的中医药理论相关内容，组织撰写了《中药新药复方制剂中医药理论申报资料撰写指导原则》。

本指导原则适用于具有中医药理论及人用经验的中药新药复方制剂。中药复方制剂的其他注册申请，如涉及中医药理论申报资料的撰写，可参照本指导原则。

本指导原则是在遵循《中药注册分类及申报资料要求》对中医药理论资料要求的前提下，通过问卷调查等方式广泛征求中医药学界及产业界意见的基础上，结合当前监管需要制定而成，随着实践经验的不断积累和相关法规的更新，本指导原则也将随之更新完善。

一、处方组成及功能主治简述

应规范表述处方组成，功能、主治病证。

处方组成药味名称应与药品拟定质量标准中的规范名称一致，各药味剂量及炮制方法应与药学资料保持一致。中药复方制剂药味或成份的排列顺序需符合中医药的组方原则。

来源于古代经典名方的中药复方制剂，其功能主治采用中医术语规范表述，主治可以包括中医的病证和症状。来源于《古代经典名方目录》的中药复方制剂，其功能主治表述应与国家制定的《古代经典名方关键信息考证原则》的功效主治内容一致。

二、中医药理论对主治病证的基本认识

应运用中医药理论阐述主治病证（适应症）的病因病机及治疗方法概况。使用的中医药理论依据应标明出处。来源于古代医籍的，应标明所属的卷、册；来源于现代中医药理论研究或医家论述的，应提供文献或其他相关成果证明等。

三、拟定处方的中医药理论

（一）处方来源及历史沿革

应明确处方来源，并简要说明处方药味、处方药量、剂型、

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 处方名 | 处方变化情况 | | | | | 变化依据 |
| 药味及药量 | 剂型 | 适用人群 | 用法用量 | 疗程 |  |
| 处方1 |  |  |  |  |  |  |
| 处方2 |  |  |  |  |  |  |

适用人群（主治及人群范围）、用法用量及疗程等的演变情况及依据。可使用文字或参考下表，描述处方变化情况。

对于来源于古代经典名方的中药复方制剂，应提供处方出处和原文信息，通过文字或列表简述处方源流（各朝代使用情况、历代医评精选），对比申报处方在病因病机、治则治法、主治、药味、剂量等方面与原方的一致性，并给出相应的考据内容。如申报处方在药味基原和炮制方面有变化，应在此处说明。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 朝代 | 出处 | 作者 | 论述内容 |
| 1 |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |

对于基于古代经典名方加减化裁的中药复方制剂，除上述基本要求外，还应重点阐述加减化裁的具体理由；如来源于多个经典名方，还应阐述其组合使用的缘由，以便为经典名方的确认及人用经验的支持提供依据。

简述处方源流，可参考下表：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 原文 | 申报处方 | 是否一致  （否，请说明理由） |
| 病因病机 |  |  |  |
| 治则治法 |  |  |  |
| 主治 |  |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 原文药味名 | 现处方药味名 | 考据情况 |
| 药味1 |  |  |  |
| 药味2 |  |  |  |

对比处方药味名，可参考下表：

**注：若无古今药味名差异的，可不列此项。如药味基原和炮制有变化的可在此处说明。**

对比剂量情况，可参考下表：

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 原文剂量表述 | 换算成现代剂量 | 现处方选择剂量 | 剂量选择依据 |
| 药味1 |  |  |  |  |
| 药味2 |  |  |  |  |

（二）方解

方解应以中医药理论为指导，围绕主治病证的病因病机和治则治法，清晰阐释组方原理，体现方证一致。

一般可以采用“君臣佐使”的组方分析理论进行分析：对于君药、臣药、佐药和使药齐备者，方解中应明确君药、臣药、佐药和使药及其配伍原理，说明单味药的功效或多味药相合的功效；对于君药、臣药、佐药和使药难以齐备或确定者，应明确君药及其功效，其他药味至少按其方药作用归类，分清主次，说明配伍原理和功效。

难以采用“君臣佐使”的方式进行方解的，可以采用其他组方配伍分析方法。

此外，均应总结全方的功效和配伍特点。

对于含有贵细药材、濒危药材的，应在此处说明其使用的必要性；含有特殊炮制工艺的，可在此处表明中医药理论的支持依据。

（三）用法用量

用法应明确给药途径、给药方式、给药时间等。属中医特色的用法（如药引、穴位给药等），应说明理由及依据。

用量须根据人用经验或临床实践的结果说明临床推荐使用的剂量或常用的剂量范围，给药间隔及疗程。应准确地列出用药的剂量、计量方法、用药次数，并应特别注意用药剂量与制剂规格的关系。

来源于古代经典名方的中药复方制剂，应说明用法用量确定的依据。

四、处方功能主治确定的理论依据

结合中医药理论对主治病证（适应症）的普遍认识及处方情况，对处方进行综合评价，分析说明处方功能主治确定的理论依据，可依据组方配伍法则与所治疗疾病病因病机契合度、处方传承来源是否清晰等方面进行阐述。

五、处方安全性分析

（一）用药剂量

列明处方中各药味的日用量，及其在国家或地方标准中的剂量范围。可参考下表：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 药味名 | 日用量 | 标准中用量 | 引用标准出处 |
| 处方药味1 |  |  |  |
| 处方药味2 |  |  |  |

（二）配伍禁忌及毒性药味

说明处方中是否含有中药传统配伍禁忌（十八反、十九畏）。明确处方是否含已有标准中标注具有毒性的药味。同时，如涉及现代药理毒理研究或临床应用发现有安全性风险的药味，也建议一并列出。

（三）使用处方时注意事项

根据中医药理论及处方特点，使用现代语言规范表述基于中医病证或体质等因素需要慎用、禁用者；妊娠、哺乳期等特殊情况下的禁忌；在饮食以及与其他药物同时应用等方面的注意事项。如有药后调护，应当予以明确。

六、和已有国家标准或药品注册标准的同类品种的比较

与已上市组方类同、功能主治一致的品种进行对比，说明处方的特点。

七、参考文献

应以参考文献标准格式列明参考文献。

八、附件

所依据的中医药理论如有现代研究文献或研究成果支持，应在此处提供相关附件；如有古代医籍支持，可在此处提供原文。

中药新药质量研究技术指导原则（试行）

一、概述

中药新药的质量研究是在中医药理论的指导下，采用各种技术、方法和手段，通过研究影响药品安全性和有效性的相关因素，确定药品关键质量属性的过程。质量研究的目的是确定质量控制指标和可接受范围，为药品生产过程控制和质量标准建立提供依据，保证药品的安全性、有效性和质量可控性。

基于中药多成份复杂体系的特点，中药新药的质量研究应以临床价值和需求为导向，遵循中医药理论，坚持传承和创新相结合，运用物理、化学或生物学等新技术、新方法从多角度研究分析药品的质量特征。同时，质量研究还应体现质量源于设计、全过程质量控制和风险管理的理念，通过对药材/饮片、中间体（中间产物）、制剂的药用物质及关键质量属性在不同环节之间的量质传递研究，以及药用物质与辅料、药包材相互影响的研究，不断提高中药的质量控制水平。

本技术指导原则旨在为中药新药的质量研究提供参考，相关内容将根据科学研究和中医药发展情况继续完善。

二、基本原则

（一）遵循中医药理论指导

中药尤其是复方制剂的物质基础复杂，在进行质量研究

时应尊重传统中医药理论与实践，根据不同药物的特点，采用各种研究技术和方法，有针对性地开展质量研究，反映中药整体质量。

1. 传统质量控制方法与现代质量研究方法并重

传统经验方法对中药的质量研究和质量控制具有重要意义，同时鼓励现代科学技术在中药质量研究中的应用。应根据药物自身特点，运用物理、化学或生物学等现代研究方法分析药品的质量特征，研究质量特征的表征方法、关键质量属性、质量评价方法和量质传递规律，有效地反映药品的质量。

（三）以药用物质基础为重要研究内容

在中药新药质量研究过程中，药用物质基础研究应以中医药理论和临床实践为指导，同时关注与安全性、有效性的关联研究。通过药用物质基础相关属性的研究为生产过程控制和质量标准制定提供科学依据。

（四）以保证安全有效、质量可控为目标

中药新药的质量控制方法和指标应能反映药品的安全、有效、稳定、可控。药材/饮片、中间体、制剂的药用物质及关键质量属性、量质传递规律以及药用物质与辅料、药包材相互影响是质量研究的主要内容，应围绕安全性和有效性选择适宜的研究方法和质量控制指标，以客观地表征中药质量特征，为中药质量控制提供科学依据。

（五）贯穿药品全生命周期

中药质量研究不仅应体现在原辅料质量、生产工艺及设备选择、过程控制与管理、制剂质量标准制定、风险控制与评估等药品生产全过程，还应贯穿于药品全生命周期。应加强药品上市后质量研究，不断提升产品质量，构建符合中药特点的全过程和全生命周期的质量控制体系，保证中药新药质量的可控性和稳定均一。

三、主要内容

（一）药材/饮片

药材/饮片作为制剂源头，其质量直接影响药品的质量，应加强药材/饮片生产全过程质量研究与控制，鼓励应用现代信息技术建立药材/饮片的追溯体系。

中药新药用药材/饮片的质量控制应参考其系统研究结果，并结合具体品种的药材/饮片及其与中间体、制剂的相关性研究结果，确定药材/饮片的质量控制指标及范围，以满足中药新药的质量设计要求。

应关注药材种植养殖、生产、加工、流通、贮藏过程中包括农药残留、重金属及有害元素、真菌毒素等对药材安全性的影响。如处方中含有动物药味，应关注引入病原体的可能性；同时，应关注动物药味中激素、抗菌素使用的问题，以及一些药材感染产毒真菌而发生的真菌毒素污染等，必要时建立专门的安全性控制方法；处方若含雄黄、朱砂等矿物药时，还应建立合理的矿物纯度控制指标，并研究其可能在人体溶出被吸收的重金属及有害元素价态对安全性的影响；处方若含毒性药味，应关注其安全性和有效性，必要时制定合理的限量或含量范围。

（二）中间体

中间体研究是中药新药质量研究的重要内容之一，应结合制备工艺特点，研究中间体（如生药粉、浓缩液、浸膏等）的质量，特别是直接用于药物制剂的中间体。根据药品的不同特点，研究其理化性质、化学成份、生物活性等以及与安全性、有效性相关的影响因素。

1.理化性质

理化性质研究对于中间体的质量控制、后续的制剂研究等具有重要意义。对于化学成份复杂、有效成份不明确的中药复方制剂，应关注中间体整体理化性质研究。

对于液体和半固体，应根据后续制剂的需要和药用物质组成研究情况，从性状、相对密度、pH值、澄明度、流动性、总固体等质量信息中确定影响药品质量的关键质量属性。

对于直接入药的生药粉，应重点关注其粒度、粒径分布及混合均匀度等。

对于浸膏粉，应对流动性、堆密度、溶解性、吸湿性等进行研究，根据药物本身的性质和后续制剂的要求，确定其关键质量属性。

2.化学成份

中药的化学成份复杂多样，应根据中药新药的特点，进行有重点的系统化学成份研究。

2.1复方制剂

复方制剂的质量研究应在中医药理论指导下，结合功能主治、既往使用情况开展系统的化学成份研究。

应重视处方药味化学成份文献研究，了解各种成份的化学类别、结构、含量以及分析测定方法等。

重点关注与中药安全性、有效性相关的化学成份，关注处方中君药、贵细药、毒剧药或用量较大药味的化学成份。

对确定的工艺所得的药用物质进行有针对性的研究，识别关键质量属性。

2.2从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物及其制剂

由于此类提取物在制备过程中富集了与药效有关的化学成份，应重点系统研究提取物的组成、化学成份含量等，并通过单体成份含量、大类成份含量及指纹/特征图谱等多种方式予以充分表征。

还应对提取物中其他成份的种类等进行研究，以保证提取物药用物质基础的稳定均一。

3.与安全性有关的因素

3.1内源性毒性成份

处方中若含有毒性药味时，应结合毒理学研究结果分析内源性毒性情况，同时还应关注含有与已发现的毒性成份化学结构类似成份的药味，以及与已知毒性药味相同科属的药味。

对于含毒性成份明确的药味时，应建立毒性成份的限量检查方法，明确安全限量或规定不得检出；若毒性成份又是有效成份时，则应根据文献报道和安全性、有效性研究结果制定毒性成份的含量范围（上下限）。

对于含毒性明确但毒性成份尚不明确的药味时，应根据中医药理论和临床传统使用方法，研究确定其安全剂量范围，或开展毒性成份的确定性研究和药用物质毒理的深入研究，加强质量控制。

3.2外源性污染物

外源性污染物主要包括由药材/饮片中引入的农药残留（包括植物生长调节剂及其降解物）、重金属及有害元素、真菌毒素、二氧化硫等，还包括提取加工过程中引入的有机溶剂残留、树脂残留等以及贮藏过程中（如适用）滋生的微生物。此外，还应关注可能来自设备及其组件的污染。

通过系统研究和分析中间体中所含外源性污染物的情况，对于可能由药材/饮片中引入农药残留、重金属及有害元素、真菌毒素的，应分析其在中间体中的保留情况，研究建立必要的检查方法。

若提取加工过程中有使用树脂及/或有机溶剂时，应研究分析其在中间体中的残留或富集情况，评估安全性风险，并制定合理的控制方法。

4.生物活性

鼓励开展探索中药新药的生物活性测定研究。建议结合药理学或毒理学研究结果，建立生物活性测定方法以作为常规物理化学方法的替代或补充，提高中药新药的质量评价与功能主治（适应症）、安全性的关联性。

（三）制剂

应根据中药新药特点，在药材/饮片、中间体、制剂生产过程以及稳定性等研究基础上，结合药用物质基础研究、安全性和有效性研究结果，开展制剂质量研究，重点关注以下方面：

1.剂型

剂型是影响中药新药质量的重要因素之一。中药新药一般基于临床使用需求，综合考虑药物处方组成、药用物质的理化性质、不同剂型的载药量、临床用药剂量、患者的顺应性等因素选择给药途径并确定剂型。

中药新药应根据不同剂型特点和要求，研究建立相应的质量控制项目以表征所选剂型的特点。不同类型制剂一般要求可参照《中国药典》制剂通则的规定设定关键控制指标，如口服固体制剂的崩解时限、栓剂的融变时限等。

2.制剂处方、成型工艺

制剂处方的确定应参考中间体的理化性质、化学成份和生物活性的研究结果，还应结合剂型特点综合考虑中间体的性质、所选辅料的作用及原辅料间的相互作用，研究成型工艺过程对药用物质的影响和质量控制方法。

应关注药用物质在制剂过程中受到溶剂、辅料以及各种加工条件的影响，特别是有效成份、易挥发性成份、热敏性成份、其他不稳定成份在干燥、灭菌过程中由于温度过高或受热时间过长造成的成份损失等质量影响。

应参考药用物质稳定性情况，确定制剂工艺关键控制点和控制目标，以保证药品质量稳定。

3.微生物控制

药材/饮片及其制剂过程中可能会产生微生物污染（包括初级污染、次级污染），应结合处方药味、加工或工艺特点、给药途径、药品特性等情况综合考虑，研究采取适当的微生物控制措施或采用适当的去除微生物的方法（如热压处理、瞬时高温等）。去除微生物的方法应经过验证，并保证其对药用物质基础无明显影响。

对于制剂必须进行微生物检验，其微生物限度取决于剂型和给药途径。微生物限度检查应符合《中国药典》的相关规定。

4.其他

对从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物新药，建议根据剂型的要求开展溶出度研究，建立相应的溶出度检查方法；鼓励对其他类型创新药物根据自身的特点开展相关研究。对于在制剂中含量较少或在制剂处方中占比较少的药用物质，应关注其含量均匀度，并进行相关研究及验证。

（四）质量研究的关联性

1.与安全性、有效性的关联性

中药新药的质量研究应以保证药品的安全性和有效性为目的，选择针对性的研究方法和质量控制指标，表征中药新药的质量特征。

2.与工艺研究的关联性

不同制备工艺获得的药用物质及其性质不同，直接影响药品的安全性和有效性。质量研究应贯穿于工艺研究及生产质量控制的全过程，确保生产出质量一致的产品。

3.与稳定性研究的关联性

稳定性研究也是质量研究的重要内容。稳定性研究的考察指标应能反映药品内在质量变化、反映质量研究的结果。

质量研究应关注制剂中挥发性、热敏性、易氧化等不稳定成份、有效成份的变化，特别应关注毒性成份的变化。应关注生药粉入药、有发酵过程等污染风险较高的药材/饮片及其制剂贮藏期间真菌毒素等污染的变化并进行控制。

中药新药质量标准研究技术指导

原则（试行）

# 一、概述

中药质量标准是中药新药研究的重要内容。中药质量标准研究应遵循中医药发展规律，坚持继承和创新相结合，体现药品质量全生命周期管理的理念；在深入研究的基础上，运用现代科学技术，建立科学、合理、可行的质量标准，保障药品质量可控。

研究者应根据中药新药的处方组成、制备工艺、药用物质的理化性质、制剂的特性和稳定性的特点，有针对性地选择并确定质量标准控制指标，还应结合相关科学技术的发展，不断完善质量标准的内容，提高中药新药的质量控制水平，保证药品的安全性和有效性。

本指导原则旨在为我国中药新药质量标准研究提供技术指导，重点阐述中药新药质量标准研究及质量标准制定的基本要求，天然药物的质量标准研究也可参照本指导原则。

# 二、基本原则

（一）质量标准应能反映中药质量

质量标准应根据中药的特点反映中药制剂的质量，并与药物的安全性、有效性相关联。鼓励采用多种形式开展中药活性成份的探索性研究，对处方中所有药味均应建立相应的鉴别方法；通常应选择所含有效（活性）成份、毒性成份和其他指标特征明显的化学成份等作为检测指标。建立质量标准应对检验项目及其标准设置的科学性及合理性、检验方法的适用性和可行性进行评估。在质量标准研究过程中，鼓励探索临床试验及非临床研究结果与试验样品中各指标成份的相关性，开展与中药安全性、有效性相关的质量研究，为质量标准中各项指标确定的合理性提供充分的依据。

（二）质量标准研究的关联性

中药饮片或提取物、中间产物、制剂等质量标准构成了中药制剂的质量标准体系，完善的质量标准体系是药品质量可追溯的基础；反映了中药制剂生产过程中，定量或质量可控的药用物质从饮片或提取物、中间体到制剂的传递过程，这种量质传递过程符合中药制剂的质量控制特点，也体现了中药制剂质量标准与工艺设计、质量研究、稳定性研究等的关系。

（三）质量标准研究应反映制剂特点

质量标准应结合制剂的处方组成、有效成份或指标成份、辅料以及剂型的特点开展针对性研究。不同药物制剂的药用物质基础各不相同，其质量标准的各项检测指标、方法及相关要求等也应分别体现各自不同的特点。中药质量控制方法选择应因药制宜，鼓励多种方法融合。中药复方制剂所含成份与其处方、工艺密切相关，应在其质量标准中建立多种指标的检验检测项目。质量标准各项指标限度及其范围应根据临床试验用样品等的研究数据来确定。

（四）质量标准应科学、规范、可行

中药新药质量标准应符合《中国药典》凡例、制剂通则和各检验检测方法等的要求。质量标准研究应参照《国家药品标准工作手册》的规范，按照《中国药典》中的《药品质量标准分析方法验证指导原则》的要求进行系统研究和验证，以证明分析方法的合理性、可行性。质量标准研究用样品应具有代表性，各检验检测方法应简便、可行。应根据检验检测的需要，合理地选择标准物质，鼓励选择对照提取物用于多指标成份的含量测定方法的研究。新增的标准物质应按照《药品标准物质研究技术指导原则》的要求，进行结构确证、纯度分析等标定相关研究，并按《药品标准物质原料申报备案办法》的要求送中国食品药品检定研究院对标准物质进行备案。

（五）质量标准研究的阶段性

中药新药质量标准研究是随着新药研究的不断推进而逐步完善的过程。在临床试验前的研究阶段，应着重研究建立包括毒性成份在内的主要指标的检验检测方法，质量标准涉及安全性的指标应尽可能全面。在临床试验期间，应研究建立全面反映制剂质量的指标、方法，提高药品质量的可控性。新药上市前的研究阶段，应重点考虑制剂质量标准的各项指标与确证性临床试验样品质量标准相应指标的一致性。基于风险评估的考虑，合理选择纳入质量标准的检验检测项目，并根据临床试验用样品的检验检测数据制定合理的限度、含量范围等。药品上市后，还应积累生产数据，继续修订完善质量标准。

（六）质量标准应具有先进性

质量标准采用的方法应具有科学性、先进性和实用性，并符合简便、灵敏、准确和可靠的要求。现代科学技术的发展为中药新药的质量标准研究提供了更多的新技术、新方法。若现代科学技术发展的成果符合中药质量标准研究及检验检测实际需要，鼓励在质量标准中合理利用有关的新技术、新方法，以利于更好地反映中药的内在质量。对于提高和完善质量标准的研究，若有采用新方法替换标准中的原方法的情况，则应开展二者的对比研究，合理确定相关指标的质量控制要求。

# 三、主要内容

中药新药质量标准的内容一般包括：药品名称、处方、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、指纹/特征图谱、含量测定、功能与主治、用法与用量、注意、规格、贮藏等。以下就中药新药质量标准中部分项目的主要研究内容及一般要求进行简要说明：

（一）药品名称

包括药品正名与汉语拼音名，名称应符合国家药品监督管理部门的有关规定。

（二）处方

处方包括组方饮片和提取物等药味的名称与用量，复方制剂的处方药味排序一般应按君、臣、佐、使的顺序排列。固体药味的用量单位为克（g），液体药味的用量单位为克（g）或毫升（ml）。处方中各药味量一般以1000个制剂单位（片、粒、g、ml等）的制成量折算；除特殊情况外，各药味量的数值一般采用整数位。

处方药味的名称应使用国家药品标准或药品注册标准中的名称，避免使用别名或异名，详细要求参照《中国药典》的有关规范。如含有无国家药品标准且不具有药品注册标准的中药饮片、提取物，应单独建立该药味的质量标准，并附于制剂标准中，提取物的质量标准应包括其制备工艺。

（三）制法

制法为生产工艺的简要描述，一般包含前处理、提取、纯化、浓缩、干燥和成型等工艺过程及主要工艺参数。制法描述的格式和用语可参照《中国药典》和《国家药品标准工作手册》的格式和用语进行规范，要求用词准确、语言简练、逻辑严谨，避免使用易产生误解或歧义的语句。

（四）性状

性状在一定程度上反映药品的质量特性，应按制剂本身或内容物的实际状态描述其外观、形态、嗅、味、溶解度及物理常数等。通常描述外观颜色的色差范围不宜过宽。复合色的描述应为辅色在前，主色在后，如黄棕色，以棕色为主。性状项的其他内容要求应参照《中国药典》凡例。

（五）鉴别

鉴别的常用方法有显微鉴别法、化学反应法、色谱法、光谱法和生物学方法等。鉴别检验一般应采用专属性强、灵敏度高、重现性好、快速和操作便捷的方法，鼓励研究建立一次试验同时鉴别多个药味的方法。

制剂中若有直接入药的生药粉，一般应建立显微鉴别方法；若制剂中含有多种直接入药的生药粉，在显微鉴别方法中应分别描述各药味的专属性特征。化学反应鉴别法一般适用于制剂中含有矿物类药味以及有类似结构特征的大类化学成份的鉴别。色谱法主要包括薄层色谱法（TLC/HPTLC）、气相色谱法（GC）和高效液相色谱法（HPLC/UPLC）等。TLC法可采用比移值和显色特征等进行鉴别，对特征斑点的个数、比移值、斑点颜色、紫外吸收/荧光特征等与标准物质的一致性予以详细描述；HPLC法、GC法可采用保留时间等色谱特征进行鉴别。若处方中含有动物来源的药味并且在制剂中仅其蛋白质、多肽等生物大分子成份具备识别特征，应研究建立相应的特异性检验检测方法。

（六）检查

1.与剂型相关的检查项目

应根据剂型特点及临床用药需要，参照《中国药典》制剂通则的相应规定，建立反映制剂特性的检查方法。若《中国药典》通则中与剂型相关的检查项目有两种或两种以上的方法作为可选项，应根据制剂特点进行合理选择，并说明原因。

2.与安全性相关的检查项目

处方含易被重金属及有害元素污染的药味，或其生产过程中使用的设备、辅料、分离材料等有可能引入有害元素，应建立相应的重金属及有害元素的限量检查方法，应在充分研究和风险评估的基础上制定合理的限度，并符合《中国药典》等标准的相关规定。

制剂工艺中若使用有机溶剂（乙醇除外）进行提取加工，在质量标准中应建立有机溶剂残留检查法；若使用大孔吸附树脂进行分离纯化，应根据树脂的类型、树脂的可能降解产物和使用溶剂等情况，研究建立提取物中可能的树脂有机物残留的限量检查方法，如苯乙烯型大孔吸附树脂可能的降解产物主要包括但不限于苯、正己烷、甲苯、二甲苯、苯乙烯、二乙基苯等。上述溶剂残留限度或树脂有机物残留限度应符合《中国药典》的规定，或参照国际人用药品注册技术协调会（ICH）的相关要求制订。

若处方中的药味含有某一种或一类毒性成份而非药效成份，应针对该药味建立有关毒性成份的限量检查方法，其限度可根据相应的毒理学或文献研究资料合理制定。

1. 与药品特性相关的检查项目

应根据药品的特点建立有针对性的检查项目，如提取的天然单一成份口服固体制剂应建立有关物质、溶出度等的检查方法；含难溶性提取物的口服固体制剂，应进行溶出度的检查研究。主要指标成份为多糖类物质的制剂，应研究建立多糖分子量分布等反映大分子物质结构特征的专属性检查方法。

1. 检查限度的确定

质量标准中应详细说明各项检查的检验方法及其限度。一般列入质量标准的检查项目，应从安全性方面及生产实际充分论证该检验方法及其限度的合理性。设定的检查限度尤其是有害物质检查限度应在安全性数据所能支持的水平范围以内。

（七）浸出物

浸出物检查可用作控制提取物总量一致性的指标。浸出物的检测方法可根据制剂所含主要成份的理化性质选择适宜的溶剂（不限于一种），基于不同的溶剂可将浸出物分为水溶性浸出物、醇溶性浸出物、乙酸乙酯浸出物及醚浸出物等。应系统研究考察各种影响因素对浸出物检测的影响，如辅料的影响等。浸出物的检测方法中应注明溶剂的种类及用量、测定方法及温度参数等，并规定合理的浸出物限度范围。

（八）指纹/特征图谱

中药新药制剂（提取的天然单一成份制剂除外）一般应进行指纹/特征图谱研究并建立相应的标准。内容一般包括建立分析方法、色谱峰的指认、建立对照图谱、数据分析与评价等过程。

指纹/特征图谱一般采用各种色谱方法，如HPLC/UPLC法、HPTLC法、GC法等。应根据所含主要成份的性质研究建立合适的供试品制备方法。若药品中含多种理化性质差异较大的不同类型成份，可考虑针对不同类型成份分别制备供试品，并建立多个指纹/特征图谱以分别反映不同类型成份的信息。若一种方法不能完整体现供试品所含成份特征，可采用两种或两种以上的方法获取不同的指纹/特征图谱进行分析。

指纹/特征图谱的检测方法、参数等的选择，应以反映制剂所含成份信息最大化为原则。一般选取容易获取的一个或多个主要活性成份或指标成份作为参照物；若无合适的参照物，也可选择图谱中稳定的色谱峰作为参照峰，并应尽可能对其进行指认。

通过对代表性样品指纹/特征图谱的分析，选择各批样品中均出现的色谱峰作为共有峰。可选择其中含量高、专属性强的色谱峰（优先选择已知有效/活性成份、含量测定指标成份及其他已知成份）作为特征峰。指纹/特征图谱研究过程中，应尽可能对图谱中主要色谱峰进行指认。

指纹/特征图谱一般以相似度或特征峰相对保留时间、峰面积比值等为检测指标。可根据多批样品的检测结果，采用指纹图谱相似度评价系统计算机软件获取共有峰的模式，建立对照指纹图谱，采用上述软件对供试品指纹图谱与对照指纹图谱进行相似度分析比较，并关注非共有峰的特征。特征图谱需确定各特征峰的相对保留时间及其范围。应在样品检测数据的基础上进行评价，制定指纹/特征图谱相似度或相对保留时间、峰面积比值及其范围。

（九）含量测定

1.含量测定指标的选择

制剂的处方组成不同，其含量测定指标选择也不相同。提取的天然单一成份制剂选择该成份进行含量测定。组成基本明确的提取物制剂应建立一个或多个主要指标成份的含量测定方法，应研究建立大类成份的含量测定方法。

复方制剂应尽可能研究建立处方中多个药味的含量测定方法，根据其功能主治，应首选与药品安全性、有效性相关联的化学成份，一般优先选择有效/活性成份、毒性成份、君药所含指标成份等为含量测定指标。此外，需考虑含量测定指标与工艺、稳定性的相关性，并尽可能建立多成份或多组分的含量测定方法。若制法中包含多种工艺路线，应针对各种工艺路线研究建立相关有效/活性成份或指标成份的含量测定方法；若有提取挥发油的工艺，应进行挥发油总量或相应指标成份的含量测定方法研究，视情况列入标准；若含有明确的热敏感成份，应进行可反映生产过程中物料的受热程度及稳定性的含量测定方法研究，视情况列入标准。

2.含量测定方法

含量测定方法包括容量（滴定）法、色谱法、光谱法等，其中色谱方法包括GC法和HPLC/UPLC法等，挥发性成份可优先考虑GC法或GC-MS法，非挥发性成份可优先考虑HPLC/UPLC法。矿物类药味的无机成份可采用容量法、原子吸收光谱法（AAS）、电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-AES）、电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）等方法进行含量测定。

含量测定所采用的方法应通过方法学验证。

3.含量范围

提取的天然单一成份及其制剂一般应规定主成份的含量范围；应根据其含量情况和制剂的要求，规定单位制剂中该成份相当于标示量的百分比范围。

提取物质量标准中应规定所含大类成份及主要指标成份的含量范围，大类成份及主要指标成份可以是一种或数种成份；制剂应根据提取物的含量情况和制剂的要求，规定大类成份和主要指标成份的含量范围。

复方制剂鼓励建立多个含量测定指标，并对各含量测定指标规定含量范围。处方若含有可能既为有效成份又为有毒成份的药味，应对其进行含量测定并规定含量范围。

（十）生物活性测定

生物活性测定方法一般包括生物效价测定法和生物活性限值测定法。由于现有的常规物理化学方法在控制药品质量方面具有一定的局限性，鼓励探索开展生物活性测定研究，建立生物活性测定方法以作为常规物理化学方法的替代或补充。

采用生物活性测定方法应符合药理学研究的随机、对照、重复的基本原则，建立的方法应具备简单、精确、可行、可控的特点，并有明确的判断标准。试验系统的选择与实验原理和制定指标密切相关，应选择背景资料清楚、影响因素少、检测指标灵敏和性价比高的试验系统。表征药物的生物活性强度的含量（效价）测定方法，应按生物活性测定方法的要求进行验证。不同药物的生物活性测定方法的详细要求，可参照相关指导原则。

（十一）规格

制剂规格表述应参照《中成药规格表述技术指导原则》的相关要求。

（十二）贮藏

贮藏项目表述的内容系对药品贮藏与保管的基本要求。药品的稳定性不仅与其自身的性质有关，还受到许多外界因素的干扰。应通过对直接接触药材（饮片）、提取物、制剂的包装材料和贮藏条件进行系统考察，根据稳定性影响因素和药品稳定性考察的试验结果，确定贮藏条件。

# 四、主要参考文献

1．国家药品监督管理局.《中药新药研究的技术要求》，1999年.

2．国家食品药品监督管理局.《天然药物新药研究技术要求》，2013年.

3．国家药典委员会.《国家药品标准工作手册》，2012年.

中药新药用饮片炮制研究技术指导

原则（试行）

一、概述

中药新药用饮片炮制与新药制剂的质量控制和临床疗效密切相关，需要在新药研制阶段遵循中医药理论，围绕新药特点和研究设计需要开展研究。为指导中药新药用饮片炮制研究，为中药制剂生产提供安全、有效和质量稳定的饮片，制定本指导原则。

本指导原则主要包括炮制工艺、炮制用辅料、饮片标准、包装与贮藏等内容，旨在为中药新药用饮片炮制的研究提供参考。

二、一般原则

（一）遵循中医药理论

饮片炮制研究应遵循中医药理论，继承传统炮制经验和技术，守正创新。饮片炮制方法、工艺参数、炮制程度、贮藏条件及养护管理等应尊重传统炮制经验和技术。鼓励采用传统经验与现代科学技术相结合的方式开展饮片炮制研究。

（二）满足中药新药研究设计的需要

饮片炮制研究应满足中药新药研究设计的需要，根据药材的关键质量属性、生产设备能力等研究确定炮制工艺参数及质量要求。中药新药用饮片，如确需采用其他炮制方法的，应进行充分的研究。中药新药用饮片与临床调剂用饮片的规格可不同，应在遵循传统炮制方法基础上，根据药材特点及制剂生产规模、提取工艺特点、质量控制要求等确定合适的饮片规格和质量要求。饮片炮制应符合药品生产质量管理规范的要求。

（三）建立完善质量标准

根据中药新药研究设计的需要，药材、饮片及中药制剂质量标准关联性的研究结果，建立完善相应的饮片标准，其检测项目的设立应关注与安全性、有效性的关联。炮制用药材及辅料均应符合相关标准。无标准的饮片、炮制用辅料，应研究建立相应的标准。已有标准但尚不能满足质量控制需要的，应研究完善相应的标准。

（四）加强全过程质量控制

饮片炮制应进行全过程质量控制，对炮制过程中导致中药制剂质量波动的关键环节和风险控制点加强研究和控制，规范饮片炮制的文件管理。鼓励运用现代信息技术建立饮片追溯体系，实现来源可查、去向可追。

三、基本内容

（一）炮制工艺

根据中医药理论、临床用药及中药新药研究设计需要，在继承传统工艺的基础上，对药材进行净制、切制、炮炙等炮制具体工艺研究，确定工艺参数、生产设备等，并进行工艺验证。炮制所用的生产设备应与炮制工艺、生产规模及饮片质量要求相适应。

1．净制

常用的方法有挑选、风选、水选、筛选、剪切、刮、削、剔除、刷、擦、碾、撞等。应根据药材情况及中药制剂生产要求进行净制，通过研究选择合适的净制方法，达到规定的净度要求。

饮片粉碎后以药粉直接入药的口服制剂，应在水洗等净制环节对药材（饮片）中微生物污染种类及污染水平进行研究，在保证饮片质量的前提下，采用合理的方法、设备、条件等，有效降低微生物污染水平。

2．切制

除少数药材鲜切、干切外，一般需经过软化处理，使药材利于切制。常用的软化方法包括喷淋、淘洗、泡、漂、润等，应研究选择合适的软化方法，避免有效成份损失或破坏，明确软化的具体方法、设备、吸水量、温度、时间等工艺参数。

鼓励开展新型切制技术研究，应以尊重传统加工炮制经验和保证饮片质量为前提，并符合药品生产质量管理规范的有关要求，研究制定工艺参数和质量标准。产地趁鲜切制品种未收载于国家药品标准或省、自治区、直辖市的药材（饮片）标准或炮制规范的，应与传统方法进行充分的对比研究。药材采用破碎等技术加工成适合提取的饮片形式的，应研究说明方法的合理性，并根据药材特性选择合适的方法及参数，使破碎后饮片的大小分布在合适的范围内。

3．炮炙

常用的方法有炒、炙、煅、蒸、煮、复制、煨等。炮炙应充分考虑温度、时间、所用辅料的种类和用量等对饮片质量的影响，结合饮片特点及规格、生产设备及规模等，研究确定炮炙关键工艺参数。如炒制，一般应明确炒药设备（如型号、工作原理及关键技术参数等）、饮片规格、投料量、炒制温度（应结合设备情况明确炒制温度的测试点）、转速、炒制时间等工艺参数。如需加辅料，应明确辅料种类、用量、加入方式等内容。炮炙程度（即终点控制）鼓励采用传统经验与现代技术相结合的方法进行判断，如可采用智能识别、图像对比等方法，根据性状对饮片炮炙程度进行判断，规定合理范围，保证批间质量的稳定。

对于发酵法、发芽法、水飞法、制霜法等特殊炮炙方法，应充分尊重传统炮制工艺，明确关键工艺参数、生产设备等。

4．干燥

炮制过程中需干燥的饮片应及时处理，避免因干燥不及时而引起微生物污染及变质、腐败等。常用的干燥方法包括晒干或阴干、烘干等。应根据具体饮片性质选择适宜的干燥方法和条件，应对干燥设备、温度、时间、物料厚度等进行研究，明确方法及工艺参数。在干燥过程中应采取有效措施防止饮片被污染和交叉污染，鼓励采用新型低温干燥技术。

（二）炮制用辅料

1．炮制用辅料制备

炮制用辅料需外购的，一般应选用以传统工艺制备的产品。如醋，应为米、麦、高粱等酿制而成，不得添加着色剂、调味剂等。

炮制用辅料需自行制备的，一般应按饮片炮制规范、药材/饮片标准收载的制备方法制备，加强过程控制，保证炮制用辅料质量稳定，必要时应进行制备方法的研究，明确制备方法及工艺参数。如甘草汁、姜汁等临用前配制的，应按炮制规范规定的方法制备，并研究细化工艺参数（如加水量、提取次数、煎煮时间等）。

辅料制备方法未收载于国家药品标准或省、自治区、直辖市的药材/饮片标准或炮制规范的，应尊重传统经验，进行制备方法研究，明确适宜的制备方法及工艺参数。

来源于动物的辅料，应对可能引发人畜共患病的病原微生物进行灭活研究和验证。

2．炮制用辅料标准

炮制用辅料已有药用或食用标准的，一般可沿用原标准，必要时根据传统经验及炮制要求进行完善。无标准的，应结合其质量特点，研究建立符合药用要求的质量标准。

特殊来源的辅料，应加强针对性研究。如来源于矿物的辅料，应对重金属及有害元素等进行研究，必要时在辅料标准中建立相应检测项；来源于动物的辅料，应对可能引发人畜共患病的病原微生物等进行研究，必要时建立相应检测方法。

制备炮制用辅料所用原材料也应符合相关产品的质量要求。

3．炮制用辅料的包装及贮藏

应根据辅料特点选择合适的包装材料/容器，必要时应进行辅料与包材的相容性研究。根据稳定性研究结果确定炮制用辅料的贮藏条件。

（三）饮片标准

饮片标准应突出中药炮制特色，注重对传统炮制经验进行总结，反映饮片的质量特点，体现饮片与药材、中药制剂质量标准的关联性，体现中药复杂体系整体质量控制的要求。制定合理的饮片标准，并对饮片炮制进行全过程质量控制，有利于保证饮片质量的稳定。采用特殊方法炮制或具有“生熟异治”特点的饮片应建立区别于对应生品的专属性质控方法。

饮片标准的内容一般包括：名称、基原、产地、炮制、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、性味与归经、功能与主治、用法与用量、注意、贮藏等。另外，鼓励针对饮片特点和染色、增重、掺杂使假、易霉烂变质等常见问题加强研究，根据风险管理的需要，参照国家相关补充检验方法或研究增加针对性的检测项目，建立相应的检测方法，必要时列入标准。

以下就饮片标准中部分项目的主要研究内容及一般要求进行简要说明：

【炮制】明确饮片的炮制方法、关键工艺参数、辅料种类及用量、炮制程度的要求等。

【性状】根据实际生产用饮片的特点描述其形状、大小、色泽、味道、气味、质地等；必要时附饮片彩色图片。

【鉴别】采用传统经验方法、显微鉴别法、化学反应法、色谱法、光谱法等手段建立饮片的专属性鉴别方法，尤其是存在伪品、易混淆品的饮片，应进行充分的对比研究说明其专属性。在鉴别方法的研究过程中，鼓励采用对照药材（饮片）、对照提取物、标准图谱等为对照，提高鉴别方法的专属性。为提高薄层色谱鉴别方法的专属性，应根据研究结果完善鉴别斑点个数、颜色、位置等内容的描述。

【检查】应对饮片中水分、总灰分、酸不溶性灰分、二氧化硫残留量等项目进行研究，必要时列入标准，并制定合理的限度。对于重金属及有害元素、农药残留、真菌毒素等安全性检查项目，应结合药材来源、生产加工过程等研究，必要时列入标准。毒性饮片或现代研究公认有毒性的饮片，标准中应建立毒性成份的限量检查项。饮片直接粉碎入药的，应根据中药制剂工艺情况，在质量标准中增加微生物检查项。动物类、矿物类、发酵类、树脂类等饮片，应根据其特点建立针对性的检查项。

【浸出物】应结合饮片中成份、中药制剂提取工艺等因素，选择合适的溶剂建立浸出物检测方法，并考察与药材、中药制剂的相关性，制定合理的限度。

【含量测定】根据饮片及中药制剂的质量特点，研究建立与安全性、有效性相关联的有效成份、指标成份或大类成份等的含量测定方法，考察与药材、中药制剂的相关性，并规定合理的含量限度。饮片中既是毒性成份又是有效成份的，应建立其含量测定方法，并规定合理的含量限度。

中药制剂质量标准中建立的质控项目与饮片质量相关的，应在饮片标准中建立相应质控项目，并根据研究结果确定合理的质量要求。

（四）包装与贮藏

饮片的包装、贮藏应便于保存和使用，根据饮片的特性，结合实际生产加工经验，确定合适的包装材料（容器）和贮藏条件。

1．包装

应根据饮片特点、保存及使用要求，结合实际生产经验，选择合适的包装材料（容器）及包装规格。饮片的包装应不影响饮片的质量，且方便储存、运输、使用。直接接触饮片的包装材料和容器应符合国家药品、食品包装质量标准。关注易挥发、易污染、受潮易变质等特殊饮片的包装。饮片包装上应有明显的包装标识，并应符合国家相关规定。

2．贮藏

结合传统经验及饮片特点，根据饮片的稳定性考察结果确定合适的贮藏条件和适宜的养护技术。贮藏期间需进行必要的养护管理，如需采取防虫防蛀等处理的，应对所用方法、参数等进行研究，养护处理应不影响饮片质量，并详细记录。

四、主要参考文献

1.国家食品药品监督管理局．《中药、天然药物原料的前处理技术指导原则》．2005年.

2.卫生部．《药品生产质量管理规范（2010年修订）》．2011年．

中药新药用药材质量控制研究

技术指导原则（试行）

一、概述

药材是中药新药研发和生产的源头，其质量是影响中药新药安全、有效和质量可控的关键因素。为完善中药制剂质量控制体系，加强药品质量的可追溯性，为中药制剂提供安全有效、质量稳定的药材，基于全过程质量控制和风险管控的理念，针对药材生产的关键环节和关键质控点，制定本技术指导原则。

本指导原则主要包括药材基原与药用部位、产地、种植养殖、采收与产地加工、包装与贮藏及质量标准等内容,旨在为中药新药用药材的质量控制研究提供参考。

二、基本原则

（一）尊重中医药传统和特色

药材质量控制研究应遵循中医药理论，尊重中医药传统经验和特色。药材的适宜产地、生产方式、生长年限、采收时间、产地加工方法及药材的质量评价等应尊重传统经验。鼓励传承传统经验和技术，鼓励应用现代科学技术表征传统质量评价经验和指标。

（二）满足中药新药研究设计需要

应基于中药新药研究设计的需要，根据不同药材的特点，研究影响药材及制剂质量稳定的关键因素和风险控制点，满足制剂质量控制的需要。采取必要的措施如固定基原、药用部位、产地等以保证中药新药用药材质量基本稳定。

（三）加强生产全过程质量控制

应加强药材的基原、产地、种植养殖、采收加工、包装贮藏等生产全过程的质量控制研究。鼓励参照中药材生产质量管理规范（GAP）的要求进行药材种植养殖，建立野生药材的采收、产地加工、包装贮藏等相应的质量控制和管理措施。应保证药材来源可追溯，鼓励运用现代信息技术建立药材追溯体系。

（四）关注药材资源可持续利用

应处理好药材合理利用与资源保护的关系，开展资源评估，保证药材资源的可持续利用。使用源自野生动植物的药材，应符合国家关于野生动植物管理的相关法规及要求。中药新药应严格限定使用源自野生动物的药材，原则上不使用源自珍稀濒危野生动植物的药材，如确需使用，应严格要求，尽早开展种植养殖或野生抚育研究，保证资源可持续利用。使用古生物化石类药材的，应符合国家关于古生物化石保护管理的相关法规及要求。

三、主要内容

（一）基原与药用部位

基原准确是保证药材质量的基础。应明确药材的原植/动物中文名、拉丁学名及药用部位。对于多基原药材，一般应固定使用其中一个基原，若需使用多个基原的，应提供充分的依据，并固定使用比例，保证制剂质量的稳定。种植养殖药材有明确选育品种的，一般应说明品种信息。矿物药应明确该矿物的类、族、矿石名或岩石名以及主要成份。

应采取措施保证所用药材基原和药用部位准确。新药材、易混淆药材、难以确定基原的药材，原则上应采集原植/动/矿物的凭证标本，由专家或有资质的机构进行物种鉴定，并保留标本、照片及相关资料。必要时还需与伪品进行对比研究，并结合产地调研等，确认药材基原。新药材应详细描述药材的相关信息，如原植/动物形态特征和药用部位，说明原植/动物的生长环境、习性、产地、分布及资源等。野生药材在相同生长区域、相同采收期有易混淆物种的，应进行基原鉴别及与易混淆品区别的研究。

（二）产地

产地是影响药材质量的重要因素之一，固定产地是保证药材质量相对稳定的重要措施。通过文献研究、产地考察等方法，了解药材的道地产区、主产区、核心分布区及适生区等情况，了解不同产地药材的质量差异，加强不同产地药材质量规律的研究。矿物药产地的地质环境及伴生矿等情况与药材中重金属及其他杂质密切相关，应加强针对性的研究。

应综合考虑药材的生长习性、临床用药经验和传统习惯、药材质量、资源状况及种植养殖条件等合理选择药材产地。鼓励以道地产区作为药材产地，药材种植也可选择适宜生长区内生态环境与道地产区相似的地区。

产地一般为生态环境相似的特定药材生长区域，产地范围应根据所产药材质量变化情况而定，同一产地内所产药材的质量一般应相对稳定。在保证药材质量稳定的前提下，可以选择多个产地。

（三）种植养殖

药材的种植养殖应了解药用植/动物的生长发育规律或生活习性。考虑中药特点和中药新药研发规律，尤其在中药新药上市后应关注药材种植养殖各环节的管理，重点关注以下内容：

### 种子种苗

应明确种子种苗的来源，保证其质量稳定。鼓励选用来源于道地产区种质或优良品种繁育的种子种苗。如变更品种，应进行充分的风险评估和研究，证明其安全、有效和质量可控，保证变更前后药材质量一致。

2.农业投入品

药用植物种植过程中应加强农药化肥等投入品的管理。应结合药材生长特点、对病虫害的防治效果、残留情况及污染风险等合理确定农药种类、用量和使用方法，尽可能按最低剂量及最少次数使用。农药使用应符合国家有关规定，及时关注国家相关部门发布的农药禁限用名单。药用动物养殖过程中应严格遵守国家相关部门关于动物养殖、兽药安全使用等规定。

应加强种植养殖药材的文件管理。详细记录所用农药、化肥或兽药等农业投入品，内容包括名称、用量、次数、时间、使用安全间隔期等。

### 种植养殖研究

鼓励开展药材生态种植、野生抚育和仿生栽培技术等种植养殖研究，探索药材质量和产量形成的规律，研究影响药材质量的关键技术，研究建立质量控制方法。应根据种植养殖过程中质量控制及风险管理的需要，对药材质量及农药等有害污染物进行跟踪监测，发现问题应及时查找原因，并采取有效措施整改。药用植/动物的长期种植养殖过程中，应有保证种质稳定的措施，防范药材种质变异和退化。

（四）采收与产地加工

采收和产地加工是影响药材质量的重要环节。一般应尊重传统经验，坚持质量优先、兼顾产量的原则。重点关注以下内容：

### 采收

药材的采收应根据药材的特点和生长物候期，确定生长年限、采收期及采收方法。生长年限和采收期等与传统经验不一致时，应有充分的依据。

野生药材的采收应制定科学合理的采收方案，保证资源可持续利用。采收过程中应避免混采混收、非药用部位或杂质的混入。应加强对采收人员的培训及采收地点、时间、数量等信息的管理。

矿物药的采挖应符合国家相关规定，注意对产地的研究，特别关注地质环境及伴生矿等情况，避免杂质混入。

### 产地加工

药材的产地加工一般应遵循传统经验，根据药材的特点和制剂需要，研究确定适宜的产地加工方法，明确关键工艺参数。鼓励采用有科学依据并经生产实践证明高效、集约化的产地加工技术。产地加工过程中应避免造成药材的二次污染或质量下降。

（五）包装与贮藏

药材的包装与贮藏对其质量有着重要的影响。药材的包装应能够保护药材的质量并便于流通。

### 包装及标签

包装材料应符合国家相关规定，有利于保持药材质量稳定、不污染药材。应根据药材特点选择合适的包装材料，关注易挥发、污染、受潮、变质等特殊药材的包装。同一包装内药材的基原、产地、采收期等应一致。包装上应按照规定印有或者贴有标签，标签内容应符合法律、法规的要求。

### 贮藏条件

药材的贮藏应符合中药养护要求，应结合药材的特点及传统经验，开展贮藏条件（如温度、湿度、光照等）和贮藏时间对药材质量影响的研究，特别是对易虫蛀、霉变、腐烂、走油等药材，应根据研究结果建立合理的质量控制指标，确定合理的贮藏条件，加强质量控制。鼓励有利于保证药材质量的贮藏新技术的研究和应用。

（六）质量研究与质量标准

中药新药用药材的质量标准应根据制剂质量控制需要进行研究完善。药材质量标准应符合中药特点，反映药材的质量状况，体现整体质量控制理念，有利于保证药材质量稳定。应注重科学性和实用性相结合，传统方法和新技术、新方法相结合，并探索传统质量评价经验与现代检测指标之间的相关性。重点关注以下内容：

### 保证基原准确

应建立药材的专属性鉴别方法，保证药材来源准确，避免出现易混淆品、掺杂使假等问题。可选择适宜的对照药材、对照提取物、标准图谱等作为对照，必要时还需与伪品进行对比研究，说明方法的专属性。注意加强传统鉴别中有效方法的使用。鼓励根据基础科学研究进展和国家药品抽检探索性研究结果研究建立有效的基原鉴别方法。

### 控制安全风险

对于传统认识为大毒（剧毒）、有毒的药材，以及现代研究发现的毒性药材（如马兜铃科药材等），应加强毒性成份的基础研究，结合制剂安全性及风险评估结果确定合理的质控指标及限度要求。对含有与已发现有毒成份同科属的药材应注意进行相关研究。

外购药材存在染色增重、掺杂使假等常见问题的，应加强研究，根据风险管理的需要，参照国家相关补充检验方法或研究增加针对性的检测项目，必要时列入内控标准。

应加强药材外源性污染物的研究。根据药材生产过程中农药、兽药、熏蒸剂等的使用情况，以及可能被重金属及有害元素、真菌毒素等污染的风险，结合炮制及相应制剂的生产工艺进行综合评估，必要时在质量标准中建立相关外源性污染物的检测项目，并根据研究结果，分区域、分品种制定外源性污染物控制标准。矿物药应关注矿床地质环境、采收和加工方法的规范性，加强伴生重金属及有害元素的控制。动物类药材应关注携带病原微生物等问题，防范生物安全风险，尤其是源自野生动物的药材。

3.质量稳定可控

质量标准应能反映药材的整体质量属性，应关注检测项目和指标与制剂关键质量属性的相关性。应根据药材质量状况和中药新药研究设计要求，研究确定合理的质量要求。鼓励研究建立多指标检验检测方法，如浸出物测定、指纹/特征图谱、大类成份含量测定、多指标成份含量测定，以整体控制药材质量，保证制剂质量稳定。

四、参考文献

1. 国家食品药品监督管理局.《中药、天然药物原料的前处理技术指导原则》，2005年.
2. 国家食品药品监督管理局.《天然药物新药研究技术要求》，2013年.

中药生物效应检测研究技术指导原则（试行）

一、概述

生物效应检测是利用药物对试验系所产生的生物效应，运用特定的实验设计，反映药物有效性、安全性的一种方法，从而达到评价和控制药品质量的目的。

中药在中医药理论指导下使用，具有多成份、多靶点，发挥整体作用等特点。当以理化检测方法等质量控制手段难以充分反映中药质量时，有必要研究探索生物效应检测方法，以弥补现行质量控制方法的不足。

为鼓励探索研究中药生物效应检测方法，完善中药质量控制体系，制定本技术指导原则。随着科学技术的进步和中医药研究的不断深入，相关内容将不断完善。

二、基本原则

（一）体现中医药特点，反映中药有效性和安全性

生物效应检测研究应尽可能体现中药多成份、多靶点及整体作用等特点，反映中药的有效性、安全性和质量一致性。应结合中医药特点，尽可能选择多个指标进行生物效应检测研究，并与中药的功能主治相关。

（二）与现行质量检测方法相互补充，提高中药质量可控性

中药成份复杂、药效物质基础研究薄弱，现行以化学成份检测为主的质量控制方法虽简单易行，但难以很好地反映中药的有效性、安全性；生物效应检测方法相对复杂，但可以较好地弥补现行质量控制方法的不足，有利于提高中药质量的可控性。鼓励开展中药生物效应检测研究，将成熟可行的方法列入标准。

（三）方法应科学可行

应对试验条件、操作规范等建立严格的控制措施，并进行详细的方法学考察和验证，保证方法专属、准确、可重复，客观真实地反映中药临床有效性和安全性。方法应简便、可行。

三、基本内容

考虑到生物效应检测方法建立的难度、研究对象的复杂性及应用的局限性，可优先考虑将生物效应检测用于常规理化检测方法难以充分评价的中药进行探索研究，包括但不限于以下情形：（1）药理作用清楚、活性明显、量效关系明确，但有效成份不清楚的；（2）涉及毒性药味和/或现代研究表明对人体具有较强的毒性反应，但产生毒性反应的成份尚不明确的；（3）检测的化学成份与临床疗效和安全性关联性不强的。

中药生物效应检测研究主要包括检测方法的选择、供试品的选择和制备、参照物的选择和标定、试验系的选择、检测指标的选择、判定标准、方法学验证、结果统计与分析评价等。本指导原则主要包括以下内容。

（一）检测方法的选择

在用于中药质量评价时，生物效应检测应围绕有效性、安全性开展研究，尽可能选择与临床的有效性、安全性关联较强（存在一定量效关系）的、研究较成熟（业界认可度较高）的方法。一般可分为体内检测、体外检测；定量、半定量及定性检测；特异性检测、非特异性检测等。根据评价的目的和需求，可选择多种生物效应检测方法进行综合评价。

生物效应的强度，一般可以采用生物效价的方法测定。生物效价是指在特定的试验条件下，通过对比供试品与参照物对试验系的特定生物效应，按生物统计学方法计算出供试品相当于参照物的生物效应强度单位。以评价毒性为目的的生物效价，又称为生物毒价。

在难以选择合适参照物的情况下，也可以采用通过产生一定生物效应（包括毒性反应）的供试品剂量测定，并以此为指标判定供试品是否符合规定的一种质量控制方法。

鼓励针对中药的特点，结合现代生物技术的发展，研究建立新技术和新方法。

（二）供试品的制备

用于制备供试品的样品应具有代表性。综合考虑中药整体作用、临床用药特点、生产工艺及选择的试验系等研究制备供试品。如采用体外试验系时，应充分关注供试品中的鞣质等物质对测定结果的干扰。必要时，可采用人工胃液、人工肠液等仿生提取制备供试品，或采用含药血清等作为供试品。

（三）参照物的选择和标定

中药生物效应检测的参照物，一般应与供试品在化学组成和/或生物效应方面具有同质性，选择与验证性临床试验用样品质量一致的样品。对成份复杂的中药，化学同质性好的参照物一般难以获得，基于中药生物效应检测的目的和需要，也可根据以下条件选择药材/饮片、提取物、中成药或化学药品作为参照物：（1）在选定的生物试验系上，与供试品具有相同或相近的生物效应；（2）生物效价/毒价可标定，稳定性好；（3）质量均一稳定，可溯源。

中药参照物的标定方法一般选择与该供试品质量控制相同或相近的方法，包括生物效应测定和理化测定。应对参照物制备方法、质量鉴定、标定方法、贮存条件、稳定性和生物效应测定结果等进行研究。列入注册标准的参照物应经过生物效应的标定。

（四）试验系的选择

在能够保证评价结果与临床疗效和安全性相关联的前提下，优先选择相对简便、经济、可操作性强的试验系。

生物效应检测可选择的试验系包括整体动物、离体组织、器官、细胞、亚细胞器、受体、离子通道、酶和微生物等。整体动物试验结果一般与临床效应更接近，体外试验适用于效应明显且有良好量效关系的情况。当体外试验和体内试验的生物效应相关性较好时，从动物伦理、经济学及操作简便性方面考虑，可优先选择体外试验。

应对试验系进行标准化研究。实验动物、离体器官或细胞等试验系的选择应与实验原理及测定指标密切相关，并有良好的可重复性。

（五）检测指标的选择

生物效应检测指标应反映或关联中药的药效和/或毒性，选取已知或预期药理作用的评价指标，也可考虑采用替代的生物效应检测指标。生物效应指标的选择原则上应具有专属性、准确性、可重复性和一定的量效关系。

中药的某一功效一般与多种药理作用相关，采用单一指标通常难以反映其临床主要疗效或毒性情况，可在同一试验系中观察多个生物效应指标，也可通过多项试验考察相同或不同的生物效应指标，综合考察其疗效或毒性。鼓励探索采用生物标志物、生物效应表达谱等作为生物效应检测指标。

（六）其他

中药生物效应检测研究涉及的供试品的选择、实验设计、结果统计、判定标准、方法学验证等内容可参考中国药典相关内容。

中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则（试行）

一、概述

本指导原则主要用于指导申请人开展以中药饮片为原料的中药复方制剂生产工艺研究。申请人应在中医药理论指导下，根据临床用药需求、处方组成、药物性质及剂型特点，尊重传统用药经验，结合现代技术与生产实际进行必要的研究，以明确工艺路线和具体工艺参数，做到工艺合理、可行、药品质量均一稳定可控，保障药品的安全、有效。

本指导原则涉及以下内容：前处理研究、提取纯化与浓缩干燥研究、成型研究、包装选择研究、中试研究、商业规模生产研究、工艺验证等。

由于中药复方组成复杂、化学成份众多以及存在多靶点作用等特点；不同处方药味组成不同，相同的药味针对不同的适应症和临床需求，可能需要采用不同的处理工艺；制剂制备工艺、技术与方法繁多，新技术与新方法不断涌现；不同的制备工艺、方法与技术所应考虑的重点，需进行研究的难点，要确定的技术参数，均有可能不同。因此中药复方制剂生产工艺的研究既要遵循中医药理论，尊重传统用药经验，又要遵循药品研究的一般规律，利用现代研究成果，在分析处方组成和各药味之间的关系、各药味所含成份的理化性质和药理作用的基础上，结合制剂工艺和生产实际、环保节能等要求，综合应用相关学科的知识，采用合理的试验设计和评价指标，开展相关研究。鼓励采用符合产品特点的新技术、新方法、新辅料。

二、基本原则及要求

（一）尊重传统用药经验

中药复方制剂的研究是基于中医药对生命、健康、疾病的认识，是以既往古籍及现代文献记载以及实际临床应用过程中的研究探索和数据积累为基础的。中药复方制剂工艺研究应遵循中医药理论，尊重传统用药经验。因此前期的文献研究工作越系统、深入，临床应用中积累的数据越充分，越能更好地把握研究的核心和重点。

（二）质量源于设计

中药复方制剂研究应基于“质量源于设计”的理念。中药复方制剂工艺研究初期就应以临床价值为导向，在了解药物配伍、临床应用等情况的基础上，设计工艺路线和药物剂型，通过试验研究，理解产品的关键质量属性和量质传递，确定关键工艺参数；根据物料性质、工艺条件等，建立能满足产品质量设计要求且工艺稳健的设计空间，如确定工艺参数控制范围等，并根据设计空间，开展质量风险管理，确立质量控制策略和药品质量标准体系。

（三）整体质量评价

中药复方制剂生产工艺研究中的评价应体现复方整体质量特性。应结合复方中药的特点，从临床应用情况、组方配伍、所含的化学成份、药理药效等方面选择适宜的评价指标。关注与药品安全性及有效性的相关性。

工艺研究选择的指标应该是全面、科学、客观，并尽可能是可量化的，能够客观反映相关工艺过程的变化，能够反映药物质量的整体性、一致性和药效物质的转移规律，保证工艺过程可控。应建立中间体/中间产物和工艺动态过程控制评价指标及判断标准。应建立环境友好、成本适宜的生产工艺，并作为质量评价指标。

生产工艺与生产设备密切相关，应树立生产设备是为药品质量服务的理念，生产设备的选择应符合生产工艺的要求。

（四）工艺持续改进

为保证产品质量的均一稳定，中药复方制剂工艺持续改进具有重要意义。各研究阶段确定的工艺路线和工艺参数，由于工艺条件、批量规模等因素的影响，会有一定的局限性。因此一般需要通过扩大生产规模进行验证和改进，上市前应进行商业规模的生产条件验证，确定生产工艺和工艺参数。

中药复方制剂新药生产工艺研究中，工艺路线、关键工艺参数不变的前提下，工艺优化研究工作可在确证性临床试验前进行。上市前各研究阶段及上市后的工艺改进研究，可参照相关指导原则。

三、主要内容

（一）前处理研究

药材前处理方法包括：净制、切制、炮炙、粉碎、灭菌等。饮片炮制研究应尊重临床应用的饮片炮制工艺，符合中药复方制剂研究设计的需要，符合相关技术要求。根据具体药物特点、剂型和制剂设计等要求，如需对饮片进行粉碎、灭菌等前处理，应选择合适的方法、设备、工艺条件和参数，确定相关质量控制要求。

（二）提取纯化、浓缩干燥研究

中药复方制剂成份复杂，为尽可能保留药效物质、降低服用量、便于制剂等，一般需要经过提取、纯化处理。提取、纯化技术的合理、正确运用与否直接关系到药物疗效的发挥和药材资源的利用。中药复方制剂提取纯化、浓缩干燥研究过程中应围绕药物有效性和安全性，注重中医组方配伍理论和临床传统应用经验（如合煎、分煎、先煎、后下等），关注组方药味相互作用以及饮片、中间体/中间产物和制剂的量质传递，并考虑规模化生产的可行性，安全、节能、降耗、环保等要求。

1.工艺路线

不同的提取纯化、浓缩干燥方法均有其特点与使用范围，应根据工艺设计目的，并结合与治疗作用及安全性相关的药物成份的理化性质，药效、安全性研究结果，已有的文献报道，选择适宜工艺路线、方法和评价指标。

工艺路线筛选研究需要关注：

与有效性相关的工艺路线筛选研究。对来源于临床有效方剂的中药复方，一般可以但不限于从以下方面考虑：1）临床用药经验。应考虑采用的工艺路线与临床用药（如医疗机构制剂等）工艺路线的异同，如采用与临床用药不同的生产工艺，一般宜与临床用药的工艺进行比较。2）药效学试验依据或文献依据。药效学试验可以以临床用药形式（如汤剂）等为对照，选择适宜的药效模型和主要药效学指标，进行工艺路线的对比研究。3）药效物质基础的比较。如与临床用药形式（如汤剂）对照，从物质基础等方面进行比较。

与安全性相关的工艺路线筛选研究。应在有效性筛选的同时考察药物的安全性。一般可以但不限于以下方面考虑：前期临床用药时产生的不良反应、文献报道，采用药效试验对比不同工艺路线时动物的安全性指标，有毒、有害成份，单次给药毒性试验结果。

工艺合理性研究是中药复方制剂工艺研究的基础性工作，支持工艺路线合理性的证据越多，为后期研究提供更多保障。应注意工艺不合理可能引发的研发风险。

1.1提取与纯化工艺

中药复方制剂的提取应在充分理解传统应用方式的基础上，考虑饮片特点、有效成份性质以及剂型的要求，关注有效成份、有毒成份、浸出物的性质和其他质量属性的量质传递。提取溶剂应尽量避免选择使用一、二类有机溶剂。

中药复方制剂的纯化可依据中药传统用药经验或根据药物中已确认的一些有效成份的存在状态、极性、溶解性等设计科学、合理、稳定、可行的工艺。但由于中药复方制剂中成份的复杂性，应考虑纯化的必要性和适宜性。

1.2浓缩与干燥工艺

依据物料的理化性质、制剂的要求，影响浓缩、干燥效果的因素，选择相应工艺，使所得产物达到要求的相对密度、含水量等，以便于制剂成型。需确定主要工艺环节及工艺条件与考察因素。应考察主要成份，关注不稳定成份。

2.工艺条件

工艺路线初步确定后，对采用的工艺技术与方法，应进行科学、合理的试验设计和优化。工艺的优选应采用准确、简便、具有代表性、可量化的综合性评价指标与合理的方法，在预试验的基础上对多因素、多水平进行考察。鼓励新技术新方法的应用，但对于新建立的方法，应进行方法的合理性、可行性研究。

应根据具体品种的情况选择适宜的工艺及设备，固定工艺流程及其所用设备。

工艺条件研究中应关注物料性质、工艺参数与产品质量的关系，确定关键工艺参数及范围。

2.1提取与纯化工艺条件的优化

采用的提取方法不同，影响提取效果的因素有别，因此应根据所采用的提取方法与设备，考虑影响因素的选择和提取参数的确定。一般需对溶媒、提取次数、提取时间等影响因素及生产设备、工艺条件进行选择，优化提取工艺。通常采用成熟公认的优选方法，如果使用新方法应考虑其适用性。

应根据纯化的目的、拟采用方法的原理和影响因素选择纯化工艺。一般应考虑拟保留的药效物质与去除物质的理化性质、拟制成的剂型与成型工艺的需要以及与生产条件的桥接。

工艺参数的确定应有试验依据，说明试验方法、考察指标、验证试验等。工艺参数范围的确定也应有相关研究数据支持。

2.2浓缩与干燥工艺条件的优化

浓缩与干燥的方法和程度、设备和工艺参数等因素都直接影响物料中成份的稳定，应结合制剂的要求对工艺条件进行研究和优化。

应研究浓缩干燥工艺方法、主要工艺参数，工艺参数范围的确定应有相关研究数据支持。

（三）成型研究

中药复方制剂成型研究应根据制剂成型所用原料的性质和用量，结合用药经验、适应症等，选择适宜的剂型、辅料、生产工艺及设备。

成型工艺的优化，应重点描述工艺研究的主要变化（包括批量、设备、工艺参数等）及相关的支持性验证研究。

1.剂型选择

药物剂型的不同，可能导致药物作用效果的差异，从而关系到药物的临床疗效及不良反应。

剂型选择应借鉴前期用药经验，以满足临床医疗需要为宗旨，在对药物理化性质、生物学特性、剂型特点等方面综合分析的基础上进行。应提供具有说服力的文献依据、试验资料，充分阐述剂型选择的科学性、合理性、必要性。

剂型的选择应主要考虑以下方面：

1.1临床需要及用药对象

应考虑不同剂型可能适用于不同的临床病证需要，以及用药对象的顺应性和生理情况等。

1.2制剂成型所用原料的性质和用量

中药有效成份复杂，各成份溶解性、稳定性，在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程各不相同，应根据药物的性质选择适宜的剂型。

选择剂型时应考虑处方量、制剂成型所用原料的量及性质、临床用药剂量，以及不同剂型的载药量等。

1.3安全性

选择剂型时需充分考虑药物安全性。应关注剂型因素和给药途径可能产生的安全隐患（包括毒性和副作用）。

另外，需要重视药物制剂处方设计前研究工作。在认识药物的基本性质、剂型特点以及制剂要求的基础上，进行相关研究。在剂型选择和设计中注意借鉴相关学科的理论、方法和技术。

2.制剂处方研究

制剂处方研究是根据制剂成型所用原料性质、剂型特点、临床用药要求等，筛选适宜的辅料，确定制剂处方的过程。制剂处方研究是制剂研究的重要内容。

2.1制剂处方前研究

制剂处方研究是制剂成型研究的基础，其目的是使制剂处方和制剂工艺适应工业化生产的要求，保证生产时的合理性、可行性及批间一致性。

中药复方制剂处方前研究中，应研究制剂成型所用原料的性质。例如，制备固体制剂应主要研究制剂成型所用原料的溶解特性、吸湿性、流动性、稳定性、可压性等；制备口服液体制剂应主要研究制剂成型所用原料的溶解特性、酸碱性、稳定性以及嗅、味等。

2.2辅料的选择

制剂成型工艺的研究中，应对辅料的选用进行研究。所用辅料应符合药用要求，新辅料还应符合相关要求。

辅料选择一般应考虑以下原则：满足制剂成型、稳定、作用特点的要求，不与药物发生不良相互作用，避免影响药品的检测。考虑到中药复方制剂的特点，减少服用量及提高用药顺应性，制剂处方应能在尽可能少的辅料用量下获得良好的制剂成型性。

2.3制剂处方筛选研究

制剂处方筛选研究应考虑以下因素：临床用药的要求、制剂成型所用原料和辅料的性质、剂型特点等。通过处方筛选研究，初步确定制剂处方组成，明确所用辅料的种类、型号、规格、用量等。

3.制剂成型工艺研究

通过制剂成型研究进一步改进和完善处方设计，最终确定制剂处方、工艺和设备，并关注制剂的稳定性。

3.1制剂成型工艺要求

制剂成型工艺研究一般应考虑成型工艺路线和制备技术的选择，应注意实验室条件与中试和生产的桥接，考虑大生产制剂设备的可行性、适应性。

对单元操作或关键工艺，应进行考察，以保证质量的稳定。应研究各工序技术条件，确定详细的制剂成型工艺流程。在制剂过程中，对于含有毒药物以及用量小而活性强的药物，应特别注意其均匀性。

3.2制剂技术、制剂设备

在制剂研究过程中，特定的制剂技术和设备往往可能对成型工艺，以及所使用辅料的种类、用量产生很大影响，应正确选用。

在制剂研究过程中，应重点考察设备类型、工艺参数对制剂关键质量属性的影响，可采用多样化的数学建模方法开展制剂成型所用原料性质、工艺参数、关键质量属性评价指标之间的相关性研究，建立关键物料属性、关键工艺参数、制剂成型所用原料关键评价指标的设计空间，并探索相应的过程控制技术，以减少批间质量差异，保证药品质量的稳定，进而保障药品的安全、有效。先进的制剂技术以及相应的制剂设备，是提高制剂水平和产品质量的重要方面，也应予以关注。

（四）包装选择研究

中药复方制剂的包装选择研究主要指制剂成品、中间体/中间产物（如适用）直接接触药品的包装材料（容器）的选择研究，也包括次级包装材料（容器）的选择研究。

应根据产品的影响因素及稳定性研究结果，选择直接接触药品的包装材料（容器）。直接接触药品的包装材料（容器）的选择，应符合直接接触药品的包装材料（容器）、药品包装标签管理等相关要求。

在某些特殊情况或文献资料不充分的情况下，应加强药品与直接接触药品的包装材料（容器）的相容性考察。特别是含有有机溶剂的液体制剂或半固体制剂，一方面可以根据迁移试验结果，考察包装材料中的成份（尤其是包材的添加剂成份）是否会渗出至药品中，引起产品质量的变化；另一方面可以根据吸附试验结果，考察是否会由于包材的吸附/渗出而导致药品浓度的改变、产生沉淀等，从而引起安全性担忧。采用新的直接接触药品的包装材料（容器）或特定剂型直接接触药品的包装材料（容器），在包装材料（容器）的选择研究中除应进行稳定性试验需要进行的项目外，还应增加适宜的考察项目。

（五）中试研究

中试研究是对实验室工艺合理性的验证与完善，是保证工艺达到生产稳定性、可操作性的必经环节。完成中药复方制剂生产工艺系列研究后，应采用与生产基本相符的条件进行工艺放大研究，为实现商业规模的生产工艺验证提供基础。中试研究应考虑与商业规模生产的桥接。中试研究过程要制定详细的工艺规程，并做好记录。

通过中试研究，探索关键步骤、关键工艺参数控制范围和中间体/中间产物（如浸膏等）的得率范围等，发现工艺可行性、劳动保护、环保、生产成本等方面存在的问题，为实现商业规模的生产提供依据。

中试研究设备与生产设备的工作原理一般应一致，主要技术参数应基本相符。中试样品如用于临床试验，应当在符合药品生产质量管理规范条件的车间制备。

由于药品剂型不同，所用生产工艺、设备、生产车间条件、辅料、包装等有很大差异，因此在中试研究中要结合剂型，特别要考虑如何适应生产的特点开展工作。

中试研究的投料量应考虑与商业规模生产研究的桥接，为商业规模生产提供依据。投料量、中间体/中间产物得率、成品率是衡量中试研究可行性、稳定性的重要指标。中试研究的投料量应达到中试研究的目的。中间体/中间产物得率、成品率应相对稳定。

中试研究一般需经过多批次试验，以达到工艺稳定的目的。

（六）商业规模生产研究

商业规模生产重点考察在规模化条件下，产品质量的均一性、稳定性，特别是与临床试验用样品质量的一致性，并进行对比与评估。通过研究，明确适于商业规模生产的所有工艺步骤及其工艺参数控制范围，明确饮片、中间体/中间产物、质量风险点，保障工艺稳健、环保、经济。

商业规模生产应关注与设备的匹配性、生产各环节的流畅与便捷。产品质量的均一稳定及生产效率是衡量规模化生产的重要指标。

商业规模生产的稳定，一般需经过多批次试验。试验中注意工艺参数、质量属性关联性，关注质量的波动性。相关记录应完善、规范、可追溯。

（七）工艺验证

应在开展临床试验前完成关键环节、关键工艺参数的验证，在申请上市许可前完成完整的工艺验证。工艺验证的生产环境要符合药品生产质量管理规范的要求，生产设备要与拟定的生产规模相匹配。

进行工艺验证时，应进行工艺验证方案的设计，按验证方案进行验证。验证结束后应形成工艺验证报告。应针对中试工艺或商业生产规模，选择适宜的指标，设计工艺验证方案，考察在拟定的生产规模以及工艺条件和参数下，人员、设备、材料、生产环境、管控措施等各方面对产品质量带来的影响。若拟定了设计空间或工艺参数范围，工艺验证中应对拟定设计空间或工艺参数范围的极值进行考察，验证工艺的可行性和产品质量的一致性。

中药均一化研究技术指导原则（试行）

一、概述

中药制剂的处方药味源自中药材。在中药制剂的生产过程中，中药材的质量差异会传递至处方药味、中间体及成品，直接影响中药制剂批间质量的稳定。为减少此类原因导致的质量波动，提高中药制剂批间质量一致性，推动中药产业高质量发展，制定本指导原则。

本指导原则中的“均一化”是指：为减少中药制剂批间质量波动并达到预期质量目标，在不改变投料量的前提下，对不同批次的具有一定质量波动的合格处方药味，采用适当方法投料的措施。

本指导原则旨在为中药制剂的均一化研究提供参考，其方法应根据具体情况研究确定。均一化不是中药制剂生产必须采用的措施。

二、基本原则

（一）以制剂批间质量稳定为目标

中药制剂批间质量稳定是保证其临床用药安全有效的基础，也是均一化研究的目标。均一化研究应尽可能选择反映药品安全性、有效性及整体质量状况的评价指标。根据中药制剂的质量目标、安全性及有效性研究数据、药品研发及生产获得的相关知识，结合具体产品的特点和工艺研究数据，确定合理的均一化要求，保证中药制剂批间质量相对稳定。

（二）符合药品生产质量管理规范要求

均一化过程应符合药品生产质量管理规范的要求。采用均一化处理的，应将均一化纳入质量管理体系。均一化方法应经充分研究及验证，加强质量风险管理，主动识别、科学评估和有效控制潜在的质量风险。应建立均一化操作规程，有效防止均一化过程中可能的污染、差错等风险。均一化操作应有完整记录，内容真实、准确、可靠。根据记录可追溯药材、饮片、中间体及相关制剂的来源、去向及质量信息。

（三）根据品种特点开展针对性研究

饮片、提取物等处方药味的投料形式不同，质量差异有别，应根据中药制剂品种的特点开展均一化研究。对于处方含有源自毒性药材的处方药味，应特别关注安全性方面的要求。

三、主要内容

（一）均一化对象

从中药制剂处方药味及生产工艺的特点考虑，均一化对象为中药制剂质量标准【处方】项下的药味，包括饮片、提取物等。

（二）均一化前的准备

1.质量合格。均一化用处方药味应符合国家药品标准或药品注册标准的要求，同时也需符合内控质量标准的要求。如处方药味含有无国家药品标准且不具有药品注册标准的中药饮片、提取物，应单独建立该药味的质量标准，并附于制剂标准中，提取物的质量标准应包括其制备工艺。

2.药材相关研究。应加强均一化对象与药材之间的质量相关性研究。鼓励建立药材基地，建立药材质量追溯体系，保证药材质量及来源的相对稳定。

3.取样的代表性。应采用合理的取样方法，使检验数据较好反映均一化对象的实际质量状况。

4.数据的时效性。应关注均一化对象质量检验数据的时效性，结合稳定性考察结果，确定相关检验数据合理使用的期限，必要时在均一化前重新检验。

（三）均一化指标选择

应根据均一化对象的特点开展充分研究，选择满足制剂质量目标及风险管理要求的均一化指标。均一化指标主要是与中药制剂关键质量属性相关的指标，如有效成份、指标成份、大类成份的含量；浸出物量；指纹图谱；生物活性等。鼓励采用同时测定多个成份的方法及反映药品质量的新技术、新方法。

（四）均一化质量要求

应以均一化后制成的制剂批间质量稳定为目标，根据品种特点开展针对性研究，合理确定均一化要求（如均一化指标的限度范围或多个指标构成的设计空间），以完善制剂指标的限度范围。随着研发、生产和使用数据的积累，该设计空间可不断优化。

确定均一化要求的一般考虑：

1.药品临床试验用多批次样品（主要包括Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期临床试验、生物等效性试验及真实世界研究等所用样品）的检验数据，对于确定限度范围具有重要价值。

2.在临床研究数据不足的情况下，非临床药效学、毒理学和药代动力学研究数据等也具有一定参考价值。

3.处方药味、中间体、制剂之间的化学成份转移规律，以及相应制剂的质量目标。

4.药品研发、技术转移、商业规模生产等环节获得的相关知识，包括对多批工艺研究和生产数据的统计分析结果。

（五）均一化计算方法

均一化计算是根据不同批次均一化对象的质量检验数据，计算出达到均一化要求所需的均一化对象的批次及比例。均一化不应改变投料量。原则上，能够满足均一化要求的计算方法都可以使用。建议关注相关数据是否具加和性，如在指纹图谱数据计算时，不宜直接对相似度进行计算，可改用单位质量峰面积（A/W）等为指标。

（六）其他

1.可根据需要对一个或多个批间质量差异较大的处方药味等进行均一化处理，也可根据品种情况对全部药味进行均一化处理。

2.如处方药味来源于不同基原的药材/饮片，应固定基原。如难以固定为一个基原，应确定不同基原的饮片投料比例，再分别对同基原的饮片进行均一化处理。

3.用指纹图谱对均一化前后样品质量进行评价的，除相似度外，建议根据情况增加主要色谱峰峰面积的波动范围、共有峰个数、非共有峰个数及峰面积和、指纹图谱峰形特征（如主要色谱峰的峰面积大小排序或主要色谱峰的峰面积比例）等指标。

指导原则编号：

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 【 | Z | 】 | G | P | H | 1 | - | 1 |

# 中药、天然药物原料的前处理技术指导原则

二Ο Ο 五年三月

中药、天然药物原料的前处理技术指导原则

一、概述

中药、天然药物的原料包括药材、中药饮片、提取物和有效成分。为保证中药、天然药物新药的安全性、有效性和质量可控性，应对原料进行必要的前处理。原料的前处理包括鉴定与检验、炮制与加工。

二、基本内容

（一）鉴定与检验

药材品种繁多，来源复杂，即使同一品种，由于产地、生态环境、栽培技术、加工方法等不同，其质量也会有差别；中药饮片、提取物、有效成分等原料也可能存在一定的质量问题。为了保证制剂质量，应对原料进行鉴定和检验。检验合格方可投料。

原料的鉴定与检验的依据为法定标准。无法定标准的原料，应按照自行制定的质量标准进行鉴定与检验。药材和中药饮片的法定标准为国家药品标准和地方标准或炮制规范；提取物和有效成分的法定标准仅为国家药品标准。标准如有修订，应执行修订后的标准。

多来源的药材除必须符合质量标准的要求外，一般应固定品种。对品种不同而质量差异较大的药材，必须固定品种，并提供品种选用的依据。药材质量随产地不同而有较大变化时，应固定产地；药材质量随采收期不同而明显变化时，应注意采收期。

原料质量标准若过于简单，难以满足新药研究的要求时，应自行完善标准。如药材标准未收载制剂中所测成分的含量测定项时，应建立含量测定方法，并制定含量限度，但要注意所定限度应尽量符合原料的实际情况。完善后的标准可作为企业的内控标准。

对于列入国务院颁布的《医疗用毒性药品管理办法》中的28种药材，应提供自检报告。涉及濒危物种的药材应符合国家的有关规定，并特别注意来源的合法性。提取物和有效成分应特别注意有机溶剂残留的检查。

（二）炮制与加工

炮制和制剂的关系密切，大部分药材需经过炮制才能用于制剂的生产。在完成药材的鉴定与检验之后，应根据处方对药材的要求以及药材质地、特性的不同和提取方法的需要，对药材进行必要的炮制与加工，即净制、切制、炮炙、粉碎等。

1.净制

即净选加工，是药材的初步加工过程。药材中有时会含有泥沙、灰屑、非药用部位等杂质，甚至会混有霉烂品、虫蛀品，必须通过净制除去，以符合药用要求。净制后的药材称为“净药材”。常用的方法有挑选、风选、水选、筛选、剪、切、刮、削、剔除、刷、擦、碾、撞、抽、压榨等。

2.切制

是指将净药材切成适于生产的片、段、块等，其类型和规格应综合考虑药材质地、炮炙加工方法、制剂提取工艺等。除少数药材鲜切、干切外，一般需经过软化处理，使药材利于切制。软化时，需控制时间、吸水量、温度等影响因素，以避免有效成分损失或破坏。

3.炮炙

是指将净制、切制后的药材进行火制、水制或水火共制等。常用的方法有炒、炙、煨、煅、蒸、煮、烫、炖、制、水飞等。炮炙方法应符合国家标准或各省、直辖市、自治区制定的炮制规范。如炮炙方法不为上述标准或规范所收载，应自行制定炮炙方法和炮炙品的规格标准，提供相应的研究资料。制定的炮炙方法应具有科学性和可行性。

4.粉碎

是指将药材加工成一定粒度的粉粒，其粒度大小应根据制剂生产需求确定。对质地坚硬、不易切制的药材，一般应粉碎后提取；一些贵重药材常粉碎成细粉直接入药，以避免损失；另有一些药材粉碎成细粉后参与制剂成型，兼具赋形剂的作用。经粉碎的药材应说明粉碎粒度及依据，并注意出粉率。含挥发性成分的药材应注意粉碎温度；含糖或胶质较多且质地柔软的药材应注意粉碎方法；毒性药材应单独粉碎。

三、参考文献

1.国家药典委员会《中华人民共和国药典》2000年版

2.卫生部药政局《中药新药药学研究指南》1993年

3.国家药品监督管理局《中药新药研究的技术要求》1999年

四、著者

《中药、天然药物原料的前处理技术指导原则》课题研究组

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 【 | Z | 】 | G | P | H | 2 | - | 1 |

指导原则编号：

中药、天然药物提取纯化工艺研究的技术指导原则

二ΟΟ五年三月

中药、天然药物提取纯化工艺研究的技术指导原则

一、概述

中药、天然药物提取纯化工艺研究是指根据临床用药和制剂要求，用适宜溶剂和方法从净药材中富集有效物质、除去杂质的过程。

中药、天然药物成分复杂，为了提高疗效、减小剂量、便于制剂，药材一般需要经过提取、纯化处理。这是中药、天然药物制剂特有的工艺步骤，提取、纯化工艺的合理、技术的正确运用直接关系到药材的充分利用和制剂疗效的充分发挥。在提取、纯化及其后续的制剂过程中，浓缩、干燥也是必要的工艺环节，亦属本技术指导原则的内容。

由于提取纯化工艺的方法与技术繁多，以及新方法与新技术的不断涌现，致使应用不同方法与技术所应考虑的重点、研究的难点和技术参数，有可能不同。因此，中药、天然药物的提取、纯化、浓缩、干燥等工艺的研究，既要遵循药品研究的一般规律，注重对其个性特征的研究，又要根据用药理论与经验，在分析处方组成和复方中各药味之间的关系，参考各药味所含成分的理化性质和药理作用的研究基础上，结合制剂工艺和大生产的实际、环境保护的要求，采用合理的试验设计和评价指标，确定工艺路线，优选工艺条件。本指导原则为此提供技术指导。

二、基本内容

（一）工艺路线

中药、天然药物提取纯化的工艺路线是中药、天然药物生产工艺科学性、合理性和可行性的基础和核心。工艺路线的设计应以保证其安全性和有效性为前提，一般应考虑处方的特点和药材的性质，制剂的类型和临床1用药要求，大生产的可行性和生产成本，以及环境保护的要求。在此基础上，还要充分注意工艺的科学性和先进性。

1. 提取与纯化工艺

中药、天然药物的提取应尽可能多地提取出有效成分，或根据某一成分或某类成分的性质提取目的物。提取溶剂选择应尽量避免使用一、二类有机溶剂。

中药、天然药物的纯化应依据中药传统用药经验或根据提取物中已确认的一些有效成分的存在状态、极性、溶解性等特性设计科学、合理、稳定、可行的工艺，采用一系列纯化技术尽可能多地富集有效成分，除去无效成分。

不同的提取纯化方法均有其特点与使用范围，应根据与治疗作用相关的有效成分（或有效部位）的理化性质，或药效研究结果，通过试验对比，选择适宜的工艺路线与方法。

1. 浓缩与干燥工艺

浓缩、干燥工艺应主要依据物料的理化性质、制剂的要求，影响浓缩、干燥效果的因素，选择相应工艺路线，使所得物达到要求的相对密度或含水量，以便于制剂成型。对含有热不稳定成分、易熔化物料的浓缩与干燥，尤其需要注意方法的选择，以保障浓缩物或干燥物的质量。

（二）工艺条件

工艺路线初步确定后，对采用的工艺方法，应进行科学、合理的试验设计，对工艺条件进行优化。影响工艺的因素通常是多方面的，因此，工艺的优选应采用准确、简便、具有代表性、可量化的综合性评价指标与合理的方法，对多因素、多水平同时进行考察。鼓励新技术新方法的应用，但对于新建立的方法，应进行方法的可行性、安全性研究。

应根据具体品种的情况选择适宜的工艺及设备。为了保证工艺的稳定、减少批间质量差异，应固定工艺流程及相应设备。

1. 提取与纯化工艺条件的优化

采用的提取方法不同，影响提取效果的因素有别，因此应根据所采用的提取方法与设备，考虑影响因素的选择和工艺参数的确定。一般需对溶媒、工艺条件进行选择、优化。

中药、天然药物的纯化工艺，应根据纯化的目的、可采用方法的原理和影响因素进行选择。一般应考虑：拟制成的剂型与服用量、有效成分与去除成分的性质、后续制剂成型工艺的需要、生产的可行性、环保问题等。并通过有针对性的试验，考察各步骤有关指标的情况，以评价各步骤工艺的合理性，选择可行的工艺条件，确定适宜的工艺参数，从而确保生产工艺和药品质量的稳定。

1. 浓缩与干燥工艺条件的优化

浓缩与干燥的方法和程度、设备和工艺参数等因素都直接影响着物料中成分的稳定。在物料浓缩与干燥工艺过程中应结合制剂的要求对工艺件进行研究和优化。

（三）评价指标

工艺研究过程中，对试验结果作出合理判断的评价指标应该是科学、客观、可量化的。在具体评价指标的选择上，应结合中药、天然药物的特点，从化学成分、生物学指标以及环保、工艺成本等多方面综合考虑。

1. 提取与纯化工艺评价指标

有效成分提取、纯化的评价指标主要是得率、纯度。

有效部位提取、纯化的评价指标除得率、含量等外，还应关注有效部位主要成分组成的基本稳定。

单方或复方提取纯化的评价指标应考虑其多成分作用的特点，既要重视传统用药经验、组方理论，充分考虑药物作用的物质基础不清楚的现状；又要尽量改善制剂状况，以满足临床用药要求。在评价指标的选择上，应结合品种的具体情况，探讨能够对其安全、有效、质量可控作出合理判断的综合评价指标，必要时可采用生物学指标等。

在提取纯化研究过程中，有可能引起安全性隐患的成分应纳入评价指标。

1. 浓缩与干燥工艺评价指应根据具体品种的情况，结合工艺、设备等特点，选择相应的评价指标。对含有有效成分为挥发性、热敏性成分的物料在浓缩、干燥时还应考察挥发性、热敏性成分的保留情况。

（四）实验设计方法

工艺研究过程中，工艺条件的筛选和确定，可采用的具体实验方法有多种，如单因素实验设计法、多因素实验设计法等。在工艺的优化过程中尽可能地引入数理实验设计的思想和方法，积极采用先进科学合理的设计方法以及数据的统计分析方法等。

对于主要影响因素、水平取值，一般应注意结合被研究对象特点，根据预试验结果设计。具体的选择应根据研究的情况，需要考察的因素等确定。但应考虑方法适用的范围，因素、水平设置的合理性，避免方法上的错误。例如，因素、水平选择不当，样本量不符合要求，指标选择不合理，评价方法不妥，适用对象不符等。同时应注意对试验结果的处理、分析。

由于工艺的多元性、复杂性以及研究中的实验误差，工艺优化的结果应通过重复和放大试验加以验证。

三、参考文献

1. 国家食品药品监督管理局，药品注册管理办法（试行），2002年
2. 国家药品监督管理局，中药新药研究的技术要求，1999年
3. 中华人民共和国卫生部药政管理局，中药新药研究指南，1992年

4、中华人民共和国卫生部制定发布，新药审批办法（有关中药部分的修订和补充规定），1992年

四、著者

《中药、天然药物提取纯化工艺研究的技术指导原则》课题研究组

中药、天然药物一般药理学研究技术指导原则

一、概述

广义的一般药理学研究是指主要药效学作用以外广泛的药理学研究，包括安全药理学和次要药效学研究。本指导原则所指的一般药理学研究，仅限于安全药理学研究的内容。

一般药理学研究的目的包括：确定受试物可能关系到人的安全性的非期望出现的药物效应；评价受试物在毒理学和/或临床研究中观察到的药物不良反应和/或病理生理作用；研究所观察到的和/或推测的药物不良反应机制。

通过一般药理学研究，可为临床研究和安全用药提供信息，也可为长期毒性试验设计和开发新的适应症提供参考。

本指导原则是根据中药、天然药物的特点，结合国际上药物安全性评价的要求和我国药物安全性研究现状而制订的。

本指导原则适用于中药、天然药物的一般药理学研究。

二、基本原则

（一）实验管理

一般药理学研究中，重要生命功能系统的安全药理学研究一般应执行“药物非临床研究质量管理规范”，追加的和/或补充的安全药理学研究应尽可能的最大限度遵守“药物非临床研究质量管理规范”。

（二）具体问题具体分析

中药、天然药物的情况复杂，本指导原则不可能涵盖中药、天然药物

一般药理学研究的全部实际情况，当进行中药、天然药物一般药理学研究时，应遵循“具体问题具体分析”的原则。

（三）试验设计

试验设计应符合随机、对照、重复的基本原则。

三、基本内容

（一）受试物

受试物应能充分代表临床试验样品和上市药品，因此应采用制备工艺稳定、符合临床试验用质量标准规定的样品。一般用中试或中试以上规模的样品，并注明其名称、来源、批号、含量（或规格）、保存条件及配制方法等。如不采用中试样品，应有充分的理由。如果由于给药容量或给药方法限制，可采用提取物（如浸膏、有效部位等）进行试验。试验中所用溶媒和/或辅料等应标明批号、规格、生产厂家。

（二）生物材料

为了获得科学有效的一般药理学信息，应选择最适合的动物或其他生物材料。选择生物材料需考虑的因素包括生物材料的敏感性、可重复性，实验动物的种属、品系、性别和年龄，受试物的背景资料等。应说明选择特殊动物/模型等生物材料的理由。

1．常用的实验动物

实验动物常用小鼠、大鼠、犬等。常用清醒动物进行试验。如果使用麻醉动物，应注意麻醉药物的选择和麻醉深度的控制。所用动物应符合国家有关药物非临床安全性研究的要求。

2．常用的体外生物材料

体外生物材料可用于支持性研究（如研究受试物的活性特点，研究体内试验观察到的药理作用的发生机制等）。常用体外生物材料主要包括：离体器官和组织、细胞、亚细胞器、受体、离子通道和酶等。

（三）样本数和对照

为了对试验数据进行科学和有意义的解释，一般药理学研究动物数和体外试验样本数应十分充分。每组小鼠和大鼠数一般不少于10只，犬一般不少于6只。原则上动物应雌雄各半，当临床拟用于单性别时，可采用相应性别的动物。

试验设计应考虑采用合理的空白、阴性对照，必要时还应设阳性对照。（四）给药途径

原则上应与临床拟用药途径一致。如采用不同的给药途径，应说明理由。

（五）剂量或浓度

体内研究：应尽量确定不良反应的量效关系和时效关系（如不良反应的发生和持续时间），至少应设三个剂量组。低剂量应相当于主要药效学的有效剂量，高剂量以不产生严重毒性反应为限。

体外研究：应尽量确定受试物的剂量-反应关系。受试物的上限浓度应尽可能不影响生物材料的理化性质和其他影响评价的特殊因素。

（六）给药次数和检测时间

一般应采用单次给药。如果受试物的药效作用在给药一段时间后才出现，或者重复给药的非临床研究结果或人用结果出现安全性问题时，应根据这些作用或问题合理设计给药次数。应根据受试物的药效学和药代动力学特性，选择检测一般药理学参数的时间点。

（七）观察指标

根据器官系统与生命功能的重要性，可选用相关器官系统进行一般药理学研究。心血管系统、呼吸系统和中枢神经系统是维持生命的重要系统，临床前一般药理学试验必须完成对这些系统的一般观察。当其他非临床试验及临床试验中观察到或推测对人和动物可能产生某些不良反应时，应进一步追加对前面重要系统的深入研究或补充对其他器官系统的研究，并在申请生产许可之前完成。

1、对重要生命功能系统的安全药理学研究

根据对生命功能的重要性，观察受试物对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统的影响。

1.1中枢神经系统

直接观察给药后动物的一般行为表现、姿势、步态，有无流涎、肌颤及瞳孔变化等；定性和定量评价给药后动物的自发活动、机体协调能力及与镇静药物的协同/拮抗作用。如出现明显的中枢兴奋、抑制或其他中枢系统反应时，应进行相应的体内或体外试验的进一步研究。

1．2心血管系统

测定并记录给药前后血压（包括收缩压、舒张压和平均动脉压）、心电图（包括QT间期、PR间期、ST段和QRS波等）和心率等的变化。治疗剂量出现明显血压或心电图改变时，应进行相应的体内或体外试验的进一步研究。

1.3呼吸系统

测定并记录给药前后的呼吸频率、节律和呼吸深度等。治疗剂量出现明显的呼吸兴奋或抑制时，应进行相应的体内或体外试验的进一步研究。

2、追加或补充的安全药理学研究

根据对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统的一般观察及临床研究、体内和体外试验或文献等，预测受试物可能产生某些不良反应时，应适当选择追加和/或补充安全药理学研究内容，以进一步阐明产生这些不良反应的可能原因。

下述项目无需全部进行研究，可在综合分析非临床和临床资料基础上，根据实际情况选择相应的研究项目。

2.1追加的安全药理学研究

中枢神经系统：观察药物对行为药理、学习记忆、神经生化、视觉、听觉和/或电生理等的影响。

心血管系统：观察药物对心输出量、心肌收缩作用、血管阻力等的影响。

呼吸系统：观察药物对气道阻力、肺动脉压力、血气分析等的影响。2.2补充的安全药理学研究

泌尿系统：观察药物对肾功能的影响，如对尿量、比重、渗透压、pH、电解质平衡、蛋白质，细胞和血生化（如尿素氮、肌酐、蛋白质）等指标的检测。

自主神经系统：观察药物对自主神经系统的影响，如与自主神经系统有关受体的结合，体内或体外对激动剂或拮抗剂的功能反应，对自主神经的直接刺激作用和对心血管反应、压力反射和心率等的检测。

胃肠系统：观察药物对胃肠系统的影响，如胃液分泌量和pH、胃肠损伤、胆汁分泌、体内转运时间、体外回肠收缩等的检测。

其他器官系统：如其他有关研究尚未研究对下列器官系统的影响（如潜在的依赖性，对骨骼肌、免疫和内分泌功能的影响等），但出于对安全性的关注时，应考虑药物对这些方面的影响。

（八）结果及分析

应根据详细的试验记录，选用合适的统计方法，对结果进行定性和定量的统计分析，同时应注意对个体试验结果的评价。根据统计结果，分析受试物的一般药理作用，结合其他安全性试验、有效性试验及质量可控性试验结果，进行综合评价。

四、不同情况的一般药理学研究的要求

未在国内上市销售的从中药、天然药物中提取的有效成分及其制剂，一般应按以上要求逐步进行一般药理学的研究。

未在国内上市销售的来源于植物、动物、矿物等药用物质制成的制剂，未在国内上市销售的中药材新的药用部位制成的制剂，未在国内上市销售的从中药、天然药物中提取的有效部位制成的制剂，处方中含有无法定标准的药用物质的未在国内上市销售的由中药、天然药物制成的复方制剂，未在国内上市销售的中药、天然药物制成的注射剂，一般应进行对重要系统的安全药理学研究。根据受试物自身特点和其他试验结果，可能需进行深入的安全药理学研究，这时应在综合其他非临床和临床资料的基础上，根据具体情况选择相应的研究项目。

如不按以上要求进行相关的研究，应充分说明理由。

中药、天然药物情况复杂，应根据受试物的特性，选择合适的试验方法和研究内容。

五、名词解释

主要药效学研究：与受试物期望的治疗目的相关的活性和/或作用模型的研究。

次要药效学研究：与受试物期望的治疗目的不相关的活性和/或作用模型的研究。这些研究有时认为是一般药理学的一部分。

安全药理学研究：受试物在治疗范围或治疗范围以上剂量时，潜在的不期望出现的对生理功能的不良影响的研究。

追加的安全药理学研究：根据药物的药理作用和化学类型，估计可能出现的不良反应。如果对已有的动物和临床试验结果产生怀疑，可能影响人的安全性，应进行追加的安全药理学研究，即对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统进行深入研究。

补充的安全药理学研究：是评价受试药物对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统以外的器官功能的影响，包括对泌尿系统、自主神经系统、胃肠道系统和其他器官系统研究。当重要系统的安全药理学研究和长期毒性研究未对这些器官系统功能进行相关研究，但出于对安全性的关注时，应进行补充的安全药理学研究。

六、参考文献

1.ICHS7A:SafetyPharmacologyStudiesforHuman-Pharmaceuticals.2001

2.ICHS7B:SafetyPharmacologyStudiesforassessingthepotentialfordelayedventricularrepolarizationQTintervalprolongationbyHuman-Pharmaceuticals.2002

3.中华人民共和国卫生部药政管理局.中药新药研究指南，1994:59

4．国家药品监督管理局.中药新药研究的技术要求，1999:24

七、著者

《中药、天然药物一般药理学研究技术指导原则》课题研究组

中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则

——药学研究资料综述

一、概述

中药、天然药物药学研究资料综述撰写格式和内容的技术指导原则（简称指导原则），是根据《药品注册管理办法》等相关要求而制订。

本指导原则的制订旨在指导申请人规范对药学研究综述资料的撰写，引导申请人对药学研究结果及药学与药理毒理、临床等相关研究之间的相互联系进行分析与评价，关注药品研究的科学性和系统性，从而提高药品研究开发的水平。

药学研究内容包括原料药〔包括药材（含饮片）、提取物（含有效部位、有效成分）、化学药等〕的鉴定与前处理、剂型选择、制备工艺研究、中试研究、质量研究及质量标准的制订、稳定性研究（包括直接接触药品的包装材料或容器的选择）等。药学研究资料综述则是申请人对所进行的药学研究结果的总结、分析与评价。

本指导原则主要内容包括：新药申请和已有国家标准的中药、天然药物的申请；新药申请又包括申请临床研究和申请生产。

二、撰写格式和内容

（一）中药、天然药物新药申请

1.申请临床试验

1.1主要研究结果总结

1.1.1剂型选择及规格的确定依据

根据试验研究结果和/或文献，简述剂型选择及规格确定的依据。

1.1.2制备工艺的研究

简述制剂处方和制法。若为改变剂型品种，还需简述现工艺和原工艺的异同及有关参数的变化情况。

简述制备工艺参数及确定依据，如：提取、分离、纯化、浓缩、干燥、成型工艺的试验方法、考察指标、辅料种类和用量等。

简述中试研究结果和质量检测结果，包括批次、投料量、辅料量、中间体得量（率）、成品量（率）。说明成品中含量测定成分的实际转移率。

评价工艺的合理性，分析工艺的可行性。

1.1.3质量研究及质量标准

原料药、辅料的质量标准：

说明原料药、辅料法定标准出处。简述原料药新建立的质量控制方法及含量限度。无法定标准的原料药或辅料，说明是否按照相关技术要求进行了研究及申报，简述结果。

说明是否建立了中间体的相关质量控制方法，简述检测结果。

成品质量标准：

鉴别：简述质量标准中列入的鉴别项目、方法及结果，包括所采用的鉴别方法、鉴别药味、对照药材和/或对照品、阴性对照结果、方法是否具有专属性。对未列入质量标准的药味说明不列入质量标准（草案）正文的原因。说明对照品和/或对照药材的来源。

检查：说明检查项目、检查依据、检查方法及结果。并简述与安全性有关的指标是否建立了质量控制方法和限度，如：重金属及有害元素、有机溶剂残留量、农药残留量、黄曲霉毒素、大孔树脂残留物等。

浸出物测定：说明是否建立了浸出物测定方法，简述检测结果。

含量测定：说明含测指标的确定依据、方法学研究结果、样品测定的批次、含量限度制定的依据、对照品的来源及纯度等。

说明非法定来源的对照品是否按照相关技术要求进行了研究，简述研究结果。

简述样品的自检结果。

评价所制订质量标准的合理性和可控性。

1.1.4稳定性研究

简述稳定性考察结果，包括考察样品的批次、时间、方法、考察指标与结果、直接接触药品的包装材料和容器等。需要进行影响因素考察的，还需简述影响因素的考察结果。评价样品的稳定性。

1.2分析与评价

对剂型选择、工艺研究、质量控制研究、稳定性考察的结果进行总结，分析各项研究结果之间的联系。结合临床应用背景、药理毒理研究结果及相关文献等，分析药学研究结果与药品的安全性、有效性之间的相关性。评价工艺合理性、质量可控性，初步判断稳定性。

2.申请生产

2.1主要研究结果总结

2.1.1临床批件情况

简述临床批件内容，包括：批件号、批准时间、要求完成的内容等。简述针对批件要求所进行的研究结果。

2.1.2生产工艺

明确临床研究前、后制备工艺的一致性。

若确需改变，说明改变的时间、内容及合理性，是否按照有关法规进行了申报。

简述中试样品的批次、规模、质量检查结果等，说明工艺是否稳定、合理、可行。

2.1.3质量研究及质量标准

简述质量标准较临床前是否有完善和/或提高，并说明其内容及依据。

简述质量标准的主要内容。说明含量测定的批次、拟定的含量限度及确定依据。说明对照品的来源及纯度等。

说明非法定来源的对照品是否提供了法定部门的标定结果。

2.1.4稳定性研究

简述稳定性研究结果，包括考察样品的批次、时间、方法、考察指标与结果、直接接触药品的包装材料和容器等。评价样品的稳定性，拟定有效期及贮藏条件。

2.1.说明书、包装、标签

明确直接接触药品的包装材料和容器，说明是否提供了其注册证和质量标准。简述说明书、包装、标签中【成分】、【性状】、【规格】、【贮藏】、【包装】、【有效期】等内容。

2.2分析与评价

对制备工艺、质量控制、稳定性研究的结果进行总结，分析各项研究结果之间的联系。结合临床研究结果等，分析药学研究结果与药品的安全性、有效性之间的相关性。评价工艺可行性、质量可控性和药品稳定性。

（二）已有国家标准的中药、天然药物的申请

1.主要研究结果总结

1.1生产工艺

简述生产工艺与原工艺的一致性。说明其工艺参数及确定依据。

简述中试生产样品的批次、规模、中间体得量（率）、成品量（率）等。

1.2质量研究及质量标准

参照新药申请要求。

简述质量标准的主要内容，说明质量标准较原标准是否有完善和/或提高，对新增或修订的内容予以说明。

1.3稳定性研究

简述稳定性研究结果，包括考察样品的批次、时间、方法、考察指标与结果、直接接触药品的包装材料和容器等。评价药品的稳定性，拟定有效期及贮藏条件。

1.4说明书、包装、标签

明确直接接触药品的包装材料和容器，说明是否提供了其注册证和质量标准。简述说明书、包装、标签中【成分】、【性状】、【规格】、【贮藏】、【包装】、【有效期】等内容。

2.分析与评价

与已有国家标准药品比较，说明日用原料药量、工艺的一致性，说明质量标准的完善情况。

评价质量可控性和药品稳定性。

三、参考文献

1.药品审评中心．2004年度药物研究技术指导原则起草和修订工作方案

2.中药新药研究的技术要求．国家药品监督管理局．1999年

四、著者

《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——药学研究资料综述》课题研究组

中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则

——药理毒理研究资料综述

一、概述  
　　《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则—药理毒理研究资料综述》（简称指导原则），是根据《药品注册管理办法》等相关要求，结合我国中药、天然药物研发的实际情况而制订。  
　　本指导原则旨在规范中药、天然药物药理毒理综述资料的格式和内容，引导和提高药品注册申请人对新药研发过程及结果的综合分析能力和自我评价意识。  
　　本指导原则根据中药、天然药物注册分类不同类别及药理毒理申报资料的要求，对申报临床的药理毒理综述资料统一进行规范。撰写时可按《药品注册管理办法》附件一中申报项目的不同要求撰写相应的内容。  
　　本指导原则主要内容包括主要研究结果的综述以及分析与评价两大部分。

二、撰写格式和内容  
　　（一）主要研究结果总结  
　　对主要研究结果的总结建议按以下内容进行全面、简要的描述，建议对药效学和毒理学研究结果以列表的形式进行归纳总结，不宜对试验结果进行简单罗列，不必列出具体试验数据等。

1.研发背景  
　　简要说明文献情况。如果有临床应用史，需描述有无不良反应报道及相关的研究进展情况。  
　　简要说明前期是否进行过基础研究或筛选研究（主要指药效学筛选研究，如配伍或配比筛选等）。若有相关研究，简述主要研究结果。  
　　简要说明是否有相关研究成果（奖项、论文、专利等）。

2.主要药效学试验  
　　2.1试验方法和结果总结  
　　简要说明所选择的实验模型及其用于评价受试物功能主治的依据，重点描述主要药效学试验结果。可按照先主要、后次要，先体内、后体外的顺序描述，主要包括：动物、剂量组别（给药途径、剂量、频次、时间，与临床拟用量的倍数关系等）、对照组设立及主要试验结果等。建议将试验结果以列表方式表示（参见表1），也可自行设计表格。

表1主要药效学试验总结

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 试验项目 | 模型/方法 | 给药情途径剂量/浓度频次/时间起效剂量 | 与临床拟用量的关系 | 主要试验结果(有明确作用的结果) |
| 1  2  3  …… | | | | |

2.2作用机制的研究  
　　若对受试物进行了有关作用机制的研究，简述其主要研究结果。  
　　若有相应的国内、外文献报道，简要描述主要文献结果。

3.一般药理学试验

简要描述动物、剂量组别（给药途径、剂量、频次、时间，相当于药效学剂量或临床拟用量的关系）及主要试验结果等。建议将试验结果以列表方式表示（参见表2），也可自行设计表格。

表2　一般药理学试验总结

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 试验项目 | 动物  选择 | 给药情况途径剂量频次/时间 | 与药效学起效剂量/临床拟用量的关系 | 主要试验  结果 |
| 精神神经系统：  一般行为  自主活动  机能协调  催眠协同  其它 | | | | |
| 心血管系统  呼吸系统  其它 | | | | |

4.急性毒性试验  
　　简要描述不同种属动物及不同给药途径的急性毒性试验，包括动物、给药途径和给药剂量（与临床拟用剂量的倍数关系）。对试验结果的描述应包括：毒性反应（毒性反应类型及程度，出现时间、持续时间及恢复时间，出现毒性的最低剂量及剂量-毒性关系）；死亡情况（濒死动物症状，死亡时间，解剖及病理检查）；观察期结束时的肉眼或病理（肉眼观察有变化时）检查情况；半数致死量（LD50）或最大耐受量（MTD）等。尽量描述性别差异及毒性靶器官，并分析可能的致死原因。

5.长期毒性试验  
　　简要描述不同种属动物（如啮齿类及非啮齿类）的长期毒性试验，包括动物种属、给药途径、剂量组别（与药效学剂量及临床拟用量的倍数关系）、给药周期及恢复期长短、主要观察指标及主要试验结果，如一般表现，体重，进食量，心电图，血液学，尿常规，血生化，骨髓象，脏器重量或系数，组织病理学检查；动物死亡情况，包括濒死症状、死亡动物检测结果；及其他检查结果等。  
明确无毒剂量、中毒剂量及毒性靶器官，剂量-毒性及时间-毒性关系。  
如果进行了毒代动力学研究，则应描述相应的试验方法和结果。

6.过敏性、溶血性、局部刺激性和依赖性试验  
　　6.1过敏性试验（全身主动/被动皮肤过敏试验）  
简要描述试验方法，包括动物、剂量组别及对照组（包括阴性及阳性对照）、致敏方式（途径、剂量/浓度、频次、抗血清制备等）、激发方式（途径、剂量/浓度）。简要描述试验结果，包括全身过敏反应的发生率和严重程度、持续及恢复时间、死亡率等，以及被动皮肤过敏反应的抗体稀释度等。

6.2溶血性试验  
　　简要描述体外和/或体内试验方法、受试物（是否为临床拟用制剂，批次）、对照组的设立、试验结果（如溶血发生的时间及试管号）。

6.3局部刺激性试验

6.3.1血管及肌肉刺激性试验  
　　简要描述试验动物、剂量组别、给药方式（途径、浓度、速度、频次）、观察时间及试验结果（如给药局部的肉眼观察、评分情况及组织病理学检查结果等）。

6.3.2皮肤刺激性试验

简要描述完整及破损皮肤的制备方法、剂量组别及对照组别、给药方式（部位、面积、固定方法、剂量或浓度、给药频次）及试验结果（肉眼观察、评分、组织病理学检查结果，是否有全身毒性表现，毒性发生时间及消退时间等）。

6.4依赖性试验  
　　简要描述身体依赖性试验方法及试验结果，包括自然戒断试验、替代试验、催促试验、诱导试验等。  
简要描述精神依赖性试验方法及试验结果，包括自身给药试验等。

7.致突变试验  
　　7.1微生物回复突变试验  
　　简要描述菌株、剂量组别（包括空白对照、溶媒对照、阳性对照、加S9或不加S9及受试物组）、试验方法及试验结果等。

7.2染色体畸变试验  
　　简要描述细胞、剂量组别（包括空白对照、溶媒对照、阳性对照、加S9或不加S9及受试物组）、试验方法及试验结果等。

7.3微核试验  
　　简要描述动物、剂量组别（包括空白对照、溶媒对照、阳性对照）、给药途径、试验方法（如骨髓采样等）及试验结果等。

8.生殖毒性试验

8.1一般生殖毒性试验

简要描述动物、剂量组别（与药效学剂量及临床拟用量的倍数关系）、给药途径、给药时间（如雌雄交配前连续给药时间及交配后继续给药时间）、观察指标及试验结果等。

8.2致畸敏感期毒性试验

简要描述动物、剂量组别（与药效学剂量及临床拟用量的倍数关系）、给药途径及时期、观察指标及试验结果等。

8.3围产期毒性试验

简要描述动物、剂量组别（与药效学剂量及临床拟用量的倍数关系）、给药途径及时期、观察指标及试验结果等。

9．致癌试验  
　　9.1短期致癌试验  
　　简要描述不同的试验项目（如哺乳动物培养细胞恶性转化试验、小鼠肺肿瘤诱发短期试验）的细胞或动物、剂量组别、对照组（包括空白对照、溶媒对照、阳性对照）、给药方式（与细胞接触时间及培养时间，给药途径及时间）及试验结果等。

9.2长期致癌试验  
　　简要描述动物、剂量组别、对照组（包括溶媒或赋形剂对照，空白对照）、给药途径、给药时间及试验结果等。  
　　对上述毒理学研究结果，建议将试验结果以列表形式表示（参见表3），也可自行设计表格

表3　毒理学研究总结

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 试验项目 | 动物选择 | 给药情况剂量途径频次/时间 | 与药效学起效剂量/临床拟用量的关系 | 主要研究结果 |
| 急性毒性试验 | | | | |
| 长期毒性试验  特殊安全性试验  刺激性  血管刺激性  肌肉刺激性  皮肤刺激性  ……  溶血性  过敏性  全身主动  皮肤被动  依赖性试验 | | | | |

注：根据所进行的试验项目对表中内容进行填写，未进行的试验不必列出。

10．动物药代动力学试验  
　　简要描述在不同种属动物（如啮齿类及非啮齿类）所进行的药代动力学试验，包括动物、剂量组别、给药途径、动物受试状态（麻醉或清醒）、生物样本测定方法、方法学确证（特异性、灵敏度、精密度、准确度、稳定性等，标准曲线，方法学质控情况等）。简要描述受试物和/或活性代谢物的药代动力学主要结果：吸收（生物利用度）、分布（血浆蛋白结合率、主要分布的组织或脏器）、代谢（主要代谢产物，原形药排泄率<50%的受试物的代谢研究情况）、排泄（主要途径、排泄率、排泄量及各排泄途径的总排泄量）及是否为线性动力学过程，并提供以下主要药代动力学参数：消除半衰期（T1/2）、表观分布容积（Vd）、血药峰浓度（Cmax）、血药达峰时间（Tmax）、血药浓度曲线下面积（AUC）、清除率（CL）等。  
　　简要描述缓、控释制剂中主要活性成分的药代动力学的缓、控释特性。  
　　对需要进行药代动力学研究的复方制剂，应简要描述其药物代谢动力学的相互作用结果。

（二）分析与评价  
　　1．有效性分析及评价  
重点分析主要药效学试验的量效关系（如起效剂量、有效剂量范围等）及时效关系（如起效时间、药效持续时间或最佳作用时间等），并对药理作用特点及其与功能主治的相关性进行综合评价。

2．安全性分析及评价  
　　结合一般药理学试验结果，重点分析急性毒性和长期毒性试验中的毒性剂量反应关系（中毒及/或致死剂量、安全剂量或安全范围）、时间反应关系（毒性反应出现时间、持续时间、恢复时间）、中毒靶器官及毒性反应的可逆程度，或最大耐受量等。  
　　受试物在试验浓度和/或剂量下是否具有溶血性、过敏性、局部刺激性及依赖性。  
分析致突变、生殖毒性及致癌试验中出现的阳性结果的剂量反应关系，明确其毒性作用特点。  
　　综合分析及评价各项安全性试验结果之间的相关性，种属和性别的差异性。如急性毒性试验之间、长期毒性试验之间、以及急性与长期毒性试验之间的毒性反应和靶器官的相关性；静脉注射的长期毒性试验与过敏性、溶血性及局部刺激性试验结果的相关性；体外试验与体内试验结果的相关性；啮齿类和非啮齿类动物毒性反应的差异性等。

3.药代动力学特征分析及评价

重点分析受试物和/或活性代谢物的药代动力学特征，如吸收速率和程度、药物分布的主要脏器、消除的主要途径、与血浆蛋白的结合程度等。评价受试物剂量与药代动力学参数的关系（是否为线性动力学过程）。  
　　分析与评价缓、控释制剂中主要活性成分的药代动力学的缓、控释特性，以及复方制剂的药代动力学相互作用特性。

4．药理毒理综合分析及评价  
　　分析主要药效学起效剂量与毒理学安全剂量的倍数关系，与临床拟用量的倍数关系，初步判断其安全范围。  
　　分析药效学、毒理学与药代动力学结果之间的相关性。如药效作用部位、毒性靶器官及受试物分布和/或消除途径之间的关系，吸收速率与起效时间的关系，作用维持时间与药物消除速率的关系。  
　　若试验结果之间、试验结果与文献报道之间相互矛盾，应分析其可能原因。

5．药理毒理与其他专业间的相关性分析  
　　5.1与药学研究的相关性分析  
　　综合分析有效性和安全性与处方、工艺及质量标准之间的关系。  
　　当毒理学研究出现了与处方中药材特点不相符合、而又难以解释的毒性反应时，应结合制备工艺，分析其毒性产生的可能原因，并阐明工艺的合理性。  
　　总之，应结合药效学和毒理学研究结果，对所有可能影响有效性或引起安全性方面担忧的药学方面的因素加以考虑和分析。

5．2与临床研究的相关性分析  
　　分析药效学试验结果与拟定的功能主治的关系，主要药效学有效剂量或起效剂量与拟定的临床试验剂量的关系。  
　　分析毒理学安全剂量与I期临床初始剂量的关系，提示供临床参考的毒性反应、毒性靶器官、中毒剂量和临床研究期间需监测的指标等。  
　　分析动物药代动力学研究结果对临床人体药代动力学研究的参考意义。

三、参考文献  
　　1.药品审评中心．2004年度药物研究技术指导原则起草和修订工作方案  
　　2.2003年度中药、天然药物和化学药物有效性及安全性方面相关的指导原则（包括一般药理、急性毒性、长期毒性、溶血性刺激性、免疫毒性、药代动力学等）  
　　3.中药、天然药物药理毒理专业审评意见撰写规范  
　　4.中药、天然药物药代动力学会议纪要  
　　5.新药申报资料形式审查要点

四、著者  
　　《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则》课题研究组

中药、天然药物稳定性研究技术指导原则

一、概述

中药、天然药物的稳定性是指中药、天然药物（原料或制剂）的化学、物理及生物学特性发生变化的程度。通过稳定性试验，考察中药、天然药物在不同环境条件（如温度、湿度、光线等）下药品特性随时间变化的规律，以认识和预测药品的稳定趋势，为药品生产、包装、贮存、运输条件的确定和有效期的建立提供科学依据。稳定性研究是评价药品质量的主要内容之一，在药品的研究、开发和注册管理中占有重要地位。为此起草了中药、天然药物稳定性研究技术指导原则。

根据研究目的和条件的不同，稳定性研究内容可分为影响因素试验、加速试验和长期试验等。

影响因素试验是在剧烈条件下探讨药物的稳定性、了解影响其稳定性的因素及所含成份的变化情况。为制剂处方设计、工艺筛选、包装材料和容器的选择、贮存条件的确定、有关物质的控制提供依据。并为加速试验和长期试验应采用的温度和湿度等条件提供参考。

加速试验是在加速条件下进行的稳定性试验，其目的是在较短的时间内，了解原料或制剂的化学、物理和生物学方面的变化，为制剂设计、质量评价和包装、运输、贮存条件等提供试验依据，并初步预测样品的稳定性。

长期试验是在接近药品的实际贮存条件下进行的稳定性试验，为制订药物的有效期提供依据。

此外，有些药物制剂还应考察使用过程中的稳定性。

稳定性研究具有阶段性特点，不同阶段具有不同的目的。一般始于药品的临床前研究，贯穿药品研究与开发的全过程，在药品上市后还要继续进行稳定性研究。

本指导原则所涉及的仅为中药、天然药物注册进行稳定性研究的一般性原则，具体的试验设计和评价应遵循具体问题具体分析的原则。

二、稳定性研究实验设计

稳定性研究实验设计应根据不同的研究目的，结合原料药的理化性质、剂型的特点和具体的处方及工艺条件进行。

（一）样品的批次和规模

影响因素试验可采用一批小试规模样品进行；加速试验和长期试验应采用3批中试以上规模样品进行。

（二）包装及放置条件

加速试验和长期试验所用包装材料和封装条件应与拟上市包装一致。

稳定性试验要求在一定的温度、湿度、光照等条件下进行，这些放置条件的设置应充分考虑到药品在贮存、运输及使用过程中可能遇到的环境因素。

稳定性研究中所用控温、控湿、光照等设备应能较好地对试验要求的环境条件进行控制和监测，如应能控制温度±2℃，相对湿度±5％，照度±500lx等，并能对真实温度、湿度与照度进行监测。

（三）考察时间点

稳定性研究中需要设置多个时间点。考察时间点的设置应基于对药品理化性质的认识、稳定性变化趋势而设置。如长期试验中，总体考察时间应涵盖所预期的有效期，中间取样点的设置要考虑药品的稳定特性和剂型特点。对某些环境因素敏感的药品，应适当增加考察时间点。

（四）考察项目

一般情况下，考察项目可分为物理、化学和生物学等几个方面。稳定性研究的考察项目（或指标）应根据所含成份和/或制剂特性、质量要求设置，应选择在药品保存期间易于变化，可能会影响到药品的质量、安全性和有效性的项目，以便客观、全面地评价药品的稳定性。一般以质量标准及中国药典制剂通则中与稳定性相关的指标为考察项目，必要时，应超出质量标准的范围选择稳定性考察指标。

有效成份及其制剂应考察有关物质的变化。

有效部位及其制剂应关注其同类成份中各成份的变化。

复方制剂应注意考察项目的选择，注意试验中信息量的采集和分析。为了确定药物的稳定性，对同批次不同取样时间点及不同批次样品所含成份的一致性进行比较研究，是有意义的。

（五）分析方法

稳定性试验研究应采用专属性强、准确、精密、灵敏的分析方法，并对方法进行验证，以保证稳定性检测结果的可靠性。

三、稳定性研究实验方法

（一）影响因素试验

影响因素试验一般包括高温、高湿、强光照射试验。将原料置适宜的容器中（如称量瓶或培养皿），摊成≤5mm厚的薄层，疏松原料药摊成≤10mm厚的薄层进行试验。对于固体制剂产品，采用除去内包装的最小制剂单位，分散为单层置适宜的条件下进行。如试验结果不明确，应加试2个批号的样品。

1.高温试验

供试品置密封洁净容器中，在60℃条件下放置10天，于0、5、10天取样检测。与0天比较，若供试品发生显著变化，则在40℃下同法进行试验。如60℃无显著变化，则不必进行40℃试验。

2.高湿试验

供试品置恒湿设备中，于25℃、RH92.5％±5％条件下放置10天，在0、5、10天取样检测。检测项目应包括吸湿增重等。若吸湿增重在5%以上，则应在25℃、RH75％±5％下同法进行试验；若吸湿增重在5%以下，且其他考察项目符合要求，则不再进行此项试验。

恒湿条件可以通过恒温恒湿箱或在密闭容器中放置饱和盐溶液来实现。根据不同的湿度要求，选择NaCl饱和溶液（15.5-60℃，RH75％±1％）或KNO3饱和溶液（25℃，RH92.5％）。对水性的液体制剂，可不进行此项试验。

3.强光照射试验

供试品置装有日光灯的光照箱或其它适宜的光照容器内，于照度为4500lx±500lx条件下放置10天，在0、5、10天取样检测。试验中应注意控制温度，与室温保持一致,并注意观察供试品的外观变化。

此外，根据药物的性质必要时应设计其他试验，探讨pH值、氧及其他条件（如冷冻等）对药物稳定性的影响。

（二）加速试验

加速试验一般应在40℃±2℃、RH75％±5％条件下进行试验，在试验期间第0、1、2、3、6个月末取样检测。若供试品经检测不符合质量标准要求或发生显著变化，则应在中间条件下，即在30℃±2℃、RH65％±5％条件下（可用Na2CrO4饱和溶液，30℃，RH64.8％）进行试验。

对采用不可透过性包装的液体制剂，如合剂、乳剂、注射液等的稳定性研究中可不要求相对湿度。对采用半通透性的容器包装的液体制剂，如多层共挤PVC软袋装注射液、塑料瓶装滴眼液、滴鼻液等，加速试验应在40℃±2℃、RH20％±5％的条件下进行。

对膏药、胶剂、软膏剂、凝胶剂、眼膏剂、栓剂、气雾剂等制剂可直接采用30℃±2℃、RH65％±5％的条件进行试验。

对温度敏感药物（需在4-8℃冷藏保存）的加速试验可在25℃±2℃、RH60％±5％条件下同法进行。需要冷冻保存的药品可不进行加速试验。

（三）长期试验

长期试验是在接近药品的实际贮存条件下进行的稳定性试验，建议在25℃±2℃、RH60％±10％条件下，分别于0、3、6、9、12、18个月取样检测，也可在常温条件下进行。对温度特别敏感药物的长期试验可在6℃±2℃条件下进行试验，取样时间点同上。

（四）药品上市后的稳定性考察

药品注册申请单位应在药品获准生产上市后，采用实际生产规模的药品进行留样观察，以考察上市药品的稳定性。根据考察结果，对包装、贮存条件进行进一步的确认或改进，并进一步确定有效期。

四、稳定性研究要求与结果评价

（一）稳定性研究要求

稳定性研究的内容应根据注册申请的分类以及药品的具体情况，围绕稳定性研究的目的（如确定处方工艺、包装材料、贮存条件和制定有效期），进行设计和开展工作。

1.新药

对于申报临床研究的新药，应提供符合临床研究要求的稳定性研究资料，一般情况下，应提供至少6个月的长期试验考察资料和6个月的加速试验资料。有效成份及其制剂还需提供影响因素试验资料。

对于申请生产的新药，应提供全部已完成的长期试验数据，一般情况下，应包括加速试验6个月和长期试验18个月以上的研究数据，以确定申报注册药品的实际有效期。

2.已有国家标准药品

已有国家标准品种的注册申请，一般情况下，应提供6个月的加速试验和长期试验资料。有关研究可参考“申请生产已有国家标准中药、天然药物质量控制研究的指导原则”。

3.其他

药品在获得上市批准后，可能会因各种原因而申请改变制备工艺、处方组成、规格、包装材料等，原则上应进行相应的稳定性研究，以考察变更后药品的稳定性趋势。必要时应与变更前的稳定性研究资料进行对比，以评价变更的合理性，确认变更后药品的包装、贮存条件和有效期。

以下是部分补充申请及其相应稳定性资料的要求。

(1)改变生产工艺

应提供6个月加速试验及长期试验资料。

(2)变更药品处方中已有药用要求的辅料应提供6个月加速试验及长期试验资料。

(3)变更药品规格

一般情况下，应提供6个月的加速试验及长期试验资料，并与原规格药品的稳定性资料进行对比。如果仅为装量规格的改变，不变更处方工艺、包装材料，应进行稳定性分析，酌情进行稳定性研究。一般的，有效期可参照原装量规格药品有效期执行。

(4)变更直接接触药品的包装材料或者容器

一般情况下，应提供变更前后两种包装材料或者容器中药品的在不同包装条件下的6个月加速试验及长期试验资料，以考察包装材料的改变对药品质量的影响。

(5)其他内容的补充申请

对于其他内容的补充申请，如申请进行的变更可能会影响药品质量，并影响药品的稳定性，应提供稳定性研究资料，根据研究结果分析变更对药品稳定性的影响。

（二）稳定性研究结果评价

药品稳定性的评价是对有关试验（如影响因素、加速试验、长期试验）的结果进行的系统分析和判断。其相关检测结果不应有明显变化。

1.贮存条件的确定

新药应综合加速试验和长期试验的结果，同时结合药品在流通过程中可能遇到的情况进行综合分析。选定的贮存条件应按照规范术语描述。

已有国家标准药品的贮存条件，应根据所进行的稳定性研究结果，并参考已上市同品种的国家标准确定。

2.包装材料/容器的确定

一般先根据影响因素试验结果，初步确定包装材料或容器，结合稳定性研究结果，进一步验证采用的包装材料和容器的合理性。

3.有效期的确定

药品的有效期应根据加速试验和长期试验的结果分析确定，一般情况下，以长期试验的结果为依据，取长期试验中与0月数据相比无明显改变的最长时间点为有效期。

五、名词解释

原料系指提取物，或从中药、天然药物中提取的有效成份、有效部位，还包括中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂中的化学原料药。此处不包括中药材或中药饮片。

有效期系指一段时间内，市售包装药品在规定的贮存条件下放置，药品的质量稳定并符合注册质量标准。

六、主要参考文献

1.国家药典委员会.原料药与药物制剂稳定性试验指导原则,见《中国药典》2005年版二部.北京：化学工业出版社，2005：附录176

2.国家食品药品监督管理局注册司.化学药物稳定性研究的技术指导原则.2005

3.国家药品监督管理局.中药新药质量稳定性研究的技术要求，见《中药新药研究的技术要求》.1999

七、著者

《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》课题研究组

八、附录

稳定性研究报告的一般内容

稳定性研究部分的申报资料应包括以下内容：

1.供试药品的品名、规格、剂型、批号、批产量、生产者、生产日期和试验开始时间。并应说明原料药的来源和执行标准。

2.稳定性试验的条件，如温度、光照强度、相对湿度、容器等。应明确包装/密封系统的性状，如包材类型、形状和颜色等。

3.稳定性研究中各质量检测方法和指标的限度要求。

4.在研究起始和试验中间的各个取样点获得的实际分析数据，一般应以表格的方式提交，并附相应的图谱。

5.检测的结果应如实申报，不宜采用“符合要求”等表述。检测结果应该用每个制剂单位含有有效成份的量（或有效成份标示量的百分数），如μg，mg，g等表述，并给出其与0月检测结果比较的变化率。如果在某个时间点进行了多次检测，应提供所有的检测结果及其相对标准偏差（RSD）。

5.应对试验结果进行分析并得出初步的结论。

中药、天然药物申请临床研究的医学理论及文献资料撰写原则

一、概述

本撰写原则主要是中药、天然药物注册中申请临床研究时撰写医学理论及文献资料的基本要求。

中药、天然药物与化学合成药物的新药研究与开发有很大的不同，一般而言，在进行药学、药理和临床等试验研究前，大多在安全性和有效性方面已经具有一定的研究基础，而这些支持药物安全性和有效性的研究基础是影响药物研究与开发前景、开发风险的重要因素，也是药品审评中比较关注的问题。认真研究、总结和分析已有的研究基础，是中药、天然药物研发工作的重要研究内容，也是药品审评机构结合药物临床前药学、药理研究结果综合判断药物能否进入临床研究的重要依据之一，因此，有必要明确中药、天然药物医学理论及文献资料撰写的基本要求。

二、撰写的基本要求

撰写医学理论及文献资料的目的在于说明已有研究基础对研制药物拟主治病证（适应症）的安全性、有效性的支持程度，应反映其研究基础、研究目的、研究思路和研究过程。应该突出中医药特色，强调中医药理论的指导作用和中医临床应用经验的支持作用。

根据《药品注册管理办法》附件一“中药、天然药物注册分类及申报资料技术要求”，这部分内容主要是注册申报资料3的“立题目的与依据”。包括处方来源和选题依据，有关传统中医理论、古籍文献、国内外研究现状或生产、使用情况的资料综述，以及对该品种创新性、可行性等的分析，包括和已有国家标准的同类品种的比较。

（一）处方组成，功能、主治病症（适应症）

应规范表述处方组成、各药味剂量，功能、主治（适应症），拟定的用法用量。中药制剂应根据本品的组方特点和中医药组方理论，确定其合理的功能、主治，用中医术语表述。

天然药物制剂可以根据现代药理研究结论拟定。

拟定的主治病证（适应症）一般应注意对中西医疾病、病情、分期、分型、中医证候等方面的合理限定。

（二）立题目的

应明确该品种的研发目的，其论述应该明确、具体。拟定的主治病证（适应症）或适用的人群，应考虑新药研究的可操作性，并符合临床实际。

应提供所拟定的适应病证的流行病学资料，目前的治疗现状，存在的问题，本品拟解决的问题、作用特点和本立题的意义。

（三）立题依据

1.处方来源

应详细说明处方来源、应用、筛选或演变过程及筛选的依据等情况。来源于古方的应该详细说明其具体出处、演变情况，现在的认识及其依据。已有临床应用经验的应该根据实际应用情况提供有效性和安全性方面的信息，根据不同的申报类别和品种可应用动物或/和人体的药效、毒理和临床的文献资料或正式新药研究前的处方筛选中的试验研究资料来说明。

2.对主治病证病因病机、治法与处方的论述

中药制剂应用中医药理论对主治病证的病因病机、治法进行论述，并对处方的基本配伍原则（如君、臣、佐、使等）及组成药物或成份加以分析，以说明组方的合理性。

天然药物制剂应结合已有的研究资料对拟定适应症提供依据并加以阐述。注意药物作用特点应与适应症的病情、分期、分型等方面相适应，说明拟定适应症的合理性，并反映其下一步临床研究的思路。

3.文献综述

应围绕制剂的研究目的，从主治病证（适应症）、处方用药等方面进行古今文献综述，以进一步说明立题依据的科学性。应注意引用文献资料的真实性及针对性，并注明出处，注意文献的可信度和资料的可靠性。

申报中药材、新的药用部位制成的制剂、中药材代用品、天然药物等应重点围绕立题依据提供其古今文献综述。

（四）对申报品种创新性、可行性分析

1.国内外相关品种研究、生产、使用现状的分析应提供国内外与本品主治病证（适应症）相同或相近品种的研究、生产、使用现状的分析资料，以及与本品的处方组成相近药物的国内外研究、生产、使用现状的分析资料，以说明其创新性。

2.和已有国家标准的同类品种的比较

应提供和已有国家标准的同类品种的比较资料，以说明其特点和开发意义。

3.可行性分析

应从本项研究理论依据的科学性、处方组成的合理性、进一步研究的可操作性以及市场前景的预测等方面加以论述。

三、参考文献

1.ICH注册技术资料汇编

2.《药品注册管理办法》（试行）（2002年）

3.《药物临床试验质量管理规范》（2003年）

四、著者

《中药、天然药物申请临床研究的医学理论及文献资料撰写原则》课题研究组

中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则

——临床试验资料综述

一、概述

本指导原则是根据《药品注册管理办法》的有关要求，结合我国中药、天然药物研发的实际情况而制订。

本指导原则旨在通过对中药、天然药物临床试验资料综述的格式和内容等方面的要求，进一步规范申报资料，并加强药品注册申请人对新药研发临床研究过程及结果的分析和自我评价。

本指导原则提供了不同注册申请中可能涉及的内容，但并不一定完全适用于任何一种类别的注册申请，注册申请人可以按照不同注册申请类别的要求，结合所申报品种的具体特点，有针对性地进行取舍，把握重点，合理确定各自所需要提供的资料和临床研究内容,在此基础上，科学、客观、规范地撰写临床试验资料综述。应力求文字简炼，逻辑合理，重点突出。

临床试验资料综述应包括“主要研究内容”、“分析与评价”两部分。

本指导原则按照申请临床试验、申请生产两种情况分别进行阐述。

二、撰写格式和内容

（一）申请临床试验

本部分内容为支持进入临床试验的所有与临床有关的理论与试验研究资料的简要介绍。应注意围绕适应病症，对处方合理性、创新性及临床试验的科学性、可行性进行简明扼要的论述。

1．主要研究内容总结

1.1命名依据

简述药品命名依据。

1.2立题目的与依据

简述拟选择适应病症的病因、病机、治疗等研究现状及存在的主要问题；如涉及西医疾病，还应简述现代医学对发病原因、发病机理的认识以及治疗现状及存在的主要问题。简述与国内外已上市同类品种比较，申请注册药物的特点和拟临床定位。

简述处方来源、应用、筛选或演变过程，说明处方合理性依据。如按照中医理论组方，应简述处方中君、臣、佐、使及各自功用。如处方中含有毒性药材及十八反、十九畏等配伍禁忌，应明确。如有相关的临床应用经验，还应简述原临床适应病症、用法、用量、疗程、疗效特点、安全性情况。

如为改变给药途径、改变剂型的品种，则只需简要说明拟选择新的剂型或新的给药途径的合理性依据，并比较二者功能主治、日用原料药量是否一致。

1.3临床试验计划与方案

临床试验计划应反映临床试验的整体思路及实施方法。药物临床试验是一个有逻辑、有步骤的过程，早期试验结果应用于指导后期临床试验设计。本资料应明确拟进行的临床试验各期的试验目的，概述试验方案要点，以反映临床试验的整体思路。以下提供了Ⅰ期人体耐受性试验和Ⅱ期临床试验方案综述格式和内容撰写要求，如需进行Ⅰ期人体药代动力学试验，试验方案综述格式和内容可参照本指导原则撰写。

1.3.1 Ⅰ期人体耐受性试验方案要点

简述试验目的，受试者选择，主要试验方法，明确单次给药初始剂量、最大剂量、剂量梯度及确定依据，多次给药组组别设置、剂量、给药方法、给药时间确定的原则和方法，说明终止指标、观测指标、观测时点，预计可能出现的不良反应。

1.3.2　Ⅱ期临床试验方案要点

根据试验目的和试验具体内容撰写。如存在多个适应病症，应分别撰写；对于同一适应病症，如存在针对不同试验目的设计的多个试验，也应分别撰写。

简述试验目的，纳入标准和排除标准的关键内容，诊断标准出处或依据，临床试验设计方法（例如假设检验类别、随机化方法、盲法水平、样本含量确定方法、对照药物及选择依据、进行剂量研究应说明不同剂量设置依据等），数据管理与统计学分析的原则，试验药物和对照药物的给药途径、剂量、给药次数、疗程和有关合并用药的规定，明确是否进行随访及相关规定，明确主要疗效指标和次要疗效指标，安全性指标，可能出现的不良反应，疗效评价方法及依据。

2.分析与评价

以处方和适应病症为关注重点，从立题目的、立题依据、临床试验方案的合理性和可行性等方面对申请注册药物进行客观的综合分析与评价。应特别关注与已上市用于相同适应病症的品种比较，本品的临床定位、优点、特点及开发意义和价值。注意处方组成与拟选择适应病症病因、病机、治法之间的对应关系。所述结论应来源于文献资料和前期已有的研究结果，应具体、客观、具有逻辑性。关注临床试验方案的科学性，是否参考了药学、药效学、毒理学试验结果及先期临床研究结果，是否符合法规要求。

（二）申请生产

本部分内容为支持新药生产上市的所有临床试验资料的概要式总结。临床试验报告应作为重点内容。需要提供临床试验设计、试验过程、试验结果的重要内容，还需在此基础上，对受试药物的疗效和安全性以及风险和受益之间的关系做出评价。

临床试验一览表

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 试验编号 | 设盲水平 | 对照情况 | 疗程 | 主要指标 | 完成例数 （试验组/对照组） |
| 试验一 试验二 试验三 ．．．．．． |  |  |  |  |  |

1．主要研究内容总结

1.1 Ⅰ期临床试验概要

1.1.1　人体耐受性试验概要

　　简述受试者选择标准。

简述试验设计方法、试验例数。

单次给药组：起始剂量、最大剂量、剂量梯度及确定依据；给药方法；终止指标、观测指标、观测时点；给药后各项指标观察结果，出现的不良反应、异常检测结果及原因分析。

多次给药组：剂量设置、给药方法、疗程及确定依据；终止指标、观测指标、观测时点；给药后各项指标观察结果，出现的不良反应、异常检测结果及原因分析。

人体耐受性试验结论：①安全剂量；②未发生不良反应（包括异常检测结果）的剂量；③发生轻度不良反应（包括异常检测结果）的剂量；④发生中度、重度不良反应（包括异常检测结果）的剂量；⑤不良反应（包括异常检测结果）的性质、危害程度、发生时间、持续时间、有无前期征兆等；⑥推荐Ⅱ期临床试验的剂量和理由。

1.1.2　人体药代动力学试验概要

如进行了该项试验,综述格式和内容可参照本指导原则撰写。

1.2 Ⅱ期临床试验概要、Ⅲ期临床试验概要

Ⅱ期临床试验概要、Ⅲ期临床试验概要分别撰写。同一期临床试验如存在多个适应病症，也应分别撰写；针对同一适应病症的多个试验，也应分别撰写。每个临床试验撰写内容和格式如下。

1.2.1　试验目的

具体说明本项试验的受试对象、干预因素、主要效应指标，明确试验要回答的主要问题，明确药品在相关适应病症治疗中的定位。

1.2.2　病例选择

诊断标准及来源；和/或中医辨证依据；疾病分型（或分期、分度、分级）标准及来源。

纳入病例标准。

排除病例标准。

1.2.3　试验方法

简述临床试验总体设计类型和方法（例如,说明对照选择依据，随机化分组方法，设盲水平及选择依据，样本含量的计算方法以及计算过程中所用到的统计量的估计值及其来源、依据，如进行剂量研究，应说明不同剂量设置依据等）。

简述临床试验用药物（包括对照药）的给药途径、方法、剂量。

说明临床试验用药物（包括对照药）来源、生产企业及批号。

扼要说明疗程及确定依据。

简述合并用药规定。

阐述疗效指标,明确主要疗效指标。

阐述疗效评价方法及依据。

明确是否进行随访，简述随访规定（包括随访目的、随访对象、随访指标、随访周期等）。

简述统计分析计划、获得最终结果的统计方法及确定依据。

简述针对易发生偏倚、误差的环节与因素所采取的质控措施。

Ⅲ期临床试验过程中，如有对方案的修订，说明并简述理由。

1.2.4　试验结果

说明试验的入组、剔除、脱落病例情况（包括剔除、脱落的具体原因）以及统计分析中处理方法；有效性、安全性评价相关数据集。

基线特征数据的组间均衡性分析结果。

依从性分析结果，说明依从性状况对试验结局的影响。

合并用药、伴随治疗情况。

有效性方面：

主要疗效指标评定结果。

次要疗效指标评定结果。

应提供所有重要疗效指标治疗前后的组内比较，以及试验组与对照组之间的比较。

随访结果分析。

中心效应分析结果。

可能对疗效结果产生影响的相关因素分析（如病情、病程、合并症、合并用药、年龄等）

安全性方面：

对试验过程中所出现的不良事件进行描述，包括人口学特征，不良事件发生时间、持续时间、严重度、处理措施、结局，并进行因果关系分析和判断。

提供与安全性有关的实验室检查结果，包括：

每项实验室检查病例数，治疗前后发生异常改变频数表（包括治疗前正常治疗后变为异常以及治疗前后均异常两种情况）。

有意义的异常检测结果、随访结果、处理和转归情况。

根据专业知识，对异常改变加以分析，对其改变的临床意义及与受试药物的关系进行讨论。

1.2.5　结论

Ⅱ期临床试验结论：应以Ⅱ期临床试验结果为依据，对有关疗效、安全性的重要结论进行简明扼要的说明，对本品适应病症及效应特点进行初步总结和分析，明确对Ⅲ期临床试验的建议。

Ⅲ期临床试验结论：应以Ⅲ期临床试验结果为依据，对有关疗效、安全性的重要结论进行简明扼要的说明。应对本品疗效、不良事件特点进行概括、总结。应清楚地阐明预期或非预期的不良反应，明确所有潜在的问题，例如有关检测之间的不一致性、受试药物临床使用应当注意的问题、受试药物疗效分析中可能存在的局限性等。说明试验结果的临床意义。分析影响不良反应/事件发生频率的可能因素（如时间依赖性、剂量或浓度、人口学特征等）。还应明确说明个别受试者或风险患者群的受益或特殊预防措施，及其对更进一步研究的指导意义。围绕受试药物的治疗特点，提出可能的结论及临床应用价值。

2.分析与评价

综合所进行的各期临床试验，对试验方法、结果以及受试药物疗效、安全性特点进行分析和评价。

以临床试验结果为依据，对试验药物有效性进行深入分析及评价，应综合考虑以下因素：受试人群特征，包括人口统计学特征，疾病分级、其他潜在的重要变异，排除人群，特殊人群，讨论受试人群和拟用人群的区别；病例入选情况，研究观察周期，研究终点的选择是否合理；研究结果的临床价值/意义。

以临床试验结果为依据，对试验药物安全性进行分析及评价，特别注意不能肯定与试验药物无关的不良事件及其程度和转归。分析受试药物的可能的高风险人群。阐述安全性问题对受试药物临床广泛应用的可能影响。

综合以上所有资料,对试验药物进行受益/风险分析和权衡，应阐明个体受试者和风险患者群可能的受益，讨论可能发生的危险和潜在的问题，并尽可能明确可能有益的预防措施。

简述试验设计以及试验过程中存在的问题及对试验结果的影响。

根据以上综合分析与评价结果，归纳出功能主治（适应症）、用法用量、不良反应、禁忌、注意事项等内容。

三、参考文献

1.国家食品药品监督管理局.《药品注册管理办法》．2005年

2.国家食品药品监督管理局.《药物临床试验质量管理规范》.2003年

四、著者

《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——临床试验资料综述》课题研究组

中药、天然药物临床试验报告的撰写原则

一、概述

药物临床试验报告是反映药物临床试验研究设计、实施过程，并对试验结果作出分析、评价的总结性文件，是正确评价药物是否具有临床实用价值（有效性和安全性）的重要依据，是药品注册所需的重要技术资料。报告撰写者负有职业道义和法律责任。

临床试验报告不仅要对试验结果进行分析，还需重视对临床试验设计、试验管理、试验过程进行完整表达，以阐明试验结论的科学基础，这样才能对药物的临床效应作出合理评价。一个设计科学、管理规范的试验只有通过科学、清晰的表达，它的结论才易于被接受。药物临床试验报告的撰写表达方法、方式直接影响着受试药品的安全性、有效性评价。研究试验报告的撰写方法和方式十分重要。

真实、完整地描述事实，科学、准确地分析数据，客观、全面地评价结局是撰写试验报告的基本准则。只有可靠真实的试验结论才能经得起重复检验，而经得起重复检验是科学品格的基本特征。

本指导原则适用于中药和天然药物的临床试验报告的撰写。中药的药物临床试验报告应该分析和重视描述受试药品在适应症、适用人群、使用方法等方面的中医中药特色。

新药研发的目的在于维护人类的生命健康，临床试验必须遵循伦理学要求，这体现了对生命的尊重。临床试验报告中关于伦理学方面的说明必须给予充分重视。

本指导原则力图为中药、天然药物临床试验报告的撰写提供表达方法并在规范上起指导作用，以利于写出内容完整、表述清晰、易于评价的临床试验报告。

本指导原则仅对一般临床试验报告的结构框架和内容要点进行了说明。由于临床试验的复杂性，报告结构和内容需根据研究的具体情况进行适当的调整，而且随着临床试验研究水平的不断提高，临床试验报告撰写的方法也将不断改进与完善。

二、临床试验报告的结构与内容

（一）报告封面

参照国家食品药品监督管理局有关药品注册申报资料的形式要求。

（二）签名页

1.报告题目。

2.主要研究者对研究试验报告的声明。

申明已阅读了该报告，确认该报告准确描述了试验过程和结果。

3.主要研究者签名和日期。

4.统计负责人签名和日期。

5.执笔者签名和日期。

（三）报告目录

每个章节、附件、附表的页码。

（四）缩略语

正文中首次出现的缩略语应规范拼写，并在括号内注明中文全称。应以列表形式提供在报告中所使用的缩略语、特殊或不常用的术语定义或度量单位。

（五）伦理学声明

1.确认试验实施符合赫尔辛基宣言及伦理学原则。

2.提供伦理委员会组成、伦理委员会讨论纪要及批准临床试验方案的情况说明。

3.描述如何及何时获得与受试者入选相关的知情同意书。

（六）报告摘要

报告摘要应当简洁、清晰地说明以下要点，通常不超过1500字。

1.试验题目。

2.临床批件文号。

3.主要研究者和临床试验单位。

4.试验的起止日期（第一例受试者第一次访视至最后一名受试者最后一次访视日期）。

5.试验目的及观察指标。

6.对研究药物功能主治的描述。

7.对试验设计作简短描述，包括试验设计类型(平行、交叉、成组序贯等)、设盲水平(双盲、单盲或非盲)、随机分组方法、对照的形式(安慰剂、阳性药对照、剂量对照等)、疗程。

8.试验人群。

9.给药方案(包括对照组)。

10.概要说明评价标准(有效性和安全性评价指标)。

11.统计分析方法或模型(包括基线评价、组间比较、协变量分析、综合比较等)。

12.简述基线可比性分析结果。

13.各组疗效结果(主要和次要疗效指标)。

14.各组安全性结果(不良事件及严重不良事件)。

15.结论(有效性和安全性结论)。

（七）报告正文

1.试验题目

2.前言

一般包括：受试药品研究背景；研究单位和研究者；目标适应症和受试人群、治疗措施；受试者样本量；试验的起止日期；国家食品药品监督管理局批准临床试验的文号；制定试验方案时所遵循的原则、设计依据；申办者与临床试验单位之间有关特定试验的协议或会议等应予以说明或描述。简要说明临床试验经过及结果。

3.试验目的

应提供对具体试验目的的陈述(包括主要、次要目的)。具体说明本项试验的受试因素、受试对象、研究效应，明确试验要回答的主要问题。

4.试验方法

4.1试验设计

概括描述总体研究设计和方案。如试验过程中方案有修正，应说明原因、更改内容及依据。

对试验总体设计的依据、合理性进行适当讨论，具体内容应视设计特点进行有针对性的阐述。如采用单盲或非盲设计，应说明理由。

提供样本含量的具体计算方法、计算过程以及计算过程中所用到的统计量的估计值及其来源依据。

描述期中分析计划。

4.2随机化设计

详细描述随机化分组的方法和操作，包括随机分配方案如何随机隐藏，并说明分组方法，如中心分配法，各试验单位内部分配法等。

4.3设盲水平

需明确说明盲法水平（双盲、单盲、非盲），并说明选择依据。描述盲法的具体操作方法。说明个例破盲的规定和操作程序。如果试验过程中需要非盲研究者（例如允许他们调整用药），则应说明使其他研究人员维持盲态的手段。用于数据稽查或期中分析时保持盲态的程序应加以说明。说明试验结束时揭盲的规定和操作程序。

此外，在难以设盲的试验中，需描述为减少偏倚、可靠判定受试药品临床疗效所采取的措施，以及如何使进行终点评价的人员对那些可能揭示治疗分组的信息保持盲态的措施。

4.4研究对象

应描述受试者的选择标准，包括所使用的诊断标准及其依据，所采用的纳入标准和排除标准、剔除标准。注意描述方案规定的疾病特定条件，如达到一定严重程度或持续时间的疾病；描述特定检验、分级或体格检查结果；描述临床病史的具体特征，如既往治疗的失败或成功等；选择研究对象还应考虑其它潜在的预后因素和年龄、性别或种族因素。应对受试者是否适合试验目的加以讨论。

中药新药以西医疾病与中医证结合的方式进行研究的，既要明确疾病诊断标准，又要列出中医证的诊断标准。若所选主治的疾病有不同分型(或分期、分度、分级)，则要分别列出其标准。

关于受试者退出试验条件等的说明，则需根据具体品种和适应症的具体情况加以描述。

4.5对照方法及其依据

应描述对照的类型和对照的方法，并说明合理性。

对照药物包括阳性对照药和安慰剂。在说明阳性对照药的选择依据时，应注意说明受试药物与对照药在功能和适应症方面的可比性。

4.6治疗过程

应描述受试药物和对照药物的名称、来源、规格、批号、包装和标签。提供阳性对照药的说明书。

具体说明用药方法(即给药途经、剂量、给药次数和用药持续时间、间隔时间)，应说明确定使用剂量的依据。描述对试验期间合并用药、伴随治疗所作出的规定。

4.7疗效评价指标与方法

应明确主要疗效指标和次要疗效指标。对于主要指标，应注意说明选择的依据，应如实反映主要指标确定的时间。应描述需进行的实验室检查项目、时间表（测定日，测定时间，时间窗及其与用药、用餐的关系）及测定方法。描述为使实验室检查和其他临床检测标准化或使其结果具有可比性所采用的技术措施。

如果采用替代指标（不能直接反映临床受益的实验室检查、体格检查或体征）作为研究终点，应作出特殊说明。中药研究应注意描述中医证的疗效的评价方法和标准。

陈述随访方案，包括随访目的、随访对象、随访指标、治疗规定、随访周期、观测访视时点等。

4.8安全性评价指标与方法

应明确用以评价安全性的指标，包括症状、体征、实验室检查项目及其时间表（测定日，测定时间，时间窗及其与用药、用餐的关系）、测定方法、评价标准。

明确预期的不良反应；描述临床试验对不良反应观察、记录、处理、报告的规定。说明对试验用药与不良事件因果关系、不良事件严重程度的判定方法和标准。

4.9质量控制与保证

临床试验必须有全过程的质量控制，实施GCP的各项规定是实现质量控制的基本保证，应就质量控制体系和方法作出简要描述。在不同的试验中，易发生偏倚、误差的环节与因素可能各不相同，应重点陈述针对上述环节与因素所采取的质控措施。

4.10数据管理

临床试验报告必须明确说明为保证数据质量所采取的措施，或者是数据的质量控制系统，包括采集、核查、录入、盲态审核、数据锁定过程和具体措施。

4.11统计学分析

描述统计分析计划和获得最终结果的统计方法。

应明确列出统计分析集（按意向性治疗原则确定的全分析集、符合方案集、安全性数据集）的定义，主要指标和次要指标的统计分析方法（公认的方法和软件）、疗效及安全性评价方法等。

重点阐述如何分析、比较和统计检验以及离群值和缺失值的处理，包括描述性分析、参数估计（点估计、区间估计）、假设检验以及协变量分析（包括多中心研究时中心间效应的处理）。应当说明要检验的假设和待估计的处理效应、统计分析方法以及所涉及的统计模型。处理效应的估计应同时给出可信区间，并说明计算方法。假设检验应明确说明所采用的是单侧检验还是双侧检验，

如果采用单侧检验，应说明理由。

对研究中任何统计方案的修订须进行说明。

5.试验结果

5.1受试人群分析

使用图表表述所有进入试验的受试者的总人数，提供进入试验不同组别的受试者人数、进入和完成试验每一阶段的受试者人数、剔除或脱落的受试者人数。

分析人口统计学和其他基线特征的均衡性。以主要人口学指标和基线特征数据进行可比性分析，一般包括全数据集的分析和符合方案数据集的分析，或以依从性、合并症、基线特征等分类的数据集的分析。分析时的主要指标包括年龄、性别和种族等人口学指标和目标疾病、入选指标、证的指标、病程、严重度、临床特征症状及实验室检查、重要预后指标、合并疾病、既往病史、其他的试验影响因素如体重、吸烟、饮酒、特殊饮食和月经状况等。

分析依从性。应说明依从性分析的方法和结果，说明依从性状况对试验结局的影响。

分析和说明合并用药、伴随治疗情况。

分析受试者被剔除或脱落的原因（可采用列表方式表述）。

5.2疗效评价

5.2.1疗效分析

建议采用全数据集和符合方案数据集分别进行疗效分析。对使用过受试药物但未归入有效性分析数据集的受试者情况应加以详细说明。

应对所有重要的疗效指标(分主要和次要疗效指标、证的指标等)进行治疗前后的组内比较，以及试验组与对照组之间的比较。基于连续变量（如平均血压或抑郁评分）和分类变量（如感染的治愈）的分析是同样可行的，如果这两种分析均已计划且均可使用，则两者均应描述。

中药应进行证的疗效分析。

在疗效确定试验中，一般应取得试验方案中所计划的所有分析的结果，并且包含全部有治疗后数据的患者的分析结果。这些分析应显示不同治疗组间差异的大小及相关的可信区间和假设检验的结果，并作出统计分析结论和专业结论的分析。

应分析合并用药、伴随治疗对试验结局的影响。应注意随访结果分析。

多中心研究的各中心应提供多中心临床试验的各中心小结表。该中心小结表由该中心的主要研究者负责，须有该单位的盖章及填写人的签名。内容应包括该中心受试者的入选情况、试验过程管理情况、发生的严重和重要不良事件的情况及处理、各中心主要研究者对所参加的临床试验的真实性的承诺等。

临床试验报告需要进行中心效应分析。

5.2.2有效性小结

应根据主要和次要指标、预定的和可供选择的统计学方法以及探索性分析的结果，对有关疗效的重要结论作出简明扼要的说明。

5.3安全性分析

在试验中任何使用至少一次受试药品的受试者均作为受试药品安全性分析的对象，列入安全性分析集。安全性分析包括三个层次：首先，应说明受试者用药的程度（试验药物的剂量、用药持续时间、受试者人数）。其次，应描述较为常见的不良事件和实验室指标改变，对其进行合理地分类及组间比较，以合适的统计分析比较各组间的差异，分析影响不良反应/事件发生频率的可能

因素（如时间依赖性、剂量或浓度、人口学特征等）。最后，应描述严重的不良事件和其他重要的不良事件。应注意描述因不良事件（不论其是否被否定与药物有关）而提前退出研究的受试者或死亡患者的情况。

5.3.1用药程度

用药时间以药物使用时间的平均数或中位数来表示，可以采用某特定时程有多少受试者数来表示，同时应按年龄、性别、疾病等列出各亚组的数目。

用药剂量以中位数或平均数来表示，可以表示成每日平均剂量下有多少受试者数。可以将用药剂量和用药时间结合起来表示，如用药至少一个月，某剂量组的受试者有多少，同时应按年龄、性别、疾病等列出各亚组的数目。

5.3.2不良事件分析

应对试验过程中所出现的不良事件作总体上的简要描述。对受试药品和对照药的所有不良事件均应进行分析，并以图表方式直观表示，所列图表应显示不良事件的发生频度、严重程度和各系统情况以及与用药的因果关系。

分析时比较受试组和对照组的不良事件的发生率，最好结合事件的严重度及因果判断分类进行，需要时，尚应分析其与给药剂量、给药时间、基线特征及人口学特征的相关性。

严重不良事件和主要研究者认为需要报告的重要不良事件应单列开进行总结和分析。应提供每个发生严重不良事件和重要不良事件的受试者的病例报告，内容包括病例编号、人口学特征、发生的不良事件情况（发生时间、持续时间、严重度、处理措施、结局）和因果关系判断等。

合并用药情况下，判断受试药品的安全性需要陈述所作结论的合理性。因不良事件中止试验，应提供相应报告。

5.3.3与安全性有关的实验室检查

根据专业判断，在排除无意义的与安全性无关的异常外，对有意义的实验室检查异常应加以分析说明，提供相应的异常项目一览表、受试组和对照组分析统计表，对其改变的临床意义及与受试药品的关系进行讨论。

临床实验室安全性检查结果包括每项实验室检查治疗前后发生异常改变频数表（包括治疗前正常治疗后变为异常以及治疗前异常治疗后异常加重两种情况），个例具有临床意义的异常改变治疗前后测定值列表以及随访检测、处理和转归情况。

5.3.4安全性小结

对受试药品的总体安全性进行小结，分析不良反应的严重程度和反应类型。特别注意以下内容：导致给药剂量改变或需给予治疗的不良事件；程度严重的不良事件；导致出组的不良事件；导致死亡的不良事件。分析受试药品的可能的高风险人群。阐述安全性问题对受试药品临床广泛应用的可能影响。

6.讨论

在对试验方法、试验质量控制、统计分析方法进行评价的基础上，综合试验结果的统计学意义和临床意义。对受试药物的疗效和安全性结果以及风险和受益之间的关系作出讨论和评价。其内容既不应该是结果的简单重复，也不应该引入新的结果。讨论和结论应清楚地阐明新的或非预期的发现，评论其意义，并讨论所有潜在的问题，例如有关检测之间的不一致性、受试药物临床使用应当注意的问题、受试药物疗效分析中可能存在的局限性等。结果的临床相关性和重要性也应根据已有的其它资料加以讨论。还应明确说明个别受试者或风险患者群的受益或特殊预防措施，及其对进行更深一步研究的指导意义。围绕药品的治疗特点，提出可能的结论、开发价值，讨论试验过程中存在的问题及对试验结果的影响。中药研究可探讨中医药理论对临床疗效和安全用药的指导作用，提倡进行证的疗效和疾病疗效的相关性分析。

7.结论

说明本临床试验的最终结论，重点在于安全性、有效性最终的综合评价，明确是否推荐继续研究或申报注册。

8.参考文献

列出有关的参考文献目录。

（八）附件

1.国家食品药品监督管理局的临床研究批件。

2.最终的病例报告表(样张)。

3.药品随机编码(如果是双盲试验应提供编盲记录)。

4.独立伦理委员会批件、知情同意书样稿。

5.阳性对照药的说明书、质量标准，受试药品（如为已上市药品）的说明书。

6.盲态核查报告及揭盲和紧急破盲记录。

7.统计计划书和统计分析报告。

8.临床监查员的最终监查报告。

9.严重不良事件及主要研究者认为需要报告的重要不良事件的病例报告。

10.临床试验的流程图。

11.多中心临床试验的各中心小结表。

**多中心临床试验的各中心小结表**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 临床试验题目 |  | | | | | |
| 临床试验批件号 |  | | 批准日期 | |  | |
| 药品注册申请人 |  | | | | | |
| 临床试验机构及专业名称 |  | | | | | |
| 本中心试验负责人姓名 |  | | 职务/职称 | |  | |
| 参加试验人员  （可提供附表） | 提供姓名、职称、所在科室、研究中分工等信息 | | | | | |
| 伦理委员会名称 |  | | 伦理委员会批准日期 | | |  |
| 第一个受试者入组日期 |  | | 最后一个受试者结束随访日期 | | |  |
| 试验计划入组受试者数 |  | 筛选人数 |  | 入组（随机化）人数 | |  |
| 完成试验人数 |  | | 未完成试验人数 | | |  |
| 受试者入选情一览表(可提供附表) | 需提供所有签署知情同意书的受试者编号（或姓名缩写）、知情同意日期、筛选失败原因、入组日期、药物编号、未完成试验者的中止原因与日期。 | | | | | |
| 主要数据的来源情况 | 说明与临床疗效、安全性相关的主要指标的设定依据。  说明采集数据的仪器、检测方法、实验室和正常值范围。 | | | | | |
| 试验期间盲态保持情况 | 试验盲态：□双盲 □单盲 □非盲  如果是双盲试验，有无紧急揭盲？□无 □有  如有，提供紧急揭盲受试者详细情况 | | | | | |
| 严重和重要不良事件发生情况 | 严重不良事件：□无 □有  重要不良件：□无 □有  如有，提供发生严重和重要不良事件受试者情况及与试验  药物的关系判断。 | | | | | |
| 临床试验监查情况 | 委派临床试验监查员单位：□申请人 □CRO  监查次数： 监查质量评价： | | | | | |
| 主要研究者的评论 | 本中心主要研究者对本项临床试验的质量控制和试验情况作出评论，并对试验结果的真实性作出声明。  本中心主要研究者签名： 日期： | | | | | |
| 本中心临床试验机构管理部门审核意见 | 盖章：日期： | | | | | |

**备注：临床试验题目应明确临床试验的分期和项目。**

# 三、参考文献

1.ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. STRUCTURE AND CONTENT OF CLINICAL STUDY REPORTS E3. Recommended for Adoptionat Step 4 of the ICH Process on 30 November 1995 by the ICH Steering Committee

2.《药品注册管理办法》（试行）（2002年）

3.《药物临床试验质量管理规范》（2003年）

4.郑筱萸.《中药新药临床研究指导原则》(试行)，中国医药科技出版社.2002，5，第一版，46～49

# 四、著者

# 《中药、天然药物临床试验报告的撰写原则》课题研究组

中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则

一、概述

　根据《药品注册管理办法》、《中药注册管理补充规定》等相关要求制定本指导原则，其目的主要用于指导申请人开展改变国内已上市销售中药、天然药物剂型（简称改剂型，下同）的研究。

药品上市销售后，随着药品生产与临床使用，对其有效性、安全性、稳定性、质量可控性有了进一步认识，同时随着科学技术的发展以及药品生产技术的提高，为研制、生产更具临床应用优势的药物剂型提供了可能。

本指导原则主要阐述改剂型的立题依据、剂型选择及改剂型研究所涉及的药学、非临床有效性与安全性、临床试验等方面的要求。申请人应根据本指导原则的基本要求，以及药品注册管理的相关规定，对原剂型与新剂型进行比较研究，评价剂型改变后对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。

　二、基本原则

（一）客观认识原剂型

改剂型研究是在原剂型基础上的再研究。改剂型研究应充分了解原剂型选择的科学合理性，及其安全性、有效性等临床应用情况，针对原剂型的缺陷与不足，明确改剂型研究所要解决的问题，赋予新剂型更丰富的合理性和科学性内涵，彰显新剂型的优势。

（二）必要、科学、合理

剂型的改变应符合剂型选择的要求，体现剂型改变的必要性、科学性、合理性。申请人应结合临床应用及药物性质，与原剂型比较，开展工艺、质量、稳定性、有效性、安全性等方面的研究，阐述新剂型的优势与特点。

（三）提高、创新

改剂型应当是在原剂型基础上的提高与创新，通过采用新技术以提高药品的质量和安全性，且与原剂型比较有明显的临床应用优势。此处的新技术是指适合于药物性质，而原剂型不曾采用或较原剂型所用技术有所改进的生产工艺技术。

（四）临床应用优势

改剂型研究应以临床需求为导向，新剂型与原剂型比较应具有明显的临床应用优势。“明显的临床应用优势”主要体现在以下方面：

1.提高临床有效性:新剂型的临床疗效优于原剂型，并且其受益/风险比不得降低。

2.提高临床安全性:新剂型在提高安全性的同时，其有效性不能降低。如某些外用制剂存在一定的皮肤刺激或者过敏反应，改剂型后，皮肤刺激或过敏反应发生率明显降低。

3.提高临床顺应性：原剂型顺应性差，以致患者难以使用或不愿坚持使用，而且原剂型不能通过改变工艺、规格、辅料等措施解决顺应性差的问题，新剂型在有效性、安全性不降低的情况下，能使其顺应性得到实质性的提高。

4.其他：新剂型与原剂型相比，在有效性、安全性不降低的前提下，在环境保护等方面具有明显优势，且该优势是原剂型通过改变工艺等不能达到的。

三、立题依据

改剂型的申报应提供体现临床应用方面优势的立题依据。立题依据的提出应基于原剂型与新剂型的比较，应符合上述基本原则。立题依据应从临床用药、药物性质等角度，对改变剂型可能带来的益处和可能引发的安全性问题进行全面评价，提供改变剂型合理性的充分依据。试验数据或相关依据与改剂型的目的之间应具有明显的逻辑关系。

缓释、控释制剂应根据普通制剂的人体药代动力学参数及临床实际需要作为其立题依据。

四、剂型选择

新剂型的选择应在深入了解原剂型的临床使用情况及有效性、安全性、药物成分、作用等的基础上进行，并符合《中药、天然药物制剂研究技术指导原则》中有关剂型选择的要求。  
剂型选择中，需要特别注意以下问题：

（一）临床应用优势：新剂型的选择和确定，应围绕临床应用优势从药物的理化性质及生物学性质、临床治疗需要、患者用药的顺应性等方面考虑。应充分考虑原剂型在临床应用上的缺陷与不足，并注意加以改进，通过研究，证明与已有制剂相比新剂型具有明显的优势。

（二）制剂原料的性质与用量：在选择剂型时，应考虑制剂原料的性质是否符合所选剂型的特点，了解其与辅料的相互作用，必要时还应了解其生物学性质，综合考虑不同剂型的载药量、需要加入的辅料种类与用量、临床用药剂量、患者的顺应性等来选用适宜的剂型。

五、药学研究

改剂型的药学研究应符合相关法规的要求，参照相关技术指导原则，并结合改剂型研究的特点开展研究工作。基于中药制剂的特点，改剂型药学研究应符合以下要求：

（一）原辅料

1．处方药味应与原剂型一致，应根据质量控制的要求，完善其质量标准，必要时增加相关质量控制项目。所用药材一般应固定基原、药用部位、产地、采收期及详细的加工炮制方法。无法定标准的原料，应研究建立质量标准，附于制剂质量标准后，并应提供确证资料说明与原剂型所用原料的一致性。

2.所用辅料应符合药用辅料管理的相关规定和要求，一般应具有法定药用辅料标准。如使用新辅料应提供相关研究资料，并按新辅料申报要求，随制剂一起申请注册。

（二）制备工艺  
　　选择的制备工艺应具有充分的合理性，并考虑工艺对药品安全性、有效性及质量可控性的影响。制备工艺步骤及条件均应明确，并提供充分的研究资料及工艺验证资料，说明其合理性。应注意以下几个方面：

1．在改剂型的工艺研究中，对于可能导致物质基础较原剂型发生改变的工艺，需要进一步从有效性与安全性的角度，阐述工艺选择的合理性。

2．对所用原料或中间体的理化性质应进行充分的研究，为制剂处方设计提供依据。所用辅料的种类、规格及用量等的确定应有充分的合理性。制剂处方设计还应结合制备工艺、稳定性影响因素等研究，对制剂处方进行优选。

3．应进行合适的中试以上规模的工艺验证研究，以保证确定的工艺与实际大生产的工艺相一致。

（三）质量研究与质量标准研究  
　　1.质量研究工作中，应进行新剂型与原剂型的质量比较研究。对于可能发生药物成分变化的，应进行药物成分方面的比较研究，为工艺评价与工艺控制、制定质量标准、临床用药评价提供参考。

2.质量标准应符合新剂型的特点，并能体现控制产品安全性、有效性及质量的均一性、稳定性方面的要求。质量标准应达到目前中药新药质量控制要求。

（四）稳定性研究

稳定性研究应根据处方、工艺及其所含成分的理化性质、剂型的特点和质量控制的要求等选择能灵敏反映药品稳定性的指标进行，必要时应进行新剂型与原剂型的稳定性比较研究。

六、非临床有效性、安全性试验研究

应根据药学研究结果，依据相关法规要求，参照相关技术指导原则，开展改剂型的非临床试验研究。

改剂型的非临床有效性、安全性试验应根据立题依据进行合理的设计。如果是通过剂型因素影响药物的吸收、利用，则应采用制剂选择合适的动物进行相关的试验，以说明立题依据是否合理。如果是通过改剂型达到减少药物不良反应，则应通过非临床安全性试验说明是否初步达到了减少药物不良反应的目的。

在进行比较研究时，应注意选择合适的试验项目及检测指标，在预试验的基础上，原剂型及新剂型均应选择合适的剂量组进行比较。最终应根据非临床有效性及安全性试验结果，综合判断其可能的临床意义。

七、临床试验研究

改剂型的临床试验研究应在药学研究与非临床有效性、安全性试验研究后，并初步评估了剂型改变对药物成分及其吸收利用与有效性、安全性的影响基础上，根据相关法规要求，参照相关技术指导原则，开展临床试验研究，以证明改剂型的合理性和必要性，以及临床应用方面的优势。

具体临床试验研究的设计应根据改剂型的立题目的和依据进行，如定位于提高临床疗效，临床试验研究应采用优效性设计，临床试验研究的病例数应同时符合统计学要求和法规规定最低病例数要求。

新剂型的功能主治或适应症原则上应与原剂型相同，其中无法通过临床试验验证的，应提供相应的资料。

临床试验需根据试验目的、科学合理性、可行性等原则选择对照药物，改剂型研究一般需选择原剂型作为对照药。

中药资源评估技术指导原则

一、概述

为了保护中药资源，实现中药资源可持续利用，保障中药资源的稳定供给和中药产品的质量可控，依据《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》等有关规定，制定本指导原则。

本技术指导原则所述中药资源是指：专用于中成药、中药饮片等生产的植物、动物及矿物资源。本原则所述中药资源评估是指：药品上市许可持有人或中药生产企业对未来5年内中药资源的预计消耗量与预计可获得量之间的比较，以及对中药产品生产对中药资源可持续利用可能造成的影响进行科学评估的过程。

二、基本原则

（一）坚持资源保护与产业发展相结合

中药资源评估工作应与“坚持节约资源和保护环境的基本国策”相符，在加强中药资源保护的同时，积极推动中药资源可持续利用。

（二）药材资源的供给与消耗平衡原则

使用药材资源的药品上市许可持有人或生产企业应提供评估资料证明预计药材年消耗量与可获得药材资源量之间平衡。如使用野生药材，应保证药材年消耗量低于相应药品上市许可持有人或生产企业可获得的规定产地药材的年增长量。应强化质量优先意识，在保证质量符合产品要求的前提下评估可持续的产量，从质量和供应两方面进行综合评估。

（三）坚持动态评估原则

中药产品在其立项、研制、上市后等阶段均应开展药材资源评估。根据中药资源预计消耗量和预计可获得量的变化及时更新评估报告。

已上市中药产品原则上每5年对中药资源重新评估一次。中成药再注册时，如处方中含有濒危野生药材，其生产有可能导致相应药材资源枯竭的，药品上市许可持有人或生产企业应在再注册前开展中药资源评估。

三、中药资源评估内容

中药资源评估主要包括预计消耗量、潜在风险和可持续利用措施三个方面。对于复方中成药，其处方中所含的每一药味均应当单独进行资源评估。

（一）背景资料

用于中药资源评估的背景资料包括以下内容：

1.市场规模分析：中成药从产品适应症定位、目标人群、所治疗疾病的发病率、达到治疗效果的每个患者平均所需药品量和生物量、产品潜在的市场规模等方面论述。中药饮片从销售目标市场覆盖范围论述。

2.处方及实际投料：列出每一药味的名称及其处方量；明确每一药味的实际投料量。

3.中药资源基本信息：明确药品上市许可持有人或生产企业所用中药资源基原物种及其生物学特性，所使用中药资源的药用部位和产地初加工信息，野生或种植养殖的来源情况。

4.产地基本信息：中药材产地地理位置（野生提供来源区域）、种植养殖基地面积、生产和组织方式。进口中药材应当提供原产地证明及进口商相关信息。

5.中药材质量信息：选择中药资源物种、基地位置或来源区域的主要依据；对中药材质量进行的相关研究。

（二）预计消耗量

中药资源预计消耗量是指在评估年限内产品预计消耗掉的中药材总数量。

1.中成药

中成药根据处方和预计年销售量计算被评估产品预计消耗量，计算公式为：

预计消耗量（吨）=每个最小包装单位消耗中药材量（克）×预计年销售最小包装总数×百万分之一

其中：①每个最小包装单位消耗中药材克数，以背景资料2提供的资料为依据计算。②预计年销售最小包装总数可以参考同类上市产品近5年的年销售量，或根据产品自身既往销售情况估算，此部分资料主要从背景资料1获得。

2.中药饮片

每个产品可根据其每年所有销售终端（医院、药房等）的累计销售量或参考同类产品市场销售量估算。此部分资料主要从背景资料1和2获得。

（三）预计可获得量

重点描述中药生产企业能够获得特定药材资源的途径及可获得量。

对来源于人工种植养殖的中药材品种，应当说明基地的范围、基地年产量；对来源于野生的中药材品种，应当说明野生中药材的来源区域范围、可获得量等。

（四）潜在风险

中药资源潜在风险可从中药材再生能力、中药材成药周期、分布区域、濒危等级、特殊价值等方面分析，相关内容可来源于背景资料3、4。

1.再生能力

应当说明所使用中药材是否为可再生资源以及再生的限制条件，包括人工繁殖是否存在障碍、特殊生境需求等。

2.中药材成药周期

应当说明中药资源从幼苗生长到繁殖器官成熟所需要的时间和生产符合药品标准的中药材所需要的时间，可以引用文献数据或实测数据。

3.分布区域

应当说明所使用中药资源分布范围，重点从中药资源道地性和品质变异的角度说明，可以引用文献数据或实测数据。

4.濒危等级

应当关注国家、地方或国际珍稀濒危保护名录的更新情况，并说明所使用中药资源是否被列为保护对象，以及是否收录在相关保护名录中。

5.特殊价值

应当说明所使用中药资源在生态系统和生物多样性中的特殊作用和价值。例如，甘草、麻黄对防风固沙具有重要生态价值，过度采挖可能导致土壤沙化。

6.风险特别提示

所使用中药资源含有以下任何一种情形时，需要在中药资源评估报告结论部分对该资源含有的风险进行特别提示：

①不可进行人工繁育：该类中药材生长条件或繁育机制尚不清楚，不能进行人工种植养殖，中药材可持续供给存在障碍。

②中药材成药周期在5年以上（含5年）：该类中药材从繁殖体种植养殖开始计算，生长成为达到药用标准中药材的时间超过5年，生产周期长导致产量波动大，供需动态匹配困难。

③对生境有特殊需求，分布较窄：该类中药材仅分布在特定区域，产量难以扩大，过度采挖极易导致物种濒危。

④为野生珍稀濒危资源：该类药材已经出现资源问题，已收入野生珍稀濒危资源名录，国内外法律法规对该种资源的使用具有限制措施。

⑤质量不稳定：该类中药材不同区域质量变异较大或品种容易混杂，容易出现质量问题。

⑥存在严重连作障碍：该类中药材由于病虫害、营养等因素，无法在同一地块反复种植，需要不断更换种植地，质量管理有难度。

⑦其他可能造成资源量或质量问题的风险：如进口药材、产地变迁、气候变化、环境污染等。

（五）可持续利用和稳定质量措施

中药资源可持续利用措施的评估需着重说明以下情形：

1.可持续获得性

对来源于人工种植养殖的中药材品种，应当提供基地发展5年规划；对来源于野生的中药材品种，应当明确年产量，说明5年自然更新、野生抚育和野生变家种家养等情况。

2.稳定质量措施

应当明确并固定中药材基原、来源区域、采收时间、产地初加工方法等。来源于人工种植养殖的，还应当说明种植养殖符合中药材生产质量管理规范要求的措施。

四、中药资源评估决策和动态调整

分析可持续利用措施是否能够有效防范潜在风险，根据预计消耗量与预计可获得量的匹配情况，可作出中药资源评估决策。

可持续利用措施能够有效防范潜在风险，预计消耗量与预计可获得量相匹配的，说明中药产品对中药资源可持续利用带来的风险较低。

可持续利用措施无法有效防范潜在风险，预计消耗量与预计可获得量不相匹配的，说明中药产品对中药资源可持续利用带来的风险较高，则应慎重考虑产品的研发或上市，并需要调整预计消耗量或可持续利用措施。

经过调整，仍无法有效防范潜在风险，预计消耗量与预计可获得量不相匹配的，说明中药产品的生产有可能导致相关中药资源的枯竭。

附：1.中药资源评估报告格式要求

2.种植中药材参考名录（植物类）

中药、天然药物提取纯化工艺研究的

技术指导原则

一、概述

中药、天然药物提取纯化工艺研究是指根据临床用药和制剂要求，用适宜溶剂和方法从净药材中富集有效物质、除去杂质的过程。

中药、天然药物成分复杂，为了提高疗效、减小剂量、便于制剂，药材一般需要经过提取、纯化处理。这是中药、天然药物制剂特有的工艺步骤，提取、纯化工艺的合理、技术的正确运用直接关系到药材的充分利用和制剂疗效的充分发挥。在提取、纯化及其后续的制剂过程中，浓缩、干燥也是必要的工艺环节，亦属本技术指导原则的内容。

由于提取纯化工艺的方法与技术繁多，以及新方法与新技术的不断涌现，致使应用不同方法与技术所应考虑的重点、研究的难点和技术参数，有可能不同。因此，中药、天然药物的提取、纯化、浓缩、干燥等工艺的研究，既要遵循药品研究的一般规律，注重对其个性特征的研究，又要根据用药理论与经验，在分析处方组成和复方中各药味之间的关系，参考各药味所含成分的理化性质和药理作用的研究基础上，结合制剂工艺和大生产的实际、环境保护的要求，采用合理的试验设计和评价指标，确定工艺路线，优选工艺条件。本指导原则为此提供技术指导。

二、基本内容

（一）工艺路线

中药、天然药物提取纯化的工艺路线是中药、天然药物生产工艺科学性、合理性和可行性的基础和核心。工艺路线的设计应以保证其安全性和有效性为前提，一般应考虑处方的特点和药材的性质，制剂的类型和临床

用药要求，大生产的可行性和生产成本，以及环境保护的要求。在此基础上，还要充分注意工艺的科学性和先进性。

1、提取与纯化工艺

中药、天然药物的提取应尽可能多地提取出有效成分，或根据某一成分或某类成分的性质提取目的物。提取溶剂选择应尽量避免使用一、二类有机溶剂。

中药、天然药物的纯化应依据中药传统用药经验或根据提取物中已确认的一些有效成分的存在状态、极性、溶解性等特性设计科学、合理、稳定、可行的工艺，采用一系列纯化技术尽可能多地富集有效成分，除去无效成分。

不同的提取纯化方法均有其特点与使用范围，应根据与治疗作用相关的有效成分（或有效部位）的理化性质，或药效研究结果，通过试验对比，选择适宜的工艺路线与方法。

2、浓缩与干燥工艺

浓缩、干燥工艺应主要依据物料的理化性质、制剂的要求，影响浓缩、干燥效果的因素，选择相应工艺路线，使所得物达到要求的相对密度或含水量，以便于制剂成型。对含有热不稳定成分、易熔化物料的浓缩与干燥，尤其需要注意方法的选择，以保障浓缩物或干燥物的质量。

（二）工艺条件

工艺路线初步确定后，对采用的工艺方法，应进行科学、合理的试验设计，对工艺条件进行优化。影响工艺的因素通常是多方面的，因此，工艺的优选应采用准确、简便、具有代表性、可量化的综合性评价指标与合理的方法，对多因素、多水平同时进行考察。鼓励新技术新方法的应用，但对于新建立的方法，应进行方法的可行性、安全性研究。

应根据具体品种的情况选择适宜的工艺及设备。为了保证工艺的稳定、减少批间质量差异，应固定工艺流程及相应设备。

1、提取与纯化工艺条件的优化

采用的提取方法不同，影响提取效果的因素有别，因此应根据所采用的提取方法与设备，考虑影响因素的选择和工艺参数的确定。一般需对溶媒、工艺条件进行选择、优化。

中药、天然药物的纯化工艺，应根据纯化的目的、可采用方法的原理和影响因素进行选择。一般应考虑：拟制成的剂型与服用量、有效成分与去除成分的性质、后续制剂成型工艺的需要、生产的可行性、环保问题等。并通过有针对性的试验，考察各步骤有关指标的情况，以评价各步骤工艺的合理性，选择可行的工艺条件，确定适宜的工艺参数，从而确保生产工艺和药品质量的稳定。

2、浓缩与干燥工艺条件的优化

浓缩与干燥的方法和程度、设备和工艺参数等因素都直接影响着物料中成分的稳定。在物料浓缩与干燥工艺过程中应结合制剂的要求对工艺条件进行研究和优化。

（三）评价指标

工艺研究过程中，对试验结果作出合理判断的评价指标应该是科学、客观、可量化的。在具体评价指标的选择上，应结合中药、天然药物的特点，从化学成分、生物学指标以及环保、工艺成本等多方面综合考虑。

1、提取与纯化工艺评价指标

有效成分提取、纯化的评价指标主要是得率、纯度。

有效部位提取、纯化的评价指标除得率、含量等外，还应关注有效部位主要成分组成的基本稳定。

单方或复方提取纯化的评价指标应考虑其多成分作用的特点，既要重视传统用药经验、组方理论，充分考虑药物作用的物质基础不清楚的现状；又要尽量改善制剂状况，以满足临床用药要求。在评价指标的选择上，应结合品种的具体情况，探讨能够对其安全、有效、质量可控作出合理判断的综合评价指标，必要时可采用生物学指标等。

在提取纯化研究过程中，有可能引起安全性隐患的成分应纳入评价指标。

2、浓缩与干燥工艺评价指标

应根据具体品种的情况，结合工艺、设备等特点，选择相应的评价指标。对含有有效成分为挥发性、热敏性成分的物料在浓缩、干燥时还应考察挥发性、热敏性成分的保留情况。

（四）实验设计方法

工艺研究过程中，工艺条件的筛选和确定，可采用的具体实验方法有多种，如单因素实验设计法、多因素实验设计法等。在工艺的优化过程中尽可能地引入数理实验设计的思想和方法，积极采用先进科学合理的设计方法以及数据的统计分析方法等。

对于主要影响因素、水平取值，一般应注意结合被研究对象特点，根据预试验结果设计。具体的选择应根据研究的情况，需要考察的因素等确定。但应考虑方法适用的范围，因素、水平设置的合理性，避免方法上的错误。例如，因素、水平选择不当，样本量不符合要求，指标选择不合理，评价方法不妥，适用对象不符等。同时应注意对试验结果的处理、分析。

由于工艺的多元性、复杂性以及研究中的实验误差，工艺优化的结果应通过重复和放大试验加以验证。

三、参考文献

1、国家食品药品监督管理局，药品注册管理办法（试行），2002年

2、国家药品监督管理局，中药新药研究的技术要求，1999年

3、中华人民共和国卫生部药政管理局，中药新药研究指南，1992年

4、中华人民共和国卫生部制定发布，新药审批办法（有关中药部分的修订和补充规定），1992年

四、著者

《中药、天然药物提取纯化工艺研究的技术指导原则》课题研究组

中药新药研究过程中沟通交流会的药学资要求（试行）

一、概述

沟通交流会是药品注册申请人（以下简称申请人）与国家药品监督管理局药品审评中心解决中药新药研究及审评中有关问题的有效方式，有利于加快新药研发进程，促进中药传承创新。为规范沟通交流会的药学资料，提高沟通交流的质量和效率，根据中药特点、中药新药研发规律及沟通交流制度的相关规定，制定《中药新药研究过程中沟通交流会的药学资料要求（试行）》（以下简称《资料要求》）。

本《资料要求》旨在为申请人准备中药新药研究过程中沟通交流会的药学资料提供指导。其他沟通交流会可参照执行。

沟通交流会的程序等参照相关会议要求。中药新药药学研究内容可参考相关指导原则和技术要求。

二、基本要求

坚持以问题为导向的基本原则，明确拟讨论问题，提供相关药学资料。申请人应根据药物情况、相关指导原则和技术要求等进行充分研究，围绕提出的问题提供相关的背景信息、详实的研究资料（和/或文献资料）及初步解决方案等，以便提高沟通交流的质量和效率，达到沟通交流会的预期目的。

申请人应基于不同研发阶段的特点和要求，提供客观、准确的药学资料，以利于对相关问题展开讨论，评估已有药学研究数据是否支持拟开展的各期临床试验、临床试验受试者安全风险是否可控、是否支持药品上市许可等。

三、沟通交流会药学资料要求

（一）药物临床试验申请前会议

1. 药物研究概况

提供药物整体研究概况，包括药物名称、处方、处方来源、前期人用经验、临床定位、功能主治、规格、用法用量、疗程、药学研究总结、药理毒理研究总结、研发计划及目前研发状态等。重点说明现有研究数据是否支持拟开展的临床试验、临床试验受试者风险是否可控等。

1. 药学研究资料

根据《中药注册分类及申报资料要求》，参考《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则（试行）》等要求，提供完整的申请药物临床试验药学研究资料。特别是注意围绕拟讨论问题提供相关资料。

1. 拟讨论问题

明确拟讨论的问题。拟讨论问题可包括但不限于以下内容：现有药学研究数据是否支持拟开展的临床试验及临床试验风险是否可控；处方涉及毒性药材或含有现代研究公认有毒性的药味、外源性污染物等安全性风险因素的质量控制研究；关于药材、饮片/提取物、工艺、剂型、质量标准、稳定性、辅料和包材等方面问题。

分条目列出拟讨论药学问题清单。针对问题分别提供相关资料，包括相应的研发背景、详实的研究数据（和/或文献资料）及初步解决方案等。

（二）药物Ⅱ期临床试验结束/Ⅲ期临床试验启动前会议

1.药物研究概况

提供药物整体研究概况。简述Ⅰ期和/或Ⅱ期临床试验结果、新增的药理毒理研究结果（如适用）、临床研究期间补充完善的药学研究内容及结果。说明临床试验批件/临床试验通知书中要求的研究工作的完成情况，以及其他新增研究内容及结果。简述临床试验用样品制备及变更情况。重点说明现有研究数据是否支持拟开展的Ⅲ期临床试验、临床试验受试者风险是否可控等。

2.药学研究资料

根据《中药注册分类及申报资料要求》，参考《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则（试行）》等要求，提供已完成的药学研究资料（若期间发生变更应包括变更研究资料）。特别是注意应围绕拟讨论问题提供相关资料。

3.拟讨论问题

明确拟讨论的问题。拟讨论问题可包括但不限于以下内容：现有药学研究数据是否支持拟开展的Ⅲ期临床试验及临床试验风险是否可控；临床试验批件/临床试验通知书中要求的研究工作相关内容；Ⅰ期和/或Ⅱ期临床试验期间，若工艺参数、辅料、包材、剂型、规格等发生变更，其研究数据是否支持其变更；临床试验用样品和安慰剂的制备及其质量控制；质量研究及质量标准等。

分条目列出拟讨论药学问题清单。针对问题分别提供相关资料，包括相应的研发背景、详实的研究数据（和/或文献资料）及初步解决方案等。

（三）药品上市许可申请前会议

1.药物研究概况

提供药物整体研究概况。简述各期临床试验结果和临床研究期间积累的药理毒理研究结果（如适用）。说明临床试验批件/临床试验通知书中要求的研究工作的完成情况，以及其他新增研究内容及结果。简述各期临床试验用样品、申报上市生产样品（商业规模）的制备及变更情况，说明上市生产样品与III期临床试验用样品工艺和质量的一致性。重点说明现有研究数据是否支持药品上市许可。

2.药学研究资料

根据《中药注册分类及申报资料要求》，参考《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则（试行）》等要求，提供完整的申请药品上市许可药学研究资料。特别是注意围绕拟讨论问题提供相关资料。

3.拟讨论问题

明确拟讨论的问题。拟讨论问题可包括但不限于以下内容：现有药学研究数据是否支持新药上市许可；药材的资源可持续性和质量一致性；拟上市药品的工艺参数、批量/设备等变更的可行性；药品生产工艺文件（商业规模）；质量标准中质量控制指标及其含量范围/限度范围的合理性等；质量可控性；辅料和包材等。

分条目列出拟讨论药学问题清单。针对问题分别提供相关资料，包括相应的研发背景、详实的研究数据（和/或文献资料）及初步解决方案等。

（四）其他会议

除上述会议外，对于中药研究过程中其他沟通交流会，应明确会议主题和拟讨论问题，提供药学问题清单及相关研究资料。

四、参考文献

1. 国家市场监督管理总局．《药品注册管理办法》（市场监管总局令第27号）．2020年．

2. 国家药品监督管理局．《国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》（2018年第50号）．2018年．

3. 国家药品监督管理局．《国家药品监督管理局关于发布药物研发与技术审评沟通交流管理办法的公告》（2018年第74号）．2018年．

已上市中药药学变更研究技术指导原则

（试行）

一、概述

本技术指导原则适用于指导药品上市许可持有人（以下简称为持有人）和/或生产企业根据对已上市中药的认知，基于风险控制和药品安全、有效、质量可控的要求，针对在生产、质量控制、使用等方面拟进行的变更开展研究和评估工作。

本技术指导原则涉及事项包括：变更生产工艺、变更制剂处方中的辅料、变更规格或包装规格、变更注册标准、变更包装材料和容器、变更有效期或贮藏条件、变更制剂生产场地。对于其他变更，应根据其具体情况，按照本技术指导原则的基本原则进行相应工作。

按照变更对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度，本技术指导原则对所述及的变更划分为三类：重大变更、中等变更、微小变更。重大变更是指对药品的安全性、有效性和质量可控性可能产生重大影响的变更。中等变更是指对药品的安全性、有效性和质量可控性可能有中等程度影响的变更。微小变更是指对药品的安全性、有效性和质量可控性基本不产生影响的变更。对于变更类别可能不清晰的，持有人应根据药品特点和研究评估结果确定变更类别，进行相关研究。

本技术指导原则以国家颁布的相关法规及技术指导原则为基础，基于风险控制和药品安全、有效、质量可控的要求，通过研究、总结、吸收近几十年来中药生产过程中变更研究的经验和成果，根据中药特点，从技术评价角度列举了目前中药常见变更事项及其分类，阐述了对已上市中药拟进行的变更在一般情况下应开展的相关研究验证工作。各项研究工作的具体要求可参见相应的技术指导原则。

持有人作为变更研究和研究结果自我评估的责任主体，应按照本技术指导原则的原则和要求，充分考察研究变更对药品安全性、有效性和质量可控性可能产生的风险和影响，在对研究结果进行科学评估的基础上决定是否进行变更的实施。

本技术指导原则所列变更分类是基于对所列情形的一般考虑，仅反映了当前对变更涉及的技术问题的基本认知。对于具体的变更，持有人应结合药品特点，根据研究结果确定变更类别。此外，由于已上市中药变更的复杂性和多样性，本技术指导原则内容无法涵盖所有变更情况，而且随着工艺技术的不断发展可能出现新的变更情况，需要随着认识的不断深入而不断更新。如果通过其他科学研究获得充分的证据，证明变更对药品的安全性、有效性及质量可控性不会产生不利影响，可以不必完全按本技术指导原则的要求进行变更研究。鼓励持有人借鉴国际人用药品注册技术要求协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH) 相关技术指导原则中的“质量源于设计”“设计空间”“既定条件” 等理念和方法，在加强对药品工艺、质量研究的基础上，开展变更管理相关工作。在药品研发及上市后变更研究过程中，特别是对于特殊变更问题以及由于新技术、新方法、新设备、新剂型等的使用出现的新的变更情况，持有人可及时与相应监管机构开展沟通交流。

二、基本原则

（一）持有人应履行主体责任

持有人应履行变更研究及其评估、变更管理的主体责任，应对药品的研发和生产过程、药品的性质等有全面和准确的了解， 建立药品全生命周期的质量风险管理体系；当考虑对药品进行变更时，持有人应当清楚变更的原因、变更的程度及其对药品的影响，按照本技术指导原则的基本原则和要求，结合药品特点，开展相应研究；并应特别注意加强对研究结果进行全面分析，评估其对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，按照《药品注册管理办法》规定及相关要求，提出补充申请、备案或报告。

（二）变更应必要、科学、合理

已上市中药变更应符合变更的必要性、科学性、合理性要求。变更的提出应基于对药品知识的不断积累和更新（例如：生产经验、质量回顾分析、控制方法的改变和新技术的应用等），应运用科学思维方法，遵循科学决策的程序，以有助于药品的生产实现、质量提升、利于患者使用等为目的，不得有违相关法规和常识。变更研究应以既往研究阶段以及实际生产过程中的研究和数据积累为基础，前期质量设计阶段的相关研究数据可以作为后期变更研究的依据。研究工作越系统、深入，生产过程中积累的数据越充分，对上市后的变更研究越有帮助。持有人应根据研究结果全面分析变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，说明变更的必要性、科学性和合理性。

（三）持有人应全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响

中药质量取决于生产全过程的质量控制，生产各环节是紧密关联的，制剂处方、生产工艺、场地、质量标准等某一方面的变更可能对药品安全性、有效性和质量可控性带来全面的影响。

药品发生变更时，需通过全面的研究工作考察和评估变更对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度。应根据变更的具体情况、药物性质及制剂要求等选择有针对性的指标进行考察，研究评估变更对药品影响程度。本技术指导原则中所列变更情形及其分类，只是基于一般考虑，持有人应基于科学、基于风险，根据变更实际情况、变更对药品影响程度的预判，开展相关研究和评估工作，具体变更类别及相关研究工作应根据其研究数据、综合评估结果确定。变更后的药品应质量可控、均一稳定。变更不应引起药用物质基础或制剂吸收、利用的明显改变， 对药品安全性、有效性产生不利影响或带来明显变化，否则应进行变更后药品的安全性和有效性的全面评价。生产工艺或辅料等的改变引起药用物质基础或制剂吸收、利用明显改变的，应按照改良型新药进行研究。

（四）遵循中医药自身特点和规律

中药具有悠久的历史传统和独特的理论及技术方法，并经丰富的临床实践所证明。中药的变更应遵循中医药自身特点和规律。基于中医药理论和传统工艺制备的中药，在工艺方法不变的情况下，其工艺参数的变更一般可通过药学研究进行变更前后的比较，评估变更前后的一致性。研究内容一般包括但不限于出膏率（干膏率）、浸出物、指纹图谱（特征图谱）以及多种成份含量的比较。

三、基本要求

（一）研究用样品要求

已上市中药变更的研究一般应采用能代表生产实际情况的样品。生产工艺验证工作需采用生产规模的样品。变更前后药品质量比较研究，一般采用变更前连续3批样品和变更后连续3批样品进行。

（二）关联变更要求

变更申请可能只涉及某一种情况的变更，也可能涉及多种情况的变更，如：药品规格的变更可能伴随辅料的变更，或同时伴随药品包装材料的变更等。为了叙述的方便，本技术指导原则将一项变更伴随或引发的其他变更称之为关联变更。

对于关联变更，研究工作应按照本技术指导原则中各项变更研究工作的基本思路综合考虑，并进行相关研究。这些变更对药品质量、安全性、有效性影响程度可能不同，总体上需按照技术要求较高的变更类别进行研究。

（三）含毒性药味制剂要求

对于处方中含有毒性药味制剂的变更，应关注变更对药品安全性的影响，尤其应关注以下几类制剂变更的安全性，开展相关研究：（1）含大毒（剧毒）药味的制剂；（2）含有现代研究发现有严重毒性药味的制剂；（3）含有分类为有毒药味，且为儿科用药、妊娠期和哺乳期妇女用药的制剂；（4）含有孕妇禁用或慎用的药味，且功能主治为妊娠期和哺乳期妇女用药的制剂。大毒药味是指国务院《医疗用毒性药品管理办法》（1988年）公布的28种毒性中药品种和历版《中国药典》、部颁标准、进口药材标准、各省(自治区、直辖市)药材标准中标注为大毒（或剧毒） 的药材/药味。有毒药味是指历版《中国药典》、部颁标准、进口药材标准、各省(自治区、直辖市)药材标准中标注为有毒的药材/药味。各省(自治区、直辖市)标准中毒性大小分类不一致的，以毒性高的分类标准为依据。

（四）质量对比研究要求

质量对比研究是变更研究工作的重要考量以及分类的重要依据。如果药品标准不能较好地反映药品质量，对于药品质量的可控性低，仅依据药品标准进行变更前后药品质量对比研究难以评估变更影响的，应开展质量及药品标准研究工作，根据药品特点采用合适的评价指标及检测方法，如：浸出物、指纹图谱（特征图谱）、溶出度检查、生物活性测定等，进行质量对比研究， 根据变更前后质量研究情况客观评估变更对药品质量的影响情况。

（五）其他

中西复方制剂及中药注射剂、缓释/控释制剂等制剂的变更研究应充分考虑药品特点、制剂要求，全面关注变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，并参照相关技术指导原则、技术要求开展相关研究工作。

四、变更生产工艺

已上市中药的工艺变更包括：生产工艺路线、方法、参数等变更。中药生产工艺变更可能涉及前处理、提取、分离纯化、浓缩、干燥、制剂成型等工艺的变更。生产工艺变更可能只涉及上述某一环节，也可能涉及多个环节，研究工作应按照技术要求较高的变更类别实施。含大毒（剧毒）药味或现代研究发现有严重毒性药味的制剂，生产工艺变更内容涉及上述毒性药味的，应按照重大变更进行研究，必要时开展非临床安全性评价等研究工作。

生产设备与生产工艺密切相关。生产设备的选择应符合生产工艺的要求，应树立生产设备是为药品质量服务的理念，充分考虑生产设备工作原理、设备的适用性，以及可能引起的变化，评估生产设备的改变对药品质量的影响。

生产工艺变更一般不应引起药用物质基础的明显改变。生产工艺变化引起药用物质基础发生明显改变的，应进行安全性、有效性全面评价，如：改变饮片炮炙方法（如：蜜炙改成生用）， 改变提取溶剂种类，改变提取纯化方法等。

（一）微小变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）前处理中，在设备工作原理不变的情况下，因生产设备型号、规模的改变而引起的工艺参数变更。

（2）前处理中，变更粉碎方法或粉碎工艺参数，对出粉率 、粉末粒度分布、活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

（3）变更提取用饮片的大小、形状等，对提取得率及活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

（4）仅因生产设备、规模的改变而引起液体物料静置存放的温度、时间发生变更，或浓缩、干燥所需时间等参数发生变更， 对活性成份或指标成份含量、微生物限度等基本不产生影响的。

（5）仅由药液静置、过滤改为离心（或离心改为药液静置 、过滤），对药液中的总固体量、活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

（6）仅变更醇沉或水沉的放置时间，对所得物中总固体量 、活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

（7）仅由多次提取的提取液合并浓缩变更为每次提取液直接浓缩，或仅由每次提取液直接浓缩，变更为多次提取的提取液合并浓缩。

（8）为了适应后续制剂成型工艺需要，清膏相对密度适当降低或提高，对清膏中总固体量、活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的（清膏需进一步纯化处理的不在此范畴）。

（9）变更药液浓缩、干燥工艺参数，对活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

（10）变更混合、充填、压片、制粒等工艺步骤中设备类 型及参数，对制剂质量基本不产生影响的。

（11）变更丸剂（蜡丸、糊丸等除外）制丸方法，对药物的崩解、溶散或溶出基本不产生影响的，如：泛制法、挤出滚圆法、压制法等之间的相互转变，或由手工制丸变更为机器制丸。

（12）变更滴丸滴制过程中配料温度、滴制温度、冷凝液 温度，对活性成份或指标成份含量等质量基本不产生影响的。

（13）变更口服固体制剂成型工艺中干燥工艺参数，对活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

（14）增加丸剂、胶囊剂、片剂抛光工序。

（15）增加灌封工序中填充惰性气体步骤。

2、研究验证工作

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）变更工艺研究资料。

（3）变更前后质量对比研究资料。

（4）变更后连续生产的3批样品的自检报告书。

（5）稳定性研究资料。

（二）中等变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）多种饮片单独粉碎变更为混合后粉碎，或混合粉碎变更为单独粉碎，对出粉率、粉末粒度分布、活性成份或指标成份含量等不产生明显影响的。

（2）采用药粉入药的，饮片粉碎粒度的改变（不包括超微粉碎），对后续成型工艺不产生明显影响的。

（3）饮片粉末增加高温瞬时灭菌、压差灭菌等方法，对其活性成份或指标成份含量等不产生明显影响的。

（4）变更饮片粉末灭菌方法，对其活性成份或指标成份含量等不产生明显影响的。

（5）变更水提取的提取时间、溶剂用量、次数，对浸膏提取得率、活性成份或指标成份含量等不产生明显影响的。

（6）饮片提取挥发油或芳香水后的后续水提工艺中，由药渣与其他饮片合并提取变更为药渣单独提取，或药渣单独提取变更为与其他饮片合并提取，对提取液的总固体量、活性成份或指标成份含量等不产生明显影响的。

（7）变更药液浓缩、干燥方法，对活性成份或指标成份含量等不产生明显影响的。

（8）增加药液普通过滤或静置、离心工序，或者变更药液普通过滤的滤材材质、孔径及过滤次数等，对相关检测指标（如： 总固体量、活性成份或指标成份含量等）不产生明显影响的。

（9）变更普通口服固体制剂成型过程中原辅料的加入顺序，对制剂均匀性等质量要求不产生影响的。

（10）变更普通口服中药复方或单方胶囊剂填充工艺，如： 由粉末填充变更为制粒后填充，或由制粒后填充变更为粉末填充，对制剂质量不产生影响的。

（11）变更挥发油的处理方式，如：由喷入变更为β-环糊 精包合后加入。

（12）变更普通口服中药复方或单方固体制剂的制粒方式， 对制剂质量不产生影响的。

（13）变更口服固体制剂成型工艺中干燥方法，对制剂质 量不产生影响的。

（14）非无菌制剂由湿热灭菌变更为终端无菌灌装工艺， 或增加湿热灭菌工序，或灭菌工艺参数的调整，符合工艺设计要求且对活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

2、研究验证工作

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）变更工艺资料，包括变更前后对比研究资料和变更后工艺研究资料、验证资料、批生产记录等。

（3）变更前后质量对比研究资料。口服固体制剂尤其应关注对药物的溶化性、溶散时限或崩解时限的影响。提取的单一成份或提取物制成的制剂，应研究变更对溶出度的影响。

（4）变更后连续生产的3批样品的自检报告书。

（5）稳定性研究资料，包括与变更前药品稳定性情况的比较。

（三）重大变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）提取溶剂（不包括水，不同浓度的乙醇视为不同溶剂 ）和提取方式不变，其他工艺参数（如：提取时间、溶剂用量、次数）的变更。

（2）醇沉/水沉前药液的相对密度、醇沉含醇量/水沉加水量、醇沉/水沉温度（包括醇沉/水沉时药液的温度、醇沉/水沉后静置的温度）等的变更。

（3）多种饮片合并提取与分开提取的改变。

（4）提取的单一成份或提取物制成的普通口服固体制剂制粒方式的改变。

（5）外用制剂、蜡丸、糊丸等成型工艺方法的改变。

（6）变更无菌制剂灭菌步骤。

2、研究验证工作

一般需进行全面的研究和验证工作，证明工艺变更不会对药品质量产生重大影响。除中等变更项下研究工作外，提取的单一成份或提取物制成的普通口服固体制剂涉及制粒方式变更等成型工艺改变的应提供溶出度研究资料，必要时应开展生物等效性研究；外用制剂等必要时应有非临床刺激性、过敏性等研究资料。持有人应根据实际情况慎重考虑工艺变更的必要性。鉴于中药生产工艺变更的复杂性，持有人可通过上市后变更沟通交流途径， 就变更事项及相关研究工作与药品审评机构进行交流。

五、变更制剂处方中的辅料

变更制剂处方中的辅料一般包括变更辅料供应商、种类、用量或级别等。辅料的级别主要与辅料的型号和/或功能、杂质状况等相关。此类变更应结合变更的具体情况，变更对药品的影响程度、制剂的特性等进行相应的研究工作，重点考察以下方面：第一，辅料的性质。变更涉及的辅料是否会影响制剂药物溶出或释放行为，或是否为影响制剂体内药物吸收的关键性辅料。第二， 制剂的特性。对于不同特性制剂，辅料变更可能对药品质量、疗效和安全性产生不同的影响。

辅料变更涉及其他变更的（例如：规格和工艺变更等），总体上需按照技术要求较高的变更类别进行研究。对于提取的单一成份或提取物制成的普通口服固体制剂一般应提供溶出度研究资料。对于使用新辅料的，应按新辅料相关要求提供研究资料。对药用物质吸收、利用有明显影响，引起有效性、安全性发生明显变化的辅料变更，应进行安全性、有效性全面评价，如：具有药材标准的特殊辅料（如：蜂蜜、冰糖等）的改变，且该辅料功能主治与药品功能主治或安全性相关；外用制剂中增加或删除对制剂吸收、利用有明显影响的辅料等。微小和中等变更涉及的辅料应为常用辅料，具有国家标准或注册标准，根据辅料管理要求需要登记的，登记状态应为“A”。

（一）微小变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）变更制剂外观抛光材料。

（2）在辅料的级别及质量标准不降低的情况下，变更辅料供应商，不影响药物质量和稳定性的。

（3）删除香精、色素、矫味剂，或减少其用量；增加或改 变香精、色素、矫味剂的种类或用量（儿童用药除外）。

（4）变更普通口服中药复方或单方制剂中填充剂、稀释剂 、润湿剂、润滑剂、助流剂的种类或用量。

2、研究验证工作

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）变更前后辅料相关情况的说明及其质量标准。

（3）制剂处方研究资料（如适用）。

（4）变更所涉及的生产工艺研究资料。

（5）变更后连续生产的3批样品的自检报告书。

（6）稳定性研究资料。

（7）修订完善的说明书、标签。

（二）中等变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）普通口服中药复方或单方制剂中除填充剂、稀释剂、润湿剂、润滑剂、助流剂外，其他辅料种类或用量的变更（不包括增加或减少可能影响药物溶解、释放的辅料种类）；普通口服中药复方和单方固体制剂变更胃溶型薄膜包衣材料、糖衣片变更为胃溶型薄膜包衣片等。

（2）变更普通口服固体制剂辅料的级别，不影响药品质量的。

（3）增加或改变涉及儿童用药的香精、色素、矫味剂的种类或用量，不影响药品质量的。

（4）增加挥发性成份的包合材料，如：β-环糊精。

（5）变更起局部作用（用于严重溃疡、烧伤等除外）的外用制剂辅料（不包括渗透促进剂）种类或用量，如：蜂蜡替代石蜡等。

此类变更一般应符合以下要求：不属于缓释/控释等特殊剂型；辅料变更幅度应符合各辅料允许使用范围，应尽量减少辅料用量，筛选最佳辅料用量。此类变更情况较为复杂，无论何种情形，如果可能对药品的安全性、有效性和质量可控性有重大影响， 应按照重大变更要求。

2、研究验证工作

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）变更前后辅料相关情况说明及其质量标准。

（3）制剂处方研究资料。

（4）变更所涉及的生产工艺研究与验证资料、批生产记录等。

（5）变更前后质量对比研究资料，质量研究工作的试验资料及文献资料，质量标准。

（6）变更后连续3批样品的自检报告书。

（7）稳定性研究资料，包括与变更前药品稳定性情况的比较。

（8）用于儿童的矫味剂、香精、色素等药用辅料，必要时应提供安全性研究资料。

（9）外用制剂等必要时应根据制剂特点进行非临床刺激性、过敏性等研究。

（10）修订完善的说明书、标签。

（三）重大变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）提取的单一成份或提取物制成的制剂以及含大毒（剧毒）药味或现代研究发现有严重毒性药味的普通口服制剂中辅料种类及用量的改变。

（2）起局部作用（用于严重溃疡、烧伤等除外）的外用制剂中渗透促进剂的种类或用量改变；起局部作用且用于严重溃疡、烧伤等，及起全身作用的外用制剂的辅料（渗透促进剂除外） 种类或用量的改变等。

（3）所用辅料未在相同给药途径上市品种中使用过的。

（4）变更纳入登记管理的辅料，且变更后的辅料尚未登记或登记状态为“I”。

2、研究验证工作

除中等变更项下研究工作外，必要时还应提供以下研究资料：

（1）提取的单一成份或提取物制成的口服固体制剂应提供溶出度研究资料，必要时应开展生物等效性研究。

（2）提取的单一成份或提取物制成的制剂、眼用制剂、吸入制剂、外用制剂（如：气雾剂等）、缓释/控释等特殊剂型制剂必要时应提供吸收利用相关的研究资料。

（3）根据制剂特点提供非临床刺激性、过敏性等研究资料。

六、变更规格或包装规格

变更规格应遵循科学、合理、必要及方便临床用药的原则， 根据药品用法用量合理确定。研究工作需关注变更规格后的药品与原规格药品处方、工艺、日服/用药量等方面的一致性。变更药品规格不得引起药用物质基础的变化，不得改变药品原批准的用法用量或者适用人群。可能会引起药用物质基础的明显改变或对吸收、利用可能产生明显影响的改变，应进行安全性、有效性全面评价。涉及辅料变更的应参照辅料变更的相关要求进行。

（一）微小变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

变更药品包装中最小单位药品的数量，如：颗粒剂每盒装 A袋变更为每盒装 B 袋，片剂每板A 片变更为每板 B 片等。

2、研究验证工作

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）修订完善的说明书、标签。

（二）中等变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

颗粒剂、煎膏剂、糖浆剂等最小包装药品装量的变更。

2、研究验证工作

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）变更所涉及的生产工艺研究与验证资料、批生产记录等（如适用）。

（3）变更前后质量对比研究资料，质量研究工作的试验资料及文献资料，质量标准（如适用）。

（4）变更后连续生产的3批样品的自检报告书。

（5）稳定性研究资料，包括与变更前药品稳定性情况的对比研究资料。如不涉及包装材质等的改变，一般可不提供；但如涉及包装容器空间大小等影响药品稳定性的因素，应提供稳定性研究资料。

（6）修订完善的说明书、标签。

（三）重大变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）规范药品规格表述，应参照《中成药规格表述技术指导原则》规范规格表述，并相应修改质量标准、说明书、标签等。

（2）药品规格实际发生变更，如：片剂片重大小、胶囊剂装量的改变，液体制剂药物浓度（单位体积所含饮片量）的改变等。

2、研究验证工作（规范规格表述的除外）

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）变更所涉及的生产工艺研究与验证资料、批生产记录等。

（3）变更前后质量对比研究资料，质量研究工作的试验资料及文献资料，质量标准。

（4）变更后连续生产的3批样品的自检报告书。

（5）稳定性研究资料，包括与变更前药品稳定性情况的对比研究资料。

（6）修订完善的说明书、标签。

七、变更注册标准

本技术指导原则所指变更注册标准主要是指注册标准中检查、鉴别、含量测定等检验项目及其方法或限度/范围的修订。修改的药品注册标准应不低于国家药品标准。

中药上市后，持有人应根据对药品认知的不断丰富，结合检测技术、方法和手段的最新进展，持续提升、完善质量标准，以增加其可控性。变更注册标准不应引起药品质量控制水平的降低，对药品质量保证不应产生负面影响。通常情况下，在现有注册标准基础上增加检验项目、严格限度范围或提高检验方法的专属性等可以更好地控制和保证药品质量。检验项目变更研究的工作重点在于检验方法的方法学研究和验证，以及限度/范围的确定等。

变更注册标准需考虑是否会影响到药品的有效期，如对注册标准进行了提高（例如：缩小限度、增加检验项目等），应考察药品在原定的有效期内是否符合修订后质量标准的要求。

（一）中等变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）在原标准规定范围内收紧限度

这类变更是指在原标准规定范围内收紧控制限度。由于药品的生产工艺等方面的重大变更而引起限度范围缩小不属于此类变更范畴。

（2）注册标准中文字描述的变更，此类变更不应涉及检验方法、限度等的变更。

（3）根据已批准事项对注册标准进行相应修改，如：变更贮藏条件或规格的申请获批后，对注册标准中相应的内容进行修订。

（4）新增检验项目。

新增检验项目应可以更有效地控制产品质量，新增检测项目的方法学验证和拟定的控制限度，均应符合相关技术指导原则的要求。该变更不包括因安全性或质量原因导致的增加检验项目。因生产工艺改变导致药学方面特性发生变化，而在标准中增加检验项目也不属于此类变更范畴。

2、研究验证工作

（1）注册标准变更的原因及详细变更情况。

（2）注册标准变更相关的研究资料，以及变更前后的对比研究资料。若增加或改变分析方法，应提供方法学研究资料以及变更前后比较研究资料。若变更检查项中相关物质的规定限度或变更含量限度或范围，应提供变更的依据，如：临床研究用样品的测定数据、上市以来药品的检测数据等，必要时应提供相关的安全性研究资料或文献资料等。

（3）变更前后的质量标准。

（4）连续3批样品的自检及复核检验报告书（如适用）。

（5）稳定性研究资料。

（二）重大变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）变更检验方法，不包括随国家药品标准变更而引起的注册标准变更。

（2）放宽控制限度。

（3）删除注册标准中的任何项目。

2、研究验证工作

此类变更可参照中等变更提供相关研究资料。

八、变更包装材料和容器

包装材料和容器是药品的组成部分，本技术指导原则涉及的包装材料和容器主要指直接接触药品的包装。包装材料和容器的变更可能对涉及到药品的安全性、有效性及质量可控性的相关因素产生影响，其风险取决于制剂的给药途径、包装材料和容器的性能以及包装和制剂之间的相容性等。

总体上，变更药品的包装材料和容器应能对保证药品的质量和稳定性起到有益的作用，或至少不降低药品包装材料和容器的保护作用，药品和包装材料之间不得发生不良相互作用。

研究工作需根据药品包装材料的适用范围、包装容器系统的特性、剂型的特点、药品的给药途径等综合进行。研究工作中重点关注药品和包装材料、容器之间是否发生相互作用，变更前后药品的稳定性是否受到影响。

与药品生产过程中的中间体直接接触的包装材料和容器的变更，应按照品种相关要求对变更类别进行评估，并进行相关研究。

（一）微小变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）本技术指导原则中未规定的非无菌固体制剂包装材料和容器的材质和/或类型的变更。变更后的包装材料和容器已在具有相同给药途径的已上市药品中使用，并且具有相同或更好适用性能。

（2）本技术指导原则中未规定的包装材料和容器的供应商、尺寸和/或形状的变更。

2、研究验证工作

（1）说明包装材料和容器变更的原因，并详细描述变更后的包装材料和容器情况。列出变更后包装材料和容器的质量标准。

（2）变更前后包装材料和容器相关特性的对比研究。

（3）变更后连续3批样品的自检报告书。

（4）稳定性研究资料（如适用）。

（二）中等变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）变更液体/半固体制剂（注射剂、眼用制剂、吸入制剂除外）的包装材料和容器的材质和/或类型。如：口服液体药用聚丙烯瓶变更为口服液体药用聚酯瓶等。

（2）变更非无菌固体制剂的包装材料和容器的材质和/或 类型的下列情形：泡罩包装、瓶装、袋装等之间的变更，双铝泡罩变更为铝塑泡罩等。

（3）变更注射剂的包装材料和容器的供应商、尺寸和/或 形状。

2、研究验证工作

（1）说明包装材料和容器变更的原因，并详细描述变更后的包装材料和容器情况。列出变更后包装材料和容器的质量标准。

（2）变更前后包装材料和容器相关特性的对比研究，进行包材的等同性/可替代性研究。

（3）根据品种情况进行包材相容性研究。对于密封件的变更还应开展包装密封性研究。

（4）进行包装工艺验证。

（5）变更后连续3批样品的自检报告书。

（6）稳定性研究资料，并与变更前药品的稳定性情况进行比较。

（7）修订完善的说明书、标签。

（三）重大变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）变更吸入制剂、注射剂、眼用制剂的包装材料和容器的材质和/或类型。

（2）变更吸入制剂定量给药装置的供应商、尺寸和/或形状。

（3）去除对药品提供额外保护的次级包装（如：高阻隔性外袋）。

（4）变更为全新材料、全新结构、风险度提高的新用途的包装材料和容器。

（5）变更纳入登记管理的包装材料和容器，且变更后的包装材料和容器尚未登记或登记状态为“I”。

2、研究验证工作

（1）说明包装材料和容器变更的原因，并详细描述变更后的包装材料和容器情况。列出变更后包装材料和容器的质量标准。

（2）变更前后包装材料和容器相关特性的对比研究，进行包材的等同性/可替代性研究。

（3）根据品种情况进行包材相容性研究。对于密封件的变更还应开展包装密封性研究。对于定量给药装置发生变更，需根据给药装置的特点进行相应的研究，证明变更后给药剂量准确性不低于变更前。

（4）进行包装工艺验证。对于无菌制剂，必要时进行无菌/ 灭菌工艺验证。

（5）变更后连续3批样品的自检报告书。

（6）稳定性研究资料，并与变更前药品的稳定性情况进行比较。

（7）修订完善的说明书、标签。

九、变更有效期或贮藏条件

药品有效期和/或贮藏条件变更可能包含以下几种情况：① 延长有效期；②缩短有效期；③严格贮藏条件；④放宽贮藏条件。变更可能只涉及上述某一种情况的变更，也可能涉及上述多种情况的变更。此种情况下，需注意进行各自相应的研究工作。如果稳定性试验方案与药品上市注册时不一致，质量控制项目和实验方法发生改变，或者生产工艺或制剂处方发生变更等，应根据相应的变更情况对有效期或贮藏条件进行相应的研究工作。拟变更的药品有效期应不超过所进行的长期稳定性试验考察时间。应关注生产过程中中间体的贮藏时间和贮藏条件的变更。

（一）中等变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）延长药品有效期

此种变更仅指药品生产工艺及生产质控方法、处方、质量标准、直接接触药品的包装材料和容器、贮藏条件等情况没有发生任何变化情形下的药品有效期延长。

（2）缩短药品有效期或严格药品贮藏条件。

一般而言，通过缩短药品有效期和严格药品贮藏条件，可以更好地保证药品质量。包括根据药品使用区域的变更和相应的稳定性试验结果，要求缩短有效期等情况。

2、研究验证工作

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）按照确定的稳定性试验方案对3批药品进行稳定性研究。

（3）修订完善的说明书、标签。

（二）重大变更

1、变更情况

此类变更包括放宽贮藏条件等。

2、研究验证工作

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）按照确定的稳定性试验方案对3批药品进行稳定性研究，包括与变更前条件下的稳定性情况进行的对比研究。

（3）修订完善的说明书、标签。

十、变更制剂生产场地

中药制剂生产场地（包括前处理、提取纯化、浓缩干燥、制剂成型、包装的地址）变更，包括制剂实际生产地址的改变或新增，或同一生产地址内的生产场地的改建、重建和新建。同一生产地址，是指负责实际生产的新旧厂房拥有同一物理地址，应当在药品批准证明文件中标明。制剂的生产场地包括持有人自有的或是受托生产企业相关的生产场地。

变更制剂生产场地，一般需进行全面的研究和验证工作，重点关注生产场地变更前后生产全过程的质量控制一致性情况，通过对变更前后药品关键工艺控制参数、药用物质基础的对比研究和分析，判定变更前后药品质量是否存在明显差异。持有人应确保药品生产技术转移至新生产场地后能持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。制剂生产场地的变更不应改变药品的处方、工艺、直接接触药品的包装材料和容器，不应降低质量过程控制水平及药品标准。提取物生产场地变更的技术要求同制剂生产场地变更。

变更制剂生产场地应执行《药品生产监督管理办法》《药品上市后变更管理办法（试行）》相关规定，研究验证工作可以参考下述内容：

（1）变更的具体情况和原因。

（2）比较新旧场地生产工艺情况。对变更前后生产设备的性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号进行比较，进行质量风险评估并说明变更情况。

（3）变更所涉及的生产工艺研究与验证资料、批生产记录（如适用）。

（4）变更前后质量对比研究资料（如适用）。

（5）变更后连续生产的 3 批样品的自检报告书（如适用）。

（6）稳定性研究资料，包括与变更前药品稳定性情况的比较（如适用）。

国家中医药管理局关于发布

《古代经典名方目录（第一批）》的通知

时间：2018-04-16 16：16:16

各省、自治区、直辖市卫生计生委、中医药管理局，各有关单位：

为贯彻落实《中华人民共和国中医药法》 ，推动来源于古代经典名方的中药复方制剂稳步发展，为人民群众健康提供更好保障，国家中医药管理局会同国家药品监督管理局制定《古代经典名方目录（第一批）》 ，现予以公布。

附件：古代经典名方目录（第一批）

国家中医药管理局

2018-04-13

附件

古代经典名方目录（第一批）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 编号 | 方名 | 原文 | | | 剂型 |
| 出处 | 处方 | 制法及用法 |
| 1 | 桃核承气汤 | 《伤寒论》(汉•张仲景)“太阳病不解，热结膀胱，其人如狂，血自下，下者愈。其外不解者，尚未可攻，当先解其外；外解已，但少腹急结者，乃可攻之，宜桃核承气汤。” | 桃仁五十个（去皮尖），大黄四两，桂枝二两（去皮），甘草二两（炙）,芒硝二两。 | 上五味，以水七升，煮取二升半，去滓，内芒硝，更上火，微沸下火，先食温服五合，日三服。 | 汤剂 |
| 2 | 旋覆代赭汤 | 《伤寒论》(汉•张仲景)“伤寒发汗，若吐若下，解后，心下痞鞕，噫气不除者，属旋覆代赭石汤。” | 旋覆花三两，人参二两，生姜五两，代赭一两，甘草三两（炙），半夏半升（洗），大枣十二枚（擘）。 | 上七味，以水一斗，煮取六升，去滓，再煎取三升，温服一升，日三服。 | 汤剂 |
| 3 | 竹叶石膏汤 | 《伤寒论》(汉•张仲景)“伤寒解后，虚羸少气，气逆欲吐，竹叶石膏汤主之。” | 竹叶二把，石膏一斤，半夏半升（洗），麦门冬一升（去心），人参二两，甘草二两（炙），粳米半斤。 | 上七味，以水一斗，煮取六升，去滓，内粳米，煮米熟，汤成去米，温服一升，日三服。 | 汤剂 |
| 4 | 麻黄汤 | 《伤寒论》(汉•张仲景)“①太阳病，头痛发热，身疼腰痛，骨节疼痛，恶风无汗而喘者，麻黄汤主之。②太阳病，脉浮紧，无汗，发热，身疼痛，八九日不解，表证仍在，此当复发汗。服汤已，微除，其人发烦目瞑，剧者必衄，衄乃解。所以然者，阳气重故也，宜麻黄汤。③脉浮而紧，浮则为风，紧则为寒，风则伤卫，寒则伤荣，荣卫俱病，骨节烦疼，可发其汗，宜麻黄汤。” | 麻黄三两（去节），桂枝二两（去皮），甘草一两（炙），杏仁七十个（去皮尖）。 | 上四味，以水九升，先煮麻黄，减二升，去上沫，内诸药，煮取二升半，去滓，温服八合，覆取微似汗，不须啜粥，余如桂枝法将息。 | 汤剂 |
| 5 | 吴茱萸汤 | 《伤寒论》(汉•张仲景)“①食谷欲呕，属阳明也，吴茱萸汤主之。②干呕，吐涎沫，头痛者，吴茱萸汤主之。” | 吴茱萸一升（洗），人参三两，生姜六两（切），大枣十二枚(擘)。 | 上四味，以水七升，煮取二升，去滓，温服七合，日三服。 | 汤剂 |
| 6 | 芍药甘草汤 | 《伤寒论》（汉•张仲景）“伤寒脉浮，自汗出，小便数，心烦，微恶寒，脚挛急。……若厥愈足温者，更作芍药甘草汤与之，其脚即伸。” | 白芍药、甘草各四两（炙）。 | 上二味，以水三升，煮取一升五合，去滓，分温再服。 | 汤剂 |
| 7 | 半夏泻心汤 | 《伤寒论》(汉•张仲景)“若心下满而鞕痛者，此为结胸也，大陷胸汤主之。但满而不痛者，此为痞，柴胡不中与之，宜半夏泻心汤。” | 半夏半升（洗）,黄芩、干姜、人参、甘草（炙）各三两,黄连一两,大枣十二枚（擘）。 | 上七味，以水一斗，煮取六升，去滓，再煎取三升，温服一升，日三服。 | 汤剂 |
| 8 | 真武汤 | 《伤寒论》(汉•张仲景)“①太阳病发汗，汗出不解，其人仍发热，心下悸，头眩，身瞤动，振振欲擗地者，真武汤主之。②少阴病，二三日不已，至四五日，腹痛，小便不利，四肢沉重疼痛，自下利者，此为有水气，其人或咳，或小便利，或下利，或呕者，真武汤主之。” | 茯苓、芍药、生姜（切）各三两,白术二两,附子一枚（炮，去皮，破八片）。 | 上五味，以水八升，煮取三升，去滓，温服七合，日三服。 | 汤剂 |
| 9 | 猪苓汤 | 《伤寒论》(汉•张仲景)“①若脉浮发热，渴欲饮水，小便不利者，猪苓汤主之。②少阴病，下利六七日，咳而呕渴，心烦不得眠者，猪苓汤主之。” | 猪苓（去皮）、茯苓、泽泻、阿胶、滑石（碎）各一两。 | 上五味,以水四升,先煮四味,取二升，去滓,内阿胶烊消,温服七合,日三服。 | 汤剂 |
| 10 | 小承气汤 | 《伤寒论》(汉•张仲景)“①阳明病脉迟，虽汗出不恶寒者，其身必重，短气,腹满而喘，有潮热者，此外欲解，可攻里也。手足濈然而汗出者，此大便已鞕也，大承气汤主之。若汗多，微发热恶寒者，外未解也，其热不潮，未可与承气汤。若腹大满不通者，可与小承气汤，微和胃气，勿令至大泄下。②下利谵语者，有燥屎也，宜小承气汤。③若不大便六七日，恐有燥屎，欲知之法，少与小承气汤，汤入腹中，转矢气者，此有燥屎也，乃可攻之。若不转矢气者，此但初头鞕，后必溏，不可攻之，攻之必胀满，不能食也，欲饮水者，与水则哕。其后发热者，大便必复鞕而少也，以小承气汤和之。不转矢气者，慎不可攻也。” | 大黄四两(酒洗)，厚朴二两（炙，去皮），枳实三枚（大者，炙）。 | 上三味，以水四升，煮取一升二合，去滓，分温二服。初服汤当更衣，不尔者，尽饮之，若更衣者，勿服之。 | 汤剂 |
| 11 | 甘草泻心汤 | 《伤寒论》(汉•张仲景)“伤寒中风，医反下之，其人下利日数十行，谷不化，腹中雷鸣，心下痞鞕而满，干呕心烦不得安，医见心下痞，谓病不尽，复下之，其痞益甚，此非结热，但以胃中虚，客气上逆，故使鞕也，属甘草泻心汤。” | 甘草四两（炙），黄芩三两，干姜三两，大枣十二枚（擘），半夏半升（洗），黄连一两。 | 上六味，以水一斗，煮取六升，去滓，再煎取三升，温服一升，日三服。 | 汤剂 |
| 12 | 黄连汤 | 《伤寒论》(汉•张仲景)“伤寒胸中有热，胃中有邪气，腹中痛，欲呕吐者，黄连汤主之。” | 黄连三两，甘草三两（炙），干姜三两，桂枝三两（去皮），人参二两，半夏半升（洗），大枣十二枚（擘）。 | 上七味，以水一斗，煮取六升，去滓，温服，昼三服夜二服。 | 汤剂 |
| 13 | 当归四逆汤 | 《伤寒论》(汉•张仲景)“①手足厥寒，脉细欲绝者，当归四逆汤主之。②下利脉大者，虚也，以强下之故也。设脉浮革，因尔肠鸣者，属当归四逆汤。” | 当归三两，桂枝三两（去皮），芍药三两，细辛三两，甘草二两（炙），通草二两，大枣二十五枚（擘）。 | 上七味，以水八升，煮取三升，去滓，温服一升，日三服。 | 汤剂 |
| 14 | 附子汤 | 《伤寒论》(汉•张仲景)“少阴病，得之一二日，口中和，其背恶寒者，当灸之，附子汤主之。” | 附子二枚（炮，去皮，破八片），茯苓三两，人参二两，白术四两，芍药三两。 | 上五味，以水八升，煮取三升，去滓，温服一升，日三服。 | 汤剂 |
| 15 | 桂枝芍药知母汤 | 《金匮要略》（汉•张仲景）“诸肢节疼痛，身体魁羸，脚肿如脱，头眩短气，温温欲吐，桂枝芍药知母汤主之。” | 桂枝四两，芍药三两，甘草二两，麻黄二两，生姜五两，白术五两，知母四两，防风四两，附子二两（炮）。 | 上九味，以水七升，煮取二升，温服七合，日三服。 | 汤剂 |
| 16 | 黄芪桂枝五物汤 | 《金匮要略》（汉•张仲景）“血痹，阴阳俱微，寸口关上微，尺中小紧，外证身体不仁，如风痹状，黄芪桂枝五物汤主之。” | 黄芪三两，芍药三两，桂枝三两，生姜六两，大枣十二枚。 | 上五味，以水六升，煮取二升，温服七合，日三服。 | 汤剂 |
| 17 | 半夏厚朴汤 | 《金匮要略》（汉•张仲景）“妇人咽中如有炙脔，半夏厚朴汤主之。” | 半夏一升，厚朴三两，茯苓四两，生姜五两，干苏叶二两。 | 上五味，以水七升，煮取四升，分温四服，日三夜一服。 | 汤剂 |
| 18 | 瓜蒌薤白半夏汤 | 《金匮要略》（汉•张仲景）“胸痹不得卧，心痛彻背者，瓜蒌薤白半夏汤主之。” | 瓜蒌实一枚，薤白三两，半夏半斤，白酒一斗。 | 上四味，同煮，取四升，温服一升，日三服。 | 汤剂 |
| 19 | 苓桂术甘汤 | 《金匮要略》（汉•张仲景）“①心下有痰饮，胸胁支满，目眩，苓桂术甘汤主之。②夫短气有微饮，当从小便去之，苓桂术甘汤主之。” | 茯苓四两，桂枝、白术各三两，甘草二两。 | 上四味，以水六升，煮取三升，分温三服。 | 汤剂 |
| 20 | 泽泻汤 | 《金匮要略》（汉•张仲景）“心下有支饮，其人苦冒眩，泽泻汤主之。” | 泽泻五两，白术二两。 | 上二味，以水二升，煮取一升，分温再服。 | 汤剂 |
| 21 | 百合地黄汤 | 《金匮要略》（汉•张仲景）“百合病，不经吐、下、发汗，病形如初者，百合地黄汤主之。” | 百合七枚(擘),生地黄汁一升。 | 上以水洗百合，渍一宿，当白沫出，去其水，更以泉水二升，煎取一升，去滓，内地黄汁，煎取一升五合，分温再服。中病，勿更服，大便当如漆。 | 汤剂 |
| 22 | 枳实薤白桂枝汤 | 《金匮要略》（汉•张仲景）“胸痹心中痞，留气结在胸，胸满，胁下逆抢心，枳实薤白桂枝汤主之。” | 枳实四枚，厚朴四两，薤白半斤，桂枝一两，瓜蒌实一枚（捣）。 | 上五味，以水五升，先煮枳实、厚朴，取二升，去滓，内诸药，煮数沸，分温三服。 | 汤剂 |
| 23 | 大建中汤 | 《金匮要略》（汉•张仲景）“心胸中大寒痛，呕不能饮食，腹中寒，上冲皮起，出见有头足，上下痛而不可触近，大建中汤主之。” | 蜀椒二合（去汗），干姜四两，人参二两。 | 上三味，以水四升，煮取二升，去滓，内胶饴一升，微火煮取一升半，分温再服；如一炊顷，可饮粥二升，后更服。当一日食糜，温覆之。 | 汤剂 |
| 24 | 橘皮竹茹汤 | 《金匮要略》（汉•张仲景）“哕逆者，橘皮竹茹汤主之。” | 橘皮二升，竹茹二升，大枣三十枚，生姜半斤，甘草五两，人参一两。 | 上六味，以水一斗，煮取三升，温服一升，日三服。 | 汤剂 |
| 25 | 麦门冬汤 | 《金匮要略》（汉•张仲景）“大逆上气，咽喉不利，止逆下气者，麦门冬汤主之。” | 麦门冬七升，半夏一升，人参二两，甘草二两，粳米三合，大枣十二枚。 | 上六味，以水一斗二升，煮取六升，温服一升，日三夜一服。 | 汤剂 |
| 26 | 甘姜苓术汤 | 《金匮要略》（汉•张仲景）“肾著之病，其人身体重，腰中冷，如坐水中，形如水状，反不渴，小便自利，饮食如故，病属下焦。身劳汗出，衣里冷湿，久久得之，腰以下冷痛，腹重如带五千钱，甘姜苓术汤主之。” | 甘草、白术各二两，干姜、茯苓各四两。 | 上四味，以水五升，煮取三升，分温三服。 | 汤剂 |
| 27 | 厚朴七物汤 | 《金匮要略》(汉•张仲景)“病腹满，发热十日，脉浮而数，饮食如故，厚朴七物汤主之。” | 厚朴半斤，甘草、大黄各三两，大枣十枚，枳实五枚，桂枝二两，生姜五两。 | 上七味，以水一斗，煮取四升，温服八合，日三服。 | 汤剂 |
| 28 | 厚朴麻黄汤 | 《金匮要略》（汉•张仲景）“咳而脉浮者，厚朴麻黄汤主之。” | 厚朴五两，麻黄四两，石膏如鸡子大，杏仁半升，半夏半升，干姜二两，细辛二两，小麦一升，五味子半升。 | 上九味，以水一斗二升，先煮小麦熟，去滓，内诸药，煮取三升，温服一升，日三服。 | 汤剂 |
| 29 | 当归建中汤 | 《千金翼方》（唐•孙思邈）“治产后虚羸不足，腹中疾痛不止，吸吸少气，或若小腹拘急挛痛引腰背，不能饮食，产后一月，日得服四五剂为善，令人强壮内补方。” | 当归四两，桂心三两，甘草二两（炙），芍药六两，生姜三两，大枣十二枚（擘）。 | 右六味，㕮咀，以水一斗，煮取三升，分为三服，一日令尽。 | 汤剂 |
| 30 | 温脾汤 | 《备急千金要方》（唐•孙思邈）“治下久赤白连年不止，及霍乱，脾胃冷，实不消。” | 大黄四两，人参、甘草、干姜各二两，附子一枚(大者)。 | 右五味，㕮咀，以水八升煮取二升半，分三服。临熟下大黄。 | 汤剂 |
| 31 | 温胆汤 | 《备急千金要方》（唐•孙思邈）“治大病后，虚烦不得眠，此胆寒故也，宜服温胆汤。” | 半夏、竹茹、枳实各二两，橘皮三两，生姜四两，甘草一两。 | 右六味，㕮咀，以水八升煮取二升，分三服。 | 汤剂 |
| 32 | 小续命汤 | 《备急千金要方》（唐•孙思邈）“治卒中风欲死，身体缓急，口目不正，舌强不能语，奄奄忽忽，神情闷乱，诸风服之皆验，不令人虚方。” | 麻黄、防己、人参、黄芩、桂心、甘草、芍药、川芎、杏仁各一两，附子一枚，防风一两半，生姜五两。 | 右十二味，㕮咀，以水一斗二升，先煮麻黄三沸，去沫，内诸药，煮取三升。分三服，甚良。不瘥，更合三、四剂，必佳。 | 汤剂 |
| 33 | 开心散 | 《备急千金要方》（唐•孙思邈）“开心散，主好忘方。” | 远志、人参各四分，茯苓二两，菖蒲一两。 | 右四味治下筛，饮服方寸匕，日三。 | 散剂 |
| 34 | 槐花散 | 《普济本事方》（宋•许叔微）“治肠风脏毒，槐花散。” | 槐花（炒），柏叶（烂杵焙），荆芥穗，枳壳（去穰细切，麸炒黄）。 | 右修事了，方秤等分，细末，用清米饮调下二钱，空心食前服。 | 散剂 |
| 35 | 竹茹汤 | 《普济本事方》（宋•许叔微）“治胃热呕吐，竹茹汤。” | 干葛三两，甘草三分（炙），半夏三分（姜汁半盏，浆水一升煮耗半）。 | 右粗末，每服五钱，水二盏，生姜三片，竹茹一弹大，枣一个，同煎至一盏，去滓温服。 | 煮散 |
| 36 | 辛夷散 | 《严氏济生方》（宋•严用和）“治肺虚，风寒湿热之气加之，鼻内壅塞，涕出不已，或气息不通，或不闻香臭。” | 辛夷仁、细辛(洗去土、叶)、藁本(去芦)、升麻、川芎、木通(去节)、防风(去芦)、羌活(去芦)、甘草(炙)、白芷各等分。 | 右为细末，每服二钱。食后茶清调服。 | 散剂 |
| 37 | 当归饮子 | 《严氏济生方》（宋•严用和）“治心血凝滞，内蕴风热，发见皮肤，遍身疮疥，或肿或痒，或脓水浸淫，或发赤疹㾦㿔。” | 当归（去芦）、白芍药、川芎、生地黄（洗）、白蒺藜（炒,去尖）、防风（去芦）、荆芥穗各一两，何首乌、黄芪（去芦），甘草（炙）各半两。 | 右㕮咀，每服四钱，水一盏半，姜五片，煎至八分，去滓温服。不拘时候。 | 煮散 |
| 38 | 实脾散 | 《严氏济生方》（宋•严用和）“治阴水，先实脾土。” | 厚朴（去皮，姜制，炒）、白术、木瓜（去瓤）、木香（不见火）、草果仁、大腹子、附子（炮、去皮脐）、白茯苓（去皮）、干姜（炮）各一两，甘草(炙)半两。 | 右㕮咀，每服四钱，水一盏半，生姜五片，枣子一枚，煎至七分，去滓温服，不拘时候。 | 煮散 |
| 39 | 温经汤 | 《妇人大全良方》（宋•陈自明）“若经道不通，绕脐寒疝痛彻，其脉沉紧。此由寒气客于血室，血凝不行，结积血为气所冲，新血与故血相搏，所以发痛。譬如天寒地冻，水凝成冰。宜温经汤及桂枝桃仁汤、万病丸。” | 当归、川芎、芍药、桂心、牡丹皮、莪术各半两，人参、甘草、牛膝各一两。 | 右㕮咀，每服五钱。水一盏半，煎至八分，去滓温服。 | 煮散 |
| 40 | 泻白散 | 《小儿药证直诀》（宋•钱乙）“治小儿肺盛，气急喘嗽。” | 地骨皮（洗去土，焙）、桑白皮（细锉炒黄）各一两，甘草（炙）一钱。 | 上锉散，入粳米一撮，水二小盏，煎七分，食前服。 | 煮散 |
| 41 | 清心莲子饮 | 《太平惠民和剂局方》（宋•太平惠民和剂局）“治心中蓄积，时常烦躁，因而思虑劳力，忧愁抑郁，是致小便白浊，或有沙膜，夜梦走泄，遗沥涩痛，便赤如血；或因酒色过度，上盛下虚，心火炎上，肺金受克，口舌干燥，渐成消渴，睡卧不安，四肢倦怠，男子五淋，妇人带下赤白；及病后气不收敛，阳浮于外，五心烦热。药性温平，不冷不热，常服清心养神，秘精补虚，滋润肠胃，调顺血气。” | 黄芩、麦门冬（去心）、地骨皮、车前子、甘草（炙）各半两，石莲肉（去心）、白茯苓、黄芪（蜜炙）、人参各七钱半。 | 右剉散。每三钱，麦门冬十粒，水一盏半，煎取八分，去滓，水中沉冷，空心，食前服。 | 煮散 |
| 42 | 甘露饮 | 《太平惠民和剂局方》（宋•太平惠民和剂局）“治丈夫、妇人、小儿胃中客热，牙宣口气，齿龈肿烂，时出脓血，目睑垂重，常欲合闭；或频饥烦，不欲饮食，及赤目肿痛，不任凉药，口舌生疮，咽喉肿痛，疮疹已发、未发，皆可服之。又疗脾胃受湿，瘀热在里，或醉饱房劳，湿热相搏，致生疸病，身面皆黄，肢体微肿，胸满气短，大便不调，小便黄涩，或时身热，并皆治之。” | 枇杷叶（刷去毛）、干熟地黄（去土）、天门冬（去心，焙）、枳壳（去瓤，麸炒）、山茵陈（去梗）、生干地黄、麦门冬（去心，焙）、石斛（去芦）、甘草（炙）、黄芩。 | 右等分，为末。每服二钱，水一盏，煎至七分，去滓温服，食后，临卧。小儿一服分两服，仍量岁数加减与之。 | 煮散 |
| 43 | 华盖散 | 《太平惠民和剂局方》（宋•太平惠民和剂局）“治肺感寒邪，咳嗽上气，胸膈烦满，项背拘急，声重鼻塞，头昏目眩，痰气不利，呀呷有声。” | 紫苏子（炒）、赤茯苓（去皮）、桑白皮（炙）、陈皮（去白）、杏仁（去皮、尖，炒）、麻黄（去根、节）各一两，甘草（炙）半两。 | 右七味为末。每服二钱，水一盏，煎至七分，去滓，食后温服。 | 煮散 |
| 44 | 三痹汤 | 《妇人大全良方》（宋•陈自明）“治血气凝滞，手足拘挛，风痹，气痹等疾皆疗。” | 川续断、杜仲（去皮，切，姜汁炒）、防风、桂心、细辛、人参、茯苓、当归、白芍药、甘草各一两，秦艽、生地黄、川芎、川独活各半两，黄芪、川牛膝各一两。 | 右㕮咀为末，每服五钱。水二盏，姜三片，枣一枚，煎至一盏，去滓热服，无时候，但腹稍空服。 | 煮散 |
| 45 | 升阳益胃汤 | 《脾胃论》（金•李东垣）“脾胃之虚，怠惰嗜卧，四肢不收，时值秋燥令行，湿热少退，体重节痛，口苦舌干，食无味，大便不调，小便频数，不嗜食，食不消。兼见肺病，洒淅恶寒，惨惨不乐，面色恶而不和，乃阳气不伸故也。当升阳益胃，名之曰升阳益胃汤。” | 黄芪二两，半夏（汤洗）、人参（去芦）、甘草（炙）各一两，防风、白芍药、羌活、独活各五钱，橘皮（连穰）四钱，茯苓、泽泻、柴胡、白术各三钱，黄连二钱。 | 上㕮咀，每服三钱，生姜五片，枣二枚，去核，水三盏，同煎至一盏，去渣，温服，早饭、午饭之间服之，禁忌如前。其药渐加至五钱止。 | 煮散 |
| 46 | 清胃散 | 《兰室秘藏》（金•李东垣）“治因服补胃热药，致使上下牙疼痛不可忍，牵引头脑、满面发热，大痛。足阳明之别络入脑，喜寒恶热，乃是手足阳明经中热盛而作也。其齿喜冷恶热。” | 当归身、择细黄连、生地黄（酒制）各三分，牡丹皮五分，升麻一钱。 | 上为细末，都作一服，水一盏半，煎至一盏，去滓，带冷服之。 | 煮散 |
| 47 | 当归六黄汤 | 《兰室秘藏》（金•李东垣）“治盗汗之圣药也。” | 当归、生地黄、熟地黄、黄柏、黄芩、黄连各等分，黄芪加一倍。 | 上为粗末，每服五钱，水二盏，煎至一盏，食前服。小儿减半服之。 | 煮散 |
| 48 | 圣愈汤 | 《兰室秘藏》（金•李东垣）“治诸恶疮，血出多而心烦不安，不得睡眠，亡血故也，以此药主之。” | 生地黄、熟地黄、川芎、人参各三分，当归身、黄芪各五分。 | 上㕮咀，如麻豆大，都作一服。水二大盏，煎至一盏，去滓，稍热无时服。 | 煮散 |
| 49 | 乌药汤 | 《兰室秘藏》（金•李东垣）“治妇人血海疼痛。” | 当归、甘草、木香各五钱，乌药一两，香附子二两（炒）。 | 上㕮咀，每服五钱，水二大盏，去滓，温服，食前。 | 煮散 |
| 50 | 羌活胜湿汤 | 《内外伤辨惑论》（金•李东垣）“肩背痛不可回顾者，此手太阳气郁而不行，以风药散之。脊痛项强，腰似折，项似拨，此足太阳经不通行，以羌活胜湿汤主之。” | 羌活、独活各一钱，藁本、防风、甘草（炙）、川芎各五分，蔓荆子三分。 | 上㕮咀，都作一服，水二盏，煎至一盏，去渣，大温服，空心食前。 | 煮散 |
| 51 | 当归补血汤 | 《内外伤辨惑论》（金•李东垣）“治肌热，燥热，困渴引饮，目赤面红，昼夜不息。其脉洪大而虚，重按全无。” | 黄芪一两，当归二钱（酒洗）。 | 上件咀，都作一服。水二盏，煎至一盏，去渣，温服，空心食前。 | 煮散 |
| 52 | 厚朴温中汤 | 《内外伤辨惑论》（金•李东垣）“治脾胃虚寒，心腹胀满，及秋冬客寒犯胃，时作疼痛。” | 厚朴（姜制）、橘皮（去白）各一两，甘草（炙）、草豆蔻仁、茯苓（去皮）、木香各五钱，干姜七分。 | 上为粗散，每服五钱匕。水二盏，生姜三片，煎至一盏，去渣，温服，食前。忌一切冷物。 | 煮散 |
| 53 | 地黄饮子 | 《黄帝素问宣明论方》(金•刘完素)“喑痱证，主肾虚。内夺而厥，舌喑不能言，二足废不为用。肾脉虚弱，其气厥不至，舌不仁。经云∶喑痱，足不履用，音声不出者。地黄饮子主之，治喑痱，肾虚弱厥逆，语声不出，足废不用。” | 熟干地黄、巴戟（去心）、山茱萸、石斛、肉苁蓉（酒浸，焙）、附子（炮）、五味子、官桂、白茯苓、麦门冬（去心）、菖蒲、远志（去心）各等分。 | 右为末，每服三钱，水一盏半，生姜五片，枣一枚，薄荷，同煎至八分，不计时候。 | 煮散 |
| 54 | 大秦艽汤 | 《素问病机气宜保命集》（金•刘完素）“中风，外无六经之形证，内无便溺之阻格，知血弱不能养筋，故手足不能运动，舌强不能言语，宜养血而筋自荣，大秦艽汤主之。” | 秦艽三两，甘草二两，川芎二两，当归二两，白芍药二两，细辛半两，川羌活、防风、黄芩各一两，石膏二两，吴白芷一两，白术一两，生地黄一两，熟地黄一两，白茯苓一两，川独活二两。 | 右十六味，剉，每服一两，水煎，去渣，温服，无时。 | 煮散 |
| 55 | 三化汤 | 《素问病机气宜保命集》（金•刘完素）“中风外有六经之形证，先以加减续命汤，随证治之，内有便溺之阻格，复以三化汤主之。” | 厚朴、大黄、枳实、羌活各等分。 | 右剉如麻豆大，每服三两，水三升，煎至一升半，终日服之。以微利为度，无时。 | 汤剂 |
| 56 | 清金化痰汤 | 《医学统旨》(明•叶文龄)“清金化痰汤，因火者，咽喉干痛，面赤，鼻出热气，其痰嗽而难出，色黄且浓，或带血丝，或出腥臭。” | 黄芩、山栀各一钱半，桔梗二钱，麦门冬（去心)、桑皮、贝母、知母、瓜蒌仁（炒）、橘红、茯苓各一钱，甘草四分。 | 水二盅，煎八分，食后服。 | 汤剂 |
| 57 | 桑白皮汤 | 《景岳全书》（明•张景岳）“治肺气有余，火炎痰盛作喘。” | 桑白皮、半夏、苏子、杏仁、贝母、山栀、黄芩、黄连各八分。 | 水二盅，姜三片，煎八分，温服。 | 汤剂 |
| 58 | 金水六君煎 | 《景岳全书》（明•张景岳）“治肺肾虚寒，水泛为痰，或年迈阴虚，血气不足，外受风寒，咳嗽呕恶，多痰喘急等证。” | 当归二钱，熟地三、五钱，陈皮一钱半，半夏二钱，茯苓二钱，炙甘草一钱。 | 水二盅，生姜三、五、七片，煎七、八分，食远温服。 | 汤剂 |
| 59 | 暖肝煎 | 《景岳全书》（明•张景岳）“治肝肾阴寒，小腹疼痛，疝气等证。” | 当归二、三钱，枸杞三钱，茯苓二钱，小茴香二钱，肉桂一、二钱，乌药二钱，沉香一钱或木香亦可。 | 水一盅半，加生姜三、五片，煎七分，食远温服。 | 汤剂 |
| 60 | 玉女煎 | 《景岳全书》（明•张景岳）“治水亏火盛，六脉浮洪滑大，少阴不足，阳明有余，烦热干渴，头痛牙疼，失血等证。若大便溏泄者，乃非所宜。” | 生石膏三、五钱，熟地三、五钱或一两，麦冬二钱，知母、牛膝各一钱半。 | 水一盅半，煎七分，温服或冷服。 | 汤剂 |
| 61 | 保阴煎 | 《景岳全书》（明•张景岳）“治男妇带浊遗淋，色赤带血，脉滑多热，便血不止，及血崩血淋，或经期太早，凡一切阴虚内热动血等证。” | 生地、熟地、芍药各二钱，山药、川续断、黄芩、黄柏各一钱半，生甘草一钱。 | 水二盅，煎七分。食远温服。 | 汤剂 |
| 62 | 化肝煎 | 《景岳全书》（明•张景岳）“治怒气伤肝，因而气逆动火，致为烦热胁痛，胀满动血等证。” | 青皮、陈皮各二钱，芍药二钱，丹皮、栀子(炒)、泽泻各一钱半，土贝母二、三钱。 | 水一盅半，煎七、八分。食远温服。 | 汤剂 |
| 63 | 济川煎 | 《景岳全书》（明•张景岳）“凡病涉虚损，而大便闭结不通，则硝、黄攻击等剂必不可用，若势有不得不通者，宜此主之。” | 当归三、五钱，牛膝二钱，肉苁蓉（酒洗去咸)二、三钱，泽泻一钱半，升麻五分、七分或一钱，枳壳一钱。 | 水一盅半，煎七八分，食前服。 | 汤剂 |
| 64 | 固阴煎 | 《景岳全书》（明•张景岳）“治阴虚滑泄，带浊淋遗，及经水因虚不固等证。此方专主肝肾。” | 人参随宜，熟地三、五钱，山药二钱（炒），山茱萸一钱半，远志七分（炒），炙甘草一、二钱，五味子十四粒，菟丝子二、三钱（炒香）。 | 水二盅，煎七分，食远温服。 | 汤剂 |
| 65 | 托里消毒散 | 《外科正宗》（明•陈实功）“治痈疽已成不得内消者，宜服此药以托之，未成者可消，已成者即溃，腐肉易去，新肉易生，此时不可用内消泄气、寒凉等药致伤脾胃为要。” | 人参、川芎、白芍、黄芪、当归、白术、茯苓、金银花各一钱，白芷、甘草、皂角针、桔梗各五分。 | 水二盅，煎八分，食远服。 | 汤剂 |
| 66 | 清上蠲痛汤 | 《寿世保元》（明•龚廷贤）“论一切头痛主方，不论左右偏正新久，皆效。” | 当归一钱（酒洗），小川芎一钱，白芷一钱，细辛三分，羌活一钱，独活一钱，防风一钱，菊花五分，蔓荆子五分，苍术一钱（米泔浸），片芩一钱五分（酒炒），麦门冬一钱，甘草三分（生）。 | 上锉一剂，生姜煎服。 | 煮散 |
| 67 | 清肺汤 | 《万病回春》（明•龚廷贤）“治一切咳嗽，上焦痰盛。” | 黄芩（去朽心）一钱半，桔梗（去芦）、茯苓（去皮）、陈皮（去白）、贝母（去心）、桑白皮各一钱，当归、天门冬（去心）、山栀、杏仁（去皮尖）、麦门冬（去心）各七分，五味子七粒，甘草三分。 | 上锉，生姜、枣子煎，食后服。 | 煮散 |
| 68 | 养胃汤 | 《证治准绳》（明•王肯堂）“治外感风寒，内伤生冷，憎寒壮热，头目昏疼，不问风寒二证，夹食停痰，俱能治之，但感风邪，以微汗为好。” | 半夏（汤洗七次）、厚朴（去粗皮、姜汁炒）、苍术（米泔浸一宿，洗切，炒）各一两，橘红七钱半，藿香叶（洗去土）、草果（去皮膜）、茯苓（去黑皮）、人参（去芦）各半两，炙甘草二钱半。 | 右㕮咀，每服四钱，水一盏半，姜七片，乌梅一个，煎六分，热服。 | 煮散 |
| 69 | 清骨散 | 《证治准绳》（明•王肯堂）“专退骨蒸劳热。” | 银柴胡一钱五分，胡黄连、秦艽、鳖甲（醋炙）、地骨皮、青蒿、知母各一钱，甘草五分。 | 水二盅，煎八分，食远服。 | 汤剂 |
| 70 | 石决明散 | 《普济方》（明•朱橚）“石决明散，治风毒气攻入头系眼昏暗，及头目不利。” | 石决明、羌活（去芦头）、草决明、菊花各一两，甘草（炙，剉）半两。 | 右为散，每服二钱，以水一盏。煎六分，和滓，食后、临卧温服。 | 煮散 |
| 71 | 保元汤 | 《简明医彀》（明•孙志宏）“治元气虚弱，精神倦怠，肌肉柔慢，饮食少进，面青㿠白，睡卧宁静，……及有杂证，皆属虚弱，宜服。” | 人参一钱，黄芪二钱，甘草五分，肉桂二分。 | 右加生姜一片，水煎服。 | 汤剂 |
| 72 | 达原饮 | 《瘟疫论》(明•吴又可)“瘟疫初起先憎寒而后发热，日后但热而无憎寒也，初起二三日，其脉不浮不沉而数，昼夜发热，日晡益甚，头疼身痛，其时邪在伏脊之前，肠胃之后。虽有头疼身痛，此邪热浮越于经，不可认为伤寒表证，辄用麻黄、桂枝之类强发其汗。此邪不在经，汗之徒伤表气，热亦不减。又不可下，此邪不在里，下之徒伤胃气，其渴愈甚。宜达原饮。” | 槟榔二钱，厚朴一钱，草果仁五分，知母一钱，芍药一钱，黄芩一钱，甘草五分。 | 右用水一盅，煎八分，午后温服。 | 汤剂 |
| 73 | 升陷汤 | 《医学衷中参西录》（清•张锡纯）“治胸中大气下陷，气短不足以息……” | 生黄芪六钱，知母三钱，柴胡一钱五分，桔梗一钱五分，升麻一钱。 | 水煎服。 | 汤剂 |
| 74 | 三甲复脉汤 | 《温病条辨》（清•吴瑭）“①下焦温病，热深厥甚，脉细促，心中憺憺大动，甚则心中痛者，三甲复脉汤主之。②燥久伤及肝肾之阴，上盛下虚，昼凉夜热，或干咳，或不咳，甚则痉厥者，三甲复脉汤主之。” | 炙甘草六钱，干地黄六钱，生白芍六钱，麦冬五钱（不去心），阿胶三钱，麻仁三钱，生牡蛎五钱，生鳖甲八钱，生龟板一两。 | 水八杯，煮取八分三杯，分三次服。 | 汤剂 |
| 75 | 沙参麦冬汤 | 《温病条辨》（清•吴瑭）“燥伤肺胃阴分，或热或咳者，沙参麦冬汤主之。” | 沙参三钱，玉竹二钱，生甘草一钱，冬桑叶一钱五分，麦冬三钱，生扁豆一钱五分，花粉一钱五分。 | 水五杯，煮取二杯，日再服。 | 汤剂 |
| 76 | 新加香薷饮 | 《温病条辨》（清•吴瑭）“手太阴暑温，如上条证，但汗不出者，新加香薷饮主之。” | 香薷二钱，银花三钱，鲜扁豆花三钱，厚朴二钱，连翘二钱。 | 水五杯，煮取二杯，先服一杯，得汗止后服，不汗再服，服尽不汗，再作服。 | 汤剂 |
| 77 | 桑杏汤 | 《温病条辨》（清•吴瑭）“秋感燥气，右脉数大，伤手太阴气分者，桑杏汤主之。” | 桑叶一钱，杏仁一钱五分，沙参二钱，象贝一钱，香豉一钱，栀皮一钱，梨皮一钱。 | 水二杯，煮取一杯，顿服之，重者再作服。 | 汤剂 |
| 78 | 益胃汤 | 《温病条辨》（清•吴瑭）“阳明温病，下后汗出，当复其阴，益胃汤主之。” | 沙参三钱，麦冬五钱，冰糖一钱，细生地五钱，玉竹一钱五分（炒香）。 | 水五杯，煮取二杯，分二次服，渣再煮一杯服。 | 汤剂 |
| 79 | 蠲痹汤 | 《医学心悟》（清•程国彭）“通治风、寒、湿三气，合而成痹。” | 羌活、独活各一钱，桂心五分，秦艽一钱，当归三钱，川芎七分，甘草五分（炙），海风藤二钱，桑枝三钱，乳香、木香各八分。 | 水煎服。 | 汤剂 |
| 80 | 二冬汤 | 《医学心悟》（清•程国彭）“治上消者，宜润其肺，兼清其胃，二冬汤主之。” | 天冬二钱（去心），麦冬三钱（去心），花粉一钱，黄芩一钱，知母一钱，甘草五分，人参五分，荷叶一钱。 | 水煎服。 | 汤剂 |
| 81 | 半夏白术天麻汤 | 《医学心悟》（清•程国彭）“眩，谓眼黑；晕者，头旋也。……有湿痰壅遏者，书云，头旋眼花，非天麻、半夏不除是也，半夏白术天麻汤主之。” | 半夏一钱五分，天麻、茯苓、橘红各一钱，白术三钱，甘草五分。 | 生姜一片，大枣二枚，水煎服。 | 汤剂 |
| 82 | 藿朴夏苓汤 | 《医原》(清•石寿棠)“湿之化气，为阴中之阳，氤氲浊腻，故兼证最多，变迁最幻，愈期最缓。其见证也，面色混浊如油腻，口气浊腻不知味，或生甜水，舌苔白腻，膜原邪重则舌苔满布，厚如积粉，板贴不松，脉息模糊不清，或沉细似伏，断续不匀，神多沉困嗜睡。斯时也，邪在气分，即当分别湿多热多。” | 杜藿香二钱，真川朴一钱，姜半夏钱半，赤苓三钱，光杏仁三钱，生薏仁四钱，白蔻末六分，猪苓钱半，淡香豉三钱，建泽泻钱半。 | 选用丝通草三钱，或五钱煎汤代水，煎上药服。 | 汤剂 |
| 83 | 丁香柿蒂散 | 《伤寒瘟疫条辨》（清•杨栗山）“治久病呃逆，因下寒者。” | 丁香、柿蒂各二钱，人参一钱，生姜三钱。 | 水煎温服。 | 汤剂 |
| 84 | 一贯煎 | 《医方絜度》（清•钱敏捷）“一贯煎（柳洲）主肝血衰少，脘痛，胁疼。” | 北沙参、麦冬、当归各一钱五分，枸杞、生地各三钱，川楝子二钱。 | 水煎服。 | 汤剂 |
| 85 | 易黄汤 | 《傅青主女科》（清•傅山）“妇人有带下而色黄者，宛如黄茶浓汁，其气腥秽，所谓黄带是也。……法宜补任脉之虚，而清肾火之炎，则庶几矣。方用易黄汤。” | 山药一两（炒），芡实一两（炒），黄柏二钱（盐水炒），车前子一钱（酒炒），白果十枚（碎）。 | 水煎服。 | 汤剂 |
| 86 | 宣郁通经汤 | 《傅青主女科》（清•傅山）“妇人有经前腹疼数日，而后经水行者，其经来多是紫黑块，人以为寒极而然也，谁知是热极而火不化乎！……治法似宜大泄肝中之火，然泄肝之火，而不解肝之郁，则热之标可去，而热之本未除也，其何能益！方用宣郁通经汤。” | 白芍五钱（酒炒），当归五钱（酒洗），丹皮五钱，山栀子三钱（炒），白芥子二钱（炒研），柴胡一钱，香附一钱（酒炒），川郁金一钱（醋炒），黄芩一钱（酒炒），生甘草一钱。 | 水煎服。 | 汤剂 |
| 87 | 完带汤 | 《傅青主女科》（清•傅山）“妇人有终年累月下流白物，如涕如唾，不能禁止，甚则臭秽者，所谓白带也。……治法宜大补脾胃之气，稍佐以舒肝之品，使风木不闭塞于地中，则地气自升腾于天上，脾气健而湿气消，自无白带之患矣。方用完带汤。” | 白术一两（土炒），山药一两（炒），人参二钱，白芍五钱（酒炒），车前子三钱（酒炒），苍术三钱（制），甘草一钱，陈皮五分，黑芥穗五分，柴胡六分。 | 水煎服。 | 汤剂 |
| 88 | 清经散 | 《傅青主女科》（清•傅山）“妇人有先期经来者，其经甚多，人以为血热之极也，谁知是肾中水火太旺乎。……治之法但少清其热，不必泄其水也。方用清经散。” | 丹皮三钱，地骨皮五钱，白芍三钱（酒炒），大熟地三钱（九蒸），青蒿二钱，白茯苓一钱，黄柏五分（盐水浸，炒）。 | 水煎服。 | 汤剂 |
| 89 | 清肝止淋汤 | 《傅青主女科》(清•傅山)“妇人有带下而色红者，似血非血，淋沥不断，所谓赤带也。……治法须清肝火而扶脾气，则庶几可愈。方用清肝止淋汤。” | 白芍一两（醋炒），当归一两（酒洗），生地五钱（酒炒），阿胶三钱（白面炒），粉丹皮三钱，黄柏二钱，牛膝二钱，香附一钱（酒炒），红枣十个，小黑豆一两。 | 水煎服。 | 汤剂 |
| 90 | 两地汤 | 《傅青主女科》（清•傅山）“又有先期经来只一、二点者，人以为血热之极也，谁知肾中火旺而阴水亏乎。……治之法不必泄火，只专补水，水既足而火自消矣，亦既济之道也。方用两地汤。” | 大生地一两（酒炒），元参一两，白芍药五钱（酒炒），麦冬肉五钱，地骨皮三钱，阿胶三钱。 | 水煎服。 | 汤剂 |
| 91 | 四妙勇安汤 | 《验方新编》（清•鲍相璈）“此症生手、足各指，或生指头，或生指节、指缝。初生或白色痛极，或如粟米起一黄泡。其皮或如煮熟红枣，黑色不退，久则溃烂，节节脱落，延至手足背腐烂黑陷，痛不可忍。……宜用顶大甘草，研极细末，用香麻油调敷。……再用金银花、元参各三两，当归二两，甘草一两，水煎服。” | 金银花、元参各三两，当归二两，甘草一两。 | 水煎服。 | 汤剂 |
| 92 | 身痛逐瘀汤 | 《医林改错》（清•王清任）“凡肩痛、臂痛、腰痛、腿痛，或周身疼痛，总名曰痹症。明知受风寒，用温热发散药不愈；明知有湿热，用利湿降火药无功。久而肌肉消瘦，议论阴亏，随用滋阴药又不效。至此便云：病在皮脉，易于为功；病在筋骨，实难见效。因不思风寒湿热入皮肤，何处作痛。入于气管，痛必流走；入于血管，痛不移处。如论虚弱，是因病而致虚，非因虚而致病。……古方颇多，如古方治之不效，用身痛逐瘀汤。” | 秦艽一钱，川芎二钱，桃仁三钱，红花三钱，甘草二钱，羌活一钱，没药二钱，当归三钱，灵脂二钱（炒），香附一钱，牛膝三钱，地龙二钱（去土）。 | 水煎服。 | 汤剂 |
| 93 | 除湿胃苓汤 | 《医宗金鉴》(清•吴谦)“此证俗名蛇串疮，有干湿不同，红黄之异，皆如累累珠形。……湿者色黄白，水皰大小不等，作烂流水，较干者多疼，此属脾肺二经湿热，治宜除湿胃苓汤。” | 苍术（炒）、厚朴（姜炒)、陈皮、猪苓、泽泻、赤茯苓、白术(土炒)、滑石、防风、山栀子(生，研)、木通各一钱，肉桂、甘草（生）各三分。 | 水二盅，灯心五十寸，煎八分，食前服。 | 汤剂 |
| 94 | 枇杷清肺饮 | 《医宗金鉴》（清•吴谦）“此证由肺经血热而成。每发于面鼻,起碎疙瘩,形如黍屑,色赤肿痛,破出白粉汁,日久皆成白屑,形如黍米白屑。宜内服枇杷清肺饮。” | 人参三分，枇杷叶二钱（刷去毛，蜜炙），甘草三分（生），黄连一钱，桑白皮二钱（鲜者佳），黄柏一钱。 | 水一盅半，煎七分，食远服。 | 汤剂 |
| 95 | 黄连膏 | 《医宗金鉴》(清•吴谦)“此证生于鼻窍内，初觉干燥疼痛，状如粟粒，甚则鼻外色红微肿，痛似火炙。由肺经壅热，上攻鼻窍，聚而不散，致成此疮。内宜黄芩汤清之，外用油纸捻粘辰砂定痛散，送入鼻孔内。若干燥者，黄连膏抹之立效。” | 黄连三钱，当归尾五钱，生地一两，黄柏三钱，姜黄三钱。 | 香油十二两，将药煠枯，捞去渣；下黄蜡四两溶化尽，用夏布将油滤净，倾入磁碗内，以柳枝不时搅之，候凝为度。 | 膏剂 |
| 96 | 五味消毒饮 | 《医宗金鉴》(清•吴谦)“夫疔疮者，乃火证也。……初起俱宜服蟾酥丸汗之；毒势不尽，憎寒壮热仍作者，宜服五味消毒饮汗之。” | 金银花三钱，野菊花、蒲公英、紫花地丁、紫背天葵子各一钱二分。 | 水二盅，煎八分，加无灰酒半钟，再滚二、三沸时，热服。渣，如法再煎服，被盖出汗为度。 | 汤剂 |
| 97 | 桃红四物汤 | 《妇科冰鉴》（清•柴得华）“血多有块，色紫稠粘者，有瘀停也，桃红四物汤随其流以逐之。” | 生地三钱（酒洗），当归四钱（酒洗），白芍钱五分（酒炒），川芎一钱，桃仁十四粒（去皮尖研泥），红花一钱（酒洗）。 | 水煎温服。 | 汤剂 |
| 98 | 散偏汤 | 《辨证录》(清•陈士铎)“人有患半边头风者，或痛在右，或痛在左，大约痛于左者为多，百药治之罔效，人不知其故。此病得之郁气不宣，又加风邪袭之于少阳之经，遂致半边头痛也。其病有时重有时轻，大约遇顺境则痛轻，遇逆境则痛重，遇拂抑之事而更加之风寒之天，则大痛而不能出户。痛至岁久，则眼必缩小，十年之后，必至坏目，而不可救药矣。治法急宜解其肝胆之郁气。虽风入于少阳之胆，似乎解郁宜解其胆，然而胆与肝为表里，治胆者必须治肝。况郁气先伤肝而后伤胆，肝舒而胆亦舒也。方用散偏汤。” | 白芍五钱，川芎一两，郁李仁一钱，柴胡一钱，白芥子三钱，香附二钱，甘草一钱，白芷五分。 | 水煎服。 | 汤剂 |
| 99 | 清燥救肺汤 | 《医门法律》（清•喻嘉言）“治诸气膹郁，诸痿喘呕。” | 桑叶三钱（去枝梗），石膏二钱五分（煅），甘草一钱，人参七分，胡麻仁一钱（炒，研），真阿胶八分，麦门冬一钱二分（去心），杏仁七分（炮，去皮尖，炒黄），枇杷叶一片（刷去毛，蜜涂炙黄）。 | 水一碗，煎六分，频频二、三次滚热服。 | 汤剂 |
| 100 | 凉血地黄汤 | 《外科大成》（清•祁坤）“治痔肿痛出血。” | 归尾一钱五分，生地二钱，赤芍一钱，黄连（炒）二钱，枳壳一钱，黄芩一钱（炒黑），槐角三钱（炒黑），地榆二钱（炒黑），荆芥一钱（炒黑），升麻五分，天花粉八分，甘草五分。 | 右一剂。加生侧柏二钱，用水二大盅，煎一盅，空心服三、四剂，则痛止肿消，更外兼熏洗。 | 汤剂 |

古代经典名方中药复方制剂

简化注册审批管理规定

**第一条** 为传承发展中医药事业，加强古代经典名方中药复方制剂（以下简称经典名方制剂）的质量管理，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国中医药法》制定本规定。

**第二条** 对来源于国家公布目录中的古代经典名方且无上市品种（已按本规定简化注册审批上市的品种除外）的中药复方制剂申请上市，符合本规定要求的，实施简化审批。

**第三条** 实施简化注册审批的经典名方制剂应当符合以下条件：

（一）处方中不含配伍禁忌或药品标准中标识有“剧毒”“大毒”及经现代毒理学证明有毒性的药味；

（二）处方中药味及所涉及的药材均有国家药品标准；

（三）制备方法与古代医籍记载基本一致；

（四）除汤剂可制成颗粒剂外，剂型应当与古代医籍记载一致；

（五）给药途径与古代医籍记载一致，日用饮片量与古代医籍记载相当；

（六）功能主治应当采用中医术语表述，与古代医籍记载基本一致；

（七）适用范围不包括传染病，不涉及孕妇、婴幼儿等特殊用药人群。

**第四条** 经典名方制剂的注册申请人（以下简称申请人）应当为在中国境内依法设立，能够独立承担药品质量安全等责任的药品生产企业，并应当符合国家产业政策有关要求。

生产企业应当具有中药饮片炮制、提取、浓缩、干燥、制剂等完整的生产能力，符合药品生产质量管理规范的要求。

**第五条** 符合第三条要求的经典名方制剂申请上市，可仅提供药学及非临床安全性研究资料，免报药效学研究及临床试验资料。申请人应当确保申报资料的数据真实、完整、可追溯。

**第六条**  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。申请人应当按照古代经典名方目录公布的处方、制法研制“经典名方物质基准”，并根据“经典名方物质基准”开展经典名方制剂的研究，证明经典名方制剂的关键质量属性与“经典名方物质基准”确定的关键质量属性一致。

“经典名方物质基准”，是指以古代医籍中记载的古代经典名方制备方法为依据制备而得的中药药用物质的标准，除成型工艺外，其余制备方法应当与古代医籍记载基本一致。

**第七条** 申请人按申请经典名方制剂上市的程序提交注册申请。在国家药品监督管理局发布相应的 “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，同时向国家药品监督管理局药品审评机构说明理由。

在国家药品监督管理局发布相应的“经典名方物质基准”后申请上市的，应当按本规定第五条要求一次性提交完整的注册申报资料。

**第八条** 受理经典名方制剂上市申请前，国家药品监督管理局药品审评机构可安排与申请人进行会议沟通，对“经典名方物质基准”相关资料等提出意见建议。申请人应当根据沟通交流结果修改、完善申报资料。

**第九条**  国家药品监督管理局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，应当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，申请人名单一并予以公示。

公示期结束后，国家药品监督管理局药品审评机构组织专家对“经典名方物质基准”进行审核，并听取申请人的意见，形成“经典名方物质基准”统一标准（以下简称统一标准）。经审核，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。

**第十条** 国家药品监督管理局药品审评机构应当对经过审核的统一标准进行公示（公示期3个月，不计算在审评时限内）。公示期结束后，国家药品监督管理局药品审评机构根据收集到的反馈意见，组织申请人、专家对该标准进行修订，并将审定后的统一标准报国家药品监督管理局发布。

鼓励申请人参与“经典名方物质基准”的研究、起草并享有成果，在发布的统一标准中标注起草单位的名称。

**第十一条** 国家药品监督管理局药品审评机构收到经典名方制剂申请上市的申报资料后，应当组织药学、医学及毒理学技术人员对申报资料进行审评，必要时可以要求申请人补充资料，并说明理由。

**第十二条** 国家药品监督管理局药品审评机构按照审评需求启动研制现场检查和生产现场检查，并通知国家药品监督管理局药品检查机构。国家药品监督管理局药品检查机构组织开展研制现场检查和生产现场检查。国家药品监督管理局药品审评机构依据技术审评意见、研制现场检查报告、样品生产现场检查报告和样品检验结果，形成综合意见，连同有关资料报送国家药品监督管理局。国家药品监督管理局依据综合意见，作出审批决定。

经审评不符合规定的，国家药品监督管理局药品审评机构将审评意见和有关资料报送国家药品监督管理局，国家药品监督管理局依据技术审评意见，作出不予批准的决定，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

**第十三条** 经典名方制剂的生产企业应当对所用药材、饮片及辅料的质量，制剂生产、销售配送、不良反应报告、追溯体系等负责。

**第十四条** 经典名方制剂的生产工艺应当与批准工艺一致，并确保生产过程的持续稳定合规。生产企业应当配合药品监督管理部门的监管工作，对药品监督管理部门组织实施的检查予以配合，不得拒绝、逃避、拖延或者阻碍。

**第十五条**  经典名方制剂药品标准的制定，应与“经典名方物质基准”作对比研究，充分考虑在药材来源、饮片炮制、制剂生产及使用等各个环节影响质量的因素，系统开展药材、饮片、中间体、“经典名方物质基准”所对应实物及制剂的质量研究，综合考虑其相关性，并确定关键质量属性，据此建立相应的质量评价指标和评价方法，确定科学合理的药品标准。加强专属性鉴别和多成份、整体质量控制。

生产企业应当制定严格的内控药品标准，根据关键质量属性明确生产全过程质量控制的措施、关键质控点及相关质量要求。企业内控标准不得低于药品注册标准。

**第十六条** 经典名方制剂的药品名称原则上应当与古代医籍中的方剂名称相同。

**第十七条**  经典名方制剂的药品说明书中须说明处方及功能主治的具体来源；注明处方药味日用剂量；明确本品仅作为处方药供中医临床使用。

**第十八条** 经典名方制剂上市后，生产企业应当按照国家药品不良反应监测相关法律法规开展药品不良反应监测，并向药品监督管理部门报告药品使用过程中发生的药品不良反应，提出风险控制措施，及时修订说明书。

**第十九条** 药品生产企业应当将药品生产销售、临床使用、不良反应监测、药品上市后的变更及资源评估等情况的年度汇总结果及相关说明报国家药品监督管理局药品审评机构。

**第二十条** 对批准文号有效期内未上市，不能履行持续考察药品质量、疗效和不良反应责任的经典名方制剂，药品监督管理部门不批准其再注册，批准文号到期后予以注销。

**第二十一条**  经典名方制剂的上市审批除按本规定实施简化审批外，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、药品注册检验、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，按照国家有关规定执行。

**第二十二条** 本规定自发布之日起施行。

古代经典名方关键信息考证原则

一、关键信息专家共识确定的基本原则

1.关键信息考证总则

关键信息考证是经典名方开发利用的关键性、源头性问题，“传承精华、守正创新”是考证研究中需贯彻的首要原则，在“遵古”的基础上充分考虑当前临床和生产实际，注重缕清经典名方历代发展脉络，尊重历史演变规律，正本清源，传承不泥古，用历史和发展的角度去认识经典名方中药物的基原、炮制、剂量、煎煮法、功效等关键共性问题，为经典名方的开发提供依据。

1）传承精华。系统梳理方药发展脉络，厘清经典名方历代传承的主线，以服务临床疗效为目的，兼顾增效减毒，确保经典名方制剂的有效性和安全性。

2）古为今用。在遵从古方原义的基础上，充分考虑方药的历史发展演变和当前生产应用实际，结合资源可持续性、工艺可行性、市场可及性等因素，保障经典名方制剂的现代化生产和上市后应用。

3）古今衔接。以历代医籍记载为依据，遵古而不泥古，正视经典名方的历史沿革，以现行标准规范为参照，衔接古籍记载和现行规范，支撑经典名方制剂的统一质量控制。

4）凝聚共识。针对经考证仍尚有争议的难点问题，求同存异，在科学的探索中不断寻求共识。

2.关键信息考证内容

在关键信息考证总则的指导下，制定基原、炮制、剂量及煎煮法、功能主治的考证细则，以解决在考证过程中可能涉及的具体问题。

1）明确基原及用药部位。厘清历代药物基原及其变迁情况、现代标准规范以及植物志等关于该药材的情况，结合当前种养殖生产情况，综合考虑古籍记载、历史变迁、当前实际等因素选定所用基原。

2）明确炮制。在原方记载炮制方法的基础上，梳理相关药物炮制古今发展脉络，明晰历代主流炮制方法，结合当前工业化生产水平，综合加以考证，确定可行的炮制方法。

3）明确剂量。系统研究古代度量衡与现代对应关系，探索估量单位的折算方法，在尊重原方用量、考证历史变迁、结合现代研究及保障处方安全的基础上，参考专家意见及《中国药典》的用量规定，明确古方计量单位折算现代剂量方法，确定相关剂量及煎煮法。

4）明确功能主治。系统梳理[方剂](https://www.med66.com/web/songjijijin/" \o "方剂" \t "https://www.med66.com/zhongxiyiyishi/fudaopeixun/_blank)源流演变，对其处方组成和功能主治进行研究，在与古籍记载原义保持一致的基础上，充分参考广为认可的国家规划教材等功能主治表述，确定方剂功能主治。

二、古代经典名方关键信息内容

每首方剂关键信息包括两部分内容，第一部分内容为基本信息，第二部分内容为现代对应信息。

基本信息包含方剂出处、处方、制法及用法，此部分内容与《古代经典名方目录（第一批）》一致。现代对应信息包含药物名称、基原及用药部位、炮制规格、折算剂量、用法用量及功能主治的专家共识结果。其中，药物名称是指现代对应的法定药品名称，原则上与《中国药典》保持一致；基原及药用部位包括基原动植矿物的中文学名、拉丁名及其药用部位；炮制规格为现代对应的炮制情况；折算剂量为按照古今度量衡进行折算后的药物剂量，以克为单位，保留至小数点后两位；用法用量包含方剂的煎煮法、服用次数及用量；功能主治包含方剂的功效和主治。每首方剂列有备注部分，重点标注了部分与现代用药习惯明显不一致的特殊情况以及原方中缺乏关键信息记载的共识结果。

古代经典名方关键信息表（7首方剂）

序号1 苓桂术甘汤

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基本信息 | | 现代对应情况 | | | | | |
| 出处 | 处方、制发及用法 | 药味名称 | 基原及用药部位 | 炮制规格 | 折算剂量 | 用法用量 | 功能主治 |
| 《金匮要略》（汉•张仲景） | 茯苓四两，桂枝、白术各三两，甘草二两。  上四味，以水六升，煮取三升，分温三服。 | 茯苓 | 多孔菌科真菌茯苓Poria cocos(Schw.) Wolf 的干燥菌核 | 生品 | 55.20g | 上四味，以水1200毫升煎煮，煮取600毫升，分三次温服。 | 【功效】温阳化饮，健脾利湿。  【主治】中阳不足之痰饮。症见胸胁支满，目眩[心悸](https://www.med66.com/jibing/xinji/" \o "心悸" \t "https://www.med66.com/zhongxiyiyishi/fudaopeixun/_blank)，短气而咳，舌苔白滑，脉弦滑。 |
| 桂枝 | 樟科植物肉桂Cinnamomum cassia Presl 的干燥嫩枝 | 生品 | 41.40g |
| 白术 | 菊科植物白术Atractylodes macrocephala Koidz. 的干燥根茎 | 生品 | 41.40g |
| 甘草 | 豆科植物甘草Glycyrrhiza uralensis Fisch. 干燥根和根茎 | 生品 | 27.60g |
| 备注 | 上列剂量系度量衡原方量折算，若与当今主流用量严重不符，在保证原方比例不变的情况下，结合安全性评价结果确定日服用量。 | | | | | | |

序号2 温经汤

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基本信息 | | 现代对应情况 | | | | | |
| 出处 | 处方、制发及用法 | 药味名称 | 基原及用药部位 | 炮制规格 | 折算剂量 | 用法用量 | 功能主治 |
| 《妇人大全良方》（宋•陈自明） | 当归、川芎、芍药、桂心、牡丹皮、莪术各半两，人参、甘草、牛膝各一两。  右㕮咀，每服五钱。水一盏半，煎至八分，去滓温服。 | 当归 | 伞形科植物当归Angelica sinensis (Oliv.) Diels 的干燥根 | 酒当归 | 20.60g | 粉碎成粗粒，每服20g，加水450毫升，煎至240毫升，去滓温服。 | 【功效】温经补虚，化瘀止痛。  【主治】血海虚寒，气血凝滞证。症见妇人月经不调，脐腹作痛，脉沉紧。 |
| 川芎 | 伞形科植物川芎Ligusticum chuanxiong Hort. 的干燥根茎 | 生品 | 20.60g |
| 芍药 | 毛茛科植物芍药Paeonia lactiflora Pall. 的干燥根 | 生品 | 20.60g |
| 肉桂 | 樟科植物肉桂Cinnamomum cassia Presl 的干燥树皮 | 生品 | 20.60g |
| 牡丹皮 | 毛茛科植物牡丹Paeonia suffruticosa Andr. 的干燥根皮 | 生品 | 20.60g |
| 莪术 | 姜科植物蓬莪术 Curcuma phaeocaulis Val.、广西莪术 Curcuma Kwangsiensis S. G. Lee et C. F. Liang 或温郁金Curcuma wenyujin Y. H. Chen et C.Ling 的干燥根茎 | 醋莪术 | 20.60g |
| 人参 | 五加科植物人参Panax ginseng C. A. Mey. 的干燥根和根茎 | 生品 | 41.30g |
| 甘草 | 苋科植物牛膝Achyranthes bidentata Bl. 的干燥根 | 酒牛膝 | 41.30g |
| 牛膝 | 豆科植物甘草Glycyrrhiza uralensis Fisch. 的干燥根和根茎 | 炒甘草 | 41.30g |
| 备注 | 1.鉴于《妇人大全良方》卷首之“辨识修制药物法度”总论性章节中提及诸多药物的炮制，涉及本方中当归条下注明微炒且以酒处理，考历代关于当归以酒为辅料炮制的沿革，古代关于酒洗后用焙还是炒等并无十分严格的界定，清代后多数转为炒干，延续至今成为酒炙法，因此建议参考酒当归炮制规格；涉及本方中牛膝，在“辨识修制药物法度”章节中川牛膝条下言其酒制加工，经考证该时期川牛膝与今所用牛膝Achyranthes bidentata Bl.基原一致，其所提的酒制加工方法与今之酒炙法相似，因此建议参考酒牛膝炮制规格；涉及本方中甘草条下注明“炙黄”，其方法接近于《中国药典》的清炒法，因此建议清炒法炮制；涉及本方中莪术条下注明“二味并用湿纸煨炮令香软，细切，或更用盐醋浸泡半日用”，结合现今临床多采用醋制，以减毒增效，因此建议采用醋莪术炮制规格。  2.本方原用量并非每日服量，结合组成剂量和制服法折算结果，按日服三次计算，则本方的日服总量为60克，各药的日服量如下：当归5g，川芎5g，白芍5g，肉桂5g，牡丹皮5g，莪术5g，人参10g，甘草10g，牛膝10g。 | | | | | | |

序号3 一贯煎

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基本信息 | | 现代对应情况 | | | | | |
| 出处 | 处方、制发及用法 | 药味名称 | 基原及用药部位 | 炮制规格 | 折算剂量 | 用法用量 | 功能主治 |
| 《医方絜度》（清•钱敏捷） | 北沙参、麦冬、当归各一钱五分，枸杞、生地各三钱，川楝子二钱。  水煎服。 | 北沙参 | 伞形科植物珊瑚菜Glehnia littoralis Fr. Schmidt ex Miq. 的干燥根 | 生品 | 5.60g | 水煎服。 | 【功效】滋阴疏肝。  【主治】肝阴不足，血燥气郁证。胸脘胁痛，吞酸吐苦，咽干口燥，舌红少津，脉细弦。亦治疝气瘕聚。 |
| 麦冬 | 百合科植物麦冬Ophiopogon japonicus (L. f) Ker-Gawl. 的干燥块根 | 生品 | 5.60g |
| 当归 | 伞形科植物当归Angelica sinensis (Oliv.) Diels 的干燥根 | 生品 | 5.60g |
| 枸杞 | 茄科植物宁夏枸杞 Lycium barbarum L. 的干燥成熟果实 | 生品 | 11.19g |
| 地黄 | 玄参科植物地黄Rehmannia glutinosa Libosch. 的干燥块根 | 生品 | 11.19g |
| 川楝子 | 楝科植物川楝Melia toosendan Sieb. et Zucc. 的干燥成熟果实 | 生品 | 7.46g |
| 备注 |  | | | | | | |

序号4 桃红四物汤

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基本信息 | | 现代对应情况 | | | | | |
| 出处 | 处方、制发及用法 | 药味名称 | 基原及用药部位 | 炮制规格 | 折算剂量 | 用法用量 | 功能主治 |
| 《妇科冰鉴》（清•柴得华） | 生地三钱（酒洗），当归四钱（酒洗），白芍钱五分（酒炒），川芎一钱，桃仁十四粒（去皮尖研泥），红花一钱（酒洗）。  水煎温服。 | 地黄 | 玄参科植物地黄Rehmannia glutinosa Libosch. 的干燥块根 | 酒地黄 | 11.19g | 水煎温服。 | 【功效】养血，活血，逐瘀。  【主治】血虚血瘀证。症见妇女月经不调，血多有块，色紫质粘，腹痛腹胀等。 |
| 当归 | 伞形科植物当归Angelica sinensis (Oliv.) Diels 的干燥根 | 酒当归 | 14.92g |
| 白芍 | 毛茛科植物芍药Paeonia lactifora Pall. 的干燥根 | 酒白芍 | 5.60g |
| 川芎 | 伞形科植物川芎Ligusticum chuanxiong Hort. 的干燥根茎 | 生品 | 3.73g |
| 桃仁 | 蔷薇科植物桃 Prunus persica(L.) Batsch 或山桃 Prunus davidiana(Carr.) Franch. 的干燥成熟种子 | 燀桃仁（研泥） | 3.78g |
| 红花 | 菊科植物红花 Carthamus tinctorius L. 的干燥花 | 酒红花 | 3.73g |
| 备注 | 鉴于古代“酒洗”炮制方法演变到现代，与“酒炙”法内涵基本一致，且有国家标准，建议采用酒炙法。 | | | | | | |

序号5 升陷汤

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基本信息 | | 现代对应情况 | | | | | |
| 出处 | 处方、制发及用法 | 药味名称 | 基原及用药部位 | 炮制规格 | 折算剂量 | 用法用量 | 功能主治 |
| 《医学衷中参西录》（清•张锡纯） | 生黄芪六钱，知母三钱，柴胡一钱五分，桔梗一钱五分，升麻一钱。  水煎服。 | 黄芪 | 豆科植物蒙古黄芪Astragalus membranaceus (Fisch.) Bge. var. mongholicus (Bge.) Hsiao或膜荚黄芪 Astragalus membranaceus (Fisch.) Bge. 的干燥根 | 生品 | 22.38g | 水煎服。 | 【功效】益气升陷。  【主治】大气下陷证。症见气促急短，呼吸困难，脉沉迟微弱，或参伍不调。 |
| 知母 | 百合科植物知母Anemarrhena asphodeloides Bge. 干燥根茎 | 生品 | 11.19g |
| 柴胡 | 伞形科植物柴胡Bupleurum chinense DC. 或狭叶柴胡Bupleurum scorzonerifolium Willd. 的干燥根 | 生品 | 5.60g |
| 桔梗 | 桔梗科植物桔梗Platycodon grandiflorum (Jacq.) A. DC.的干燥根 | 生品 | 5.60g |
| 升麻 | 毛茛科升麻属植物大三叶升麻Cimicifuga heracleifolia Kom.兴安升麻Cimicifuga dahurica (Turcz. )Maxim. 或升麻Cimicifuga foetida L. 的干燥根茎 | 生品 | 3.73g |
| 备注 |  | | | | | | |

序号6 枇杷清肺饮

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基本信息 | | 现代对应情况 | | | | | |
| 出处 | 处方、制发及用法 | 药味名称 | 基原及用药部位 | 炮制规格 | 折算剂量 | 用法用量 | 功能主治 |
| 《医宗金鉴》（清•吴谦） | 人参三分，枇杷叶二钱（刷去毛，蜜炙），甘草三分（生），黄连一钱，桑白皮二钱（鲜者佳），黄柏一钱。  水一盅半，煎七分，食远服。 | 人参 | 五加科人参Panax ginseng C. A. Mey. 的干燥根和根茎 | 酒地黄 | 1.12g | 以水300毫升，煎至140毫升，食远服。 | 【功效】清肺经热。  【主治】肺风酒刺。症见面鼻疙瘩，红赤肿痛，破出粉汁或结屑等。 |
| 枇杷叶 | 蔷薇科植物枇杷Eriobotrya japonica (Thunb.) Lindl. 的干燥叶 | 蜜枇杷叶 | 7.46g |
| 甘草 | 豆科植物甘草Glycyrrhiza uralensis Fisch. 的干燥根和根茎 | 酒白芍 | 1.12g |
| 黄连 | 毛茛科植物黄连Coptis chinensis Franch. 、三角叶黄连Coptis deltoidea C. Y. Cheng et Hsiao或云连Coptis teeta Wall. 的干燥根茎 | 生品 | 3.73g |
| 桑白皮 | 桑科植物桑Morus alba L. 的干燥根皮 | 燀桃仁（研泥） | 7.46g |
| 黄柏 | 芸香科植物黄皮树Phellodendron chinense Schneid. 干燥树皮 | 酒红花 | 3.73g |
| 备注 |  | | | | | | |

序号7 二冬汤

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基本信息 | | 现代对应情况 | | | | | |
| 出处 | 处方、制发及用法 | 药味名称 | 基原及用药部位 | 炮制规格 | 折算剂量 | 用法用量 | 功能主治 |
| 《医学心悟》（清•程国彭） | 天冬二钱（去心），麦冬三钱（去心），花粉一钱，黄芩一钱，知母一钱，甘草五分，人参五分，荷叶一钱。  水煎服。 | 天冬 | 百合科植物天冬Asparagus cochinchinensis (Lour.) Merr. 的干燥块根 | 生品 | 7.46g | 水煎服。 | 【功效】润肺清胃。  【主治】上消。症见烦渴不止，小便频数，脉数无力等。 |
| 麦冬 | 百合科植物麦冬Ophiopogon japonicus (L. f) Ker-Gawl. 的干燥块根 | 生品 | 11.19g |
| 天花粉 | 葫芦科植物栝楼Trichosanthes kirilowii Maxim. 或双边栝楼Trichosanthes rosthornii Harms 的干燥根 | 生品 | 3.73g |
| 黄芩 | 唇形科植物黄芩Scutellaria baicalensis Georgi 的干燥根 | 生品 | 3.73g |
| 知母 | 百合科植物知母Anemarrhena asphodeloides Bge. 的干燥根茎 | 生品 | 3.73g |
| 荷叶 | 睡莲科植物莲Nelumbo nucifera Gaertn. 的干燥叶 | 生品 | 3.73g |
| 人参 | 五加科植物人参Panax ginseng C. A. Mey. 的干燥根和根茎 | 生品 | 1.87g |
| 甘草 | 豆科植物甘草Glycyrrhiza uralensis Fisch. 的干燥根和根茎 | 生品 | 1.87g |
| 备注 |  | | | | | | |

注：基本信息填写来源于国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录》（第一批）。

附1

**中药资源评估报告格式要求**

一个完整的中药产品资源评估报告由概述和产品渺及的每味中药材的资源评估分报告组成。

1 概述  
 概述包括:封面、声明、产品简介、评估过程介绍、主要评估结论、涉及商业秘密的说明。

1.1 封面  
 封面应包括:题目(产品名称+所用药材名称+资源评估报告)、上市许可持有人或生产企业名称、评估日期等。  
 1.2 声明  
 本产品的中药资源评估报告资料真实完整、来源合法、未侵犯他人的权益。如有不实之处，我们承担由此导致的一切法律后果。  
 1.3 产品简介  
 介绍产品所涉及中药材品种，以及产品所处注册申报阶段或上市后生产销售情况。  
 （1）研发过程摘要:简述产品研发背景、目的;产品研发过程概述。  
 （2）市场规模分析:可从中药产品适用人群、所治疗疾病的发病率、分析达到治疗效果的每个患者平均所需药品量以及同类产品市场信息等方面进行综合分析。  
 中药饮片生产企业从销售目标市场覆盖范围分析中药饮片的市场规模。  
 1.4 评估过程综述  
 综述产品资源评估的组织实施过程。  
 1.5 主要评估结论  
 概述所涉及的每一味中药材资源的评估结论。  
 1.6 涉及商业秘密的说明  
 说明所涉及商业秘密的内容、范围。  
 2 中药资源评估分报告  
 中药资源评估分报告由封面、:说明、分报告和相关机相关附件等4部分内容组成，并按此顺序排列。

2.1 封面

封面应含有报告题目、评估单位、评估主要负责人和评估时间等信息。

2.2 说明

2.2.1评估所需数据的来源及其可靠性、完整性和真实性

2.2.2评估人信息

包括主要参与评估人员的姓名、单位、职称、职务、专业背景等。

2.3分报告

2.3.1 标题

药材名（中药产品所用）+资源评估分报告，例如：山茱萸（六味地黄丸所用）资源评估分析报告。

2.3.2 摘要

简明扼要地概况评估所用数据的来源、评估方法、评估结果、评估结论等。

2.3.3 一般背景资料

（1）最小包装所需药材量

（2）中药资源基本信息：包括药品上市许可持有人或生产企业所用中药资源基原物种信息，所使用中药资源的药用部位和产地初加工信息，来源于野生或种植养殖情况。

（3）产地信息：药品上市许可持有人或生产企业所用中药资源产地、位置（野生药材提供来源区域）、面积、生产和组织方式。进口中药需要提供原产国及进口商相关信息。

（4）质量信息：包括选择中药资源物种、基地位置或来源区域的主要依据，对中药材质量进行的相关研究，所采用质量标准及标准编制依据。

2.3.4 预计消耗量评估

（1）预计消耗量的计算过程

（2）各项数据来源的说明

2.3.5 预计可获得量评估

说明预计可获得量计算过程，以及数据来源

2.3.6 潜在风险评估

（1）再生能力。

（2）中药材成药周期。

（3）分布区域。

（4）濒危等级。

（5）特殊价值。

（6）风险特别提示。

2.3.7 中药资源可持续利用和稳定质量措施

（1）可持续获得性的措施。

（2）稳定质量的措施。

（3）措施有效性评估。

2.3.8 最终结论

根据评估结果，言简意赅地表述评估结论。

2.3.9 不确定性分析

任何材料和数据方面的不确定性（如：知识的不足、数据限制、有争议问题等）都要在该节进行充分的讨论，并就各种不确定性对结果可靠性的影响程度进行详细说明。

2.3.10 参考资料

若评估报告中引用了文献和文件，在评估报告的最后要提供引用文献和文件的出处。

2.4 相关附件

2.4.1 中药材种植养殖基地相关证明文件

如：土地证或土地租赁合同、合作协议等复印件

2.4.2 规范化种植养殖技术规程

2.4.3 符合中药产品特性的中药材质量研究资料

2.4.4 其他与本报告有关的证明文件

如：供销合同、相关检查报告等。

2.4.5数据汇总表

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 产品名称 | | （中成药或中药饮片名称） | | |
| 药材名 | | （参看注1） | | |
| 基原 | | （参看注2） | 拉丁学名 | （参看注2） |
| 药用部位 | | □植物（□根 □果实和种子 □全草 □根及根茎 □花 □皮 □叶 □茎木  树脂 □生理或病理产物）  动物 | | |
| 预计消耗的资源量 | 年份 | 每个最小包装单位消耗中药材量\*（克） | 预计年销售最小包装总数\* | 预计年消耗量（吨） |
| 年 |  |  |  |
| 年 |  |  |  |
| 年 |  |  |  |
| 年 |  |  |  |
| 年 |  |  |  |
| 合计 |  | | |
| 风险特征评估 | 人工繁育 | □ 不可 □ 不成熟 □ 成熟 | | |
| 分布区域 | □ 1-2省 □ 3-6省 □6省以上 | | |
| 中药材成药周期（参看注3） | 成药年限 | □1-2年 □3-5年 □5年以上  □其他： | |
| 采收周期 | □1-2年 □3-5年 □5年以上  □其他： | |

**数据汇总表**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 风险特征评估 | 中国特有种 | | | □ 是 □ 否 | | | | | | |
| 野生珍稀濒危 | | | □ 是 □ 否（参看注4）  备注： | | | | | | |
| 具有具体价值 | | | □ 是 □ 否（参看注4）  备注：□ | | | | | | |
| 需要提示风险 | | |  | | | | | | |
| 可持续利用措施 | 产地位置 | | | 地区（精确到县）  道地产区（□ 是 □ 否 □ 其他： ） | | | | | | |
| 种植中药材 | 面积 | | | | | 亩 | | | |
| 基地位置 | | | | | 经度： | | 纬度： | 地区： |
| 生产组织方式 | | | | | □公司自建 □合作基地  □其他： | | | |
| 是否规范化种植 | | | | | □是（GAP基地 □是 □否）  □否  □其他： | | | |
| 产地初加工方式 | | | | |  | | | |
| 预计可获得量 | 年份 | | | 可用面积（亩） | | 亩产量（千克/亩） | | 预计可获得量（吨） |
| 年 | | |  | |  | |  |
| 年 | | |  | |  | |  |
| 年 | | |  | |  | |  |
| 年 | | |  | |  | |  |
| 年 | | |  | |  | |  |
| 合计 | | |  | |  | |  |
| 养殖中药材 | 基地位置 | | | | 经度： | | 纬度： | | 地区： |
| 生产组织 方式 | | | | □公司自建 □合作基地  □其他： | | | | |
| 是否规范化养殖 | | | | □是（GAP基地 □是 □否）  □否  □其他： | | | | |
| 产地初加工方式 | | | |  | | | | |
| 预计可获得量 | 年份 | | | 可用面积（亩） | | 亩产量（千克/亩） | | 预计可获得量（吨） |
| 年 | | |  | |  | |  |
| 年 | | |  | |  | |  |
| 年 | | |  | |  | |  |
| 年 | | |  | |  | |  |
| 年 | | |  | |  | |  |
|  | 合计 | | | |  | |  | |  |
| 可持续利用措施 | 野生中药材 | 基地位置 | | | | 经度： | | 纬度： | | 地区： |
| 面积 | | | | 亩 | | | | |
| 获取途径 | | | | □自采 □收购 □其他： | | | | |
| 限制措施 | | | | □有围栏 □否 □其他： | | | | |
| 产地初加工方式 | | | |  | | | | |
| 预计可获得量 | 年份 | | | 可用面积（亩） | | 亩产量（千克/亩） | | 预计可获得量（吨） |
| 年 | | |  | |  | |  |
| 年 | | |  | |  | |  |
| 年 | | |  | |  | |  |
| 年 | | |  | |  | |  |
| 年 | | |  | |  | |  |
|  | 合计 | | | |  | |  | |  |
| 其他措施 | | | |  | | | | | |
| 评估结论 | 资源量 | | | | 预计可获得量≥预计消耗量 □确认 | | | | | |
| 资源质量 | | | | 质量稳定□确认 | | | | | |

注1：为了科学和完整地获取中药资源评估的相关数据，申请人应按照以上表格汇总数据。每个中药材单独填写一张数据汇总表。

注2：中药资源基原物种信息以《中国药典》为主，《中国药典》来收载的以《中国植物志》《中国动物志》以及具有同等效力的分类学专著的名称为准，名称有更新的以最新名称为准，拉丁学名应遵循双名法。具有种下分类单元或栽培品种或品系的应进一步详述。

注3：成药年限（以植物药材为例）是指从幼苗生长到符合药用要求首次采收所需要的时间。采收周期（以植物药材为例）是指从上次采收到下次采收中药材所需要的时间。

注4：野生药材相关保护名录：《濒危野生动物植物物种国际贸易公司》（CITES）附录1、2，《国家重点保护野生动物名录》《国家重点保护野生动物名录（第1批）》，《国家重点保护野生药材物种名录》等及地方保护名录。

注5：标\*部分，中药饮片无需填写。

附2

**种植中药材参考名录（植物类）**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 药材名 | 科 | 类别 | 基原植物名称 | 基原植物拉丁学名 | 部位 | 备注 |
|  | 八角茴香 | 木兰科 | 植物 | 八角茴香 | *Illicium verum* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 人参 | 五加科 | 植物 | 人参 | *Panax ginseng* C. A. Meyer | 干燥根和根茎 |  |
|  | 人参叶 | 五加科 | 植物 | 人参 | *Panax ginseng* C. A. Meyer | 干燥叶 |  |
|  | 刀豆 | 豆科 | 植物 | 刀豆 | *Canavalia gladiata*(Jacq.) DC. | 干燥成熟种子 |  |
|  | 三七 | 五加科 | 植物 | 三七 | *Panax notoginseng (Burkill) F. H. Chen ex C. H.* | 干燥根和根茎 |  |
|  | 三棱 | 黑三棱科 | 植物 | 黑三棱 | *Sparganium stoloni erum,Buch. -Ham.* | 干燥块茎 |  |
|  | 干姜 | 姜科 | 植物 | 姜 | *Zingiber oj-jicinale Rosc.* | 干燥根茎 |  |
|  | 土木香 | 菊科 | 植物 | 土木香 | *Inula racemosa Hook.f.* | 干燥根 |  |
|  | 土贝母 | 葫芦科 | 植物 | 土贝母 | *Bolbostemma paniculatum （Maxim. ）Franquet* | 干燥块茎 |  |
|  | 土荆皮 | 松科 | 植物 | 土荆皮 | *（Pseudolarix kamepferi Gord.* | 干燥根皮或近根树皮 |  |
|  | 大豆黄卷 | 豆科 | 植物 | 大豆黄卷 | *GL ycine max(L.)Merr.* | 成熟种子经发芽干燥的炮制加工品 |  |
|  | 大皂角 | 豆科 | 植物 | 皂荚 | *Gleditsia sinensis Lam* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 大青叶 | 十字花科 | 植物 | 菘蓝 | *Isatis indigotica Fort.* | 干燥叶 |  |
|  | 大枣 | 鼠李科 | 植物 | 枣 | *Ziziphus jujuba Mill.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 大黄 | 蓼科 | 植物 | 药用大黄 | *Rheum officinale Bail1.* | 干燥根和根茎 | 多基原 |
| 掌叶大黄 | *Rheum palmatum L.* |
|  | 大蒜 | 百合科 | 植物 | 大蒜 | *Allium sativum L.* | 鳞茎 |  |
|  | 大腹皮 | 棕榈科 | 植物 | 槟榔 | *Areca catechuL.* | 干燥果皮 |  |
|  | 山麦冬 | 百合科 | 植物 | 湖北麦冬 | *Liriope spicata (Thunb.) Lour.* | 干燥块根 | 多基原 |
|  | 山茱萸 | 山茱萸科 | 植物 | 山茱萸 | *Cornus officinalis Sieb. et Zucc.* | 干燥成熟果肉 |  |
|  | 山药 | 薯蓣科 | 植物 | 薯蓣 | *Dioscorea oppositifolia L.* | 干燥根茎 |  |
|  | 山奈 | 姜科 | 植物 | 山奈 | *Kaempferia galanga Linn.* | 干燥根茎 |  |
|  | 山银花 | 忍冬科 | 植物 | 黄褐毛忍冬 | *Lonicera fulvoto- mentosa Hsu et S. C. Cheng* | 干燥花蕾、带初开的花 | 多基原 |
| 灰毡毛忍冬 | *Lonicera macranthoides Hand. -Mazz.* |
|  | 山楂 | 蔷薇科 | 植物 | 山里红 | *Crataegus pinnatifida Bge.var.major N.E.Br.* | 干燥成熟果实 | 多基原 |
|  | 山楂叶 | 蔷薇科 | 植物 | 山里红 | *Crataegus pinnatifida Bge.var.major N.E.Br.* | 干燥叶 | 多基原 |
|  | 千金子 | 大戟科 | 植物 | 续随子 | *Euphorbia lathyris L．* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 川贝母 | 百合科 | 植物 | 瓦布贝母 | *Fritilaria unibracteata Hsiao et K. C. Hsiavar. wabuensis（S. Y. Tanget S. C. Yue）Z. D. Liu，S. Wang et S. C. Chen* | 干燥鳞茎 | 多基原 |
|  | 川牛膝 | 苋科 | 植物 | 川牛膝 | *Cyathula officinalis Kuan* | 干燥根 |  |
|  | 川乌 | 毛茛科 | 植物 | 乌头 | *Aconitum carmichaelii / Radix Aconiti* | 干燥母根 |  |
|  | 川芎 | 伞形科 | 植物 | 川芎 | *Ligusticum chuanxiong hort* | 干燥根茎 |  |
|  | 川射干 | 鸢尾科 | 植物 | 鸢尾 | *Iris tectorum Maxim.* | 干燥根茎 |  |
|  | 川楝子 | 楝科 | 植物 | 川楝 | *MeLia toosendanSieb.et Zucc.* | 干燥果实 |  |
|  | 广枣 | 漆树科 | 植物 | 南酸枣 | *Choeros pondias axillaris(Roxb.)Burtt et Hill* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 广金钱草 | 豆科 | 植物 | 广金钱草 | *Desmodium styraci foLium,(Osb.)Merr.* | 干燥地上部分 |  |
|  | 广藿香 | 唇形科 | 植物 | 广藿香 | *Pogostemon cablin( Blanco) Benth.* | 干燥地上部分 |  |
|  | 女贞子 | 木犀科 | 植物 | 女贞子 | *Ligustrum lucidum Ait.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 小茴香 | 伞形科 | 植物 | 小茴香 | *Foeniculum vulgare Mill.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 王不留行 | 石竹科 | 植物 | 麦蓝菜 | *Vaccaria segetalis( Neck.)Garcke* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 天冬 | 百合科 | 植物 | 天冬 | *Asparagus cochinchinensis(Lour.)Merr.* | 干燥块根 |  |
|  | 天花粉 | 葫芦科 | 植物 | 栝楼 | *Trichosanthes kirilowii Maxim.* | 干燥根 | 多基原 |
| 双边栝楼 | *Trichosanthes rosthornii Harms* |
|  | 天竺黄 | 禾本科 | 植物 | 华思劳竹 | *Schizostachyum chinense Rendle* | 秆内分泌液干燥后、块状物 | 多基原 |
| 青皮竹 | *Bambusa textilis McClur* |
|  | 天麻 | 兰科 | 植物 | 天麻 | *Gastrodia elata Bl.* | 干燥块茎 |  |
|  | 天然冰片（右旋龙脑） | 樟科 | 植物 | 樟 | *Cinnamomum camphora(L.)Presl* | 新鲜枝、叶经提取加工制成 |  |
|  | 木瓜 | 蔷薇科 | 植物 | 贴梗海棠 | *Chaenomeles speciosa（Sweet）Nakai* | 干燥近成熟果实 |  |
|  | 木芙蓉叶 | 锦葵科 | 植物 | 木芙蓉 | *Hibiscus mutabilis L.* | 干燥叶 |  |
|  | 木香 | 菊科 | 植物 | 木香 | *Aucklandia lappa Decne.* | 干燥根 |  |
|  | 木棉花 | 木棉科 | 植物 | 木棉 | *Gossampinus malabarica（DC.）Merr.* | 干燥花 |  |
|  | 五味子 | 木兰科 | 植物 | 五味子 | *Schisandra chinensis（Turcz.）Baill.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 太子参 | 石竹科 | 植物 | 孩儿参 | *Pseudostellaria heterophylla（Miq.）Pax ex Pax et Hoffm.* | 干燥块根 |  |
|  | 车前子 | 车前科 | 植物 | 车前 | *Plantago asiatica L.* | 干燥成熟种子 | 多基原 |
|  | 牛蒡子 | 菊科 | 植物 | 牛蒡 | *Arctium lappa L.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 牛膝 | 苋科 | 植物 | 牛膝 | *Achyranthes bidentata Bl.* | 干燥根 |  |
|  | 片姜黄 | 姜科 | 植物 | 温郁金 | *Curcuma wenyujin Y.H.Chenet C.Ling* | 干燥根茎 |  |
|  | 化 橘红 | 芸香科 | 植物 | 化州柚 | *Citrus grandis‘Tomentosa’* | 未成熟、近成熟的干燥外层果皮 |  |
|  | 柚 | *Citrus grandis (L.)Osbeck* |
|  | 月季花 | 蔷薇科 | 植物 | 月季 | *Rosa chinensis Jacq.* | 干燥花 |  |
|  | 丹参 | 唇形科 | 植物 | 丹参 | *Salvia miltiorrhiza Bge.* | 干燥根和根茎 |  |
|  | 乌药 | 樟科 | 植物 | 乌药 | *Lindera aggregata（Sims）Kos-term.* | 干燥块根 |  |
|  | 乌梅 | 蔷薇科 | 植物 | 梅 | *Prunus mume（Sieb.）Sieb.etZucc.* | 干燥近成熟果实 |  |
|  | 火麻仁 | 桑科 | 植物 | 大麻 | *Cannabis sativa L.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 巴豆 | 大戟科 | 植物 | 巴豆 | *Croton tiglium L.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 巴戟天 | 茜草科 | 植物 | 巴戟天 | *Morinda officinalis How* | 干燥根 |  |
|  | 水飞蓟 | 菊科 | 植物 | 水飞蓟 | *Silybum marianum（L.）Gaertn.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 玉竹 | 百合科 | 植物 | 玉竹 | *Polygonatum odoratum（Mill.）Druce* | 干燥根茎 |  |
|  | 甘草 | 豆科 | 植物 | 甘草 | *Glycyrrhiza uralensis Fisch.* | 干燥根和根茎 |  |
|  | 甘遂 | 大戟科 | 植物 | 甘遂 | *Euphorbia kansui T.N.Liou ex T.P.Wang* | 干燥块根 |  |
|  | 艾片（左旋龙脑） | 菊科 | 植物 | 艾纳香 | *Blumea balsamifera （L.）DC.* | 新鲜叶经提取加工制成的结晶 |  |
|  | 石斛 | 兰科 | 植物 | 金钗石斛 | *Dendrobium nobile Lindl.* | 新鲜、干燥茎 |  |
| 齿瓣石斛 | *Dendrobium devonianum Paxt.* |
|  | 石榴皮 | 石榴科 | 植物 | 石榴 | *Punica granatum L.* | 干燥果皮 |  |
|  | 龙胆 | 龙胆科 | 植物 | 龙胆 | *Gentiana scabra Bge.* | 干燥根和根茎 | 多基原 |
|  | 龙眼肉 | 无患子科 | 植物 | 龙眼 | *Dimocarpus longan Lour.* | 假种皮 |  |
|  | 平贝母 | 百合科 | 植物 | 平贝母 | *Fritillaria ussuriensis Maxim.* | 干燥鳞茎 |  |
|  | 北沙参 | 伞形科 | 植物 | 珊瑚菜 | *Glehnia littoralis Fr. Schmidtex Miq.* | 干燥根 |  |
|  | 四季青 | 冬青科 | 植物 | 冬青 | *Ilex chinensis Sims* | 干燥叶 |  |
|  | 生姜 | 姜科 | 植物 | 姜 | *Zingiber officinale Rosc.* | 新鲜根茎 |  |
|  | 白及 | 姜科 | 植物 | 白及 | *Bletilla striata（Thunb.）Reichb.f.* | 干燥块茎 |  |
|  | 白术 | 菊科 | 植物 | 白术 | *Atractylodes macrocephala Koidz.* | 干燥根茎 |  |
|  | 白芍 | 毛茛科 | 植物 | 芍药 | *Paeonia lactiflora Pall.* | 干燥根 |  |
|  | 白芷 | 伞形科 | 植物 | 白芷 | *Angelica dahurica（Fisch，ex Hoffm.）Benth.et Hook.f.* | 干燥根 | 多基原 |
| 杭白芷 | *Angelica dahurica（Fisch. ex Hoffm.）Benth.et Hook.f.var.formosana（Boiss.）Shan et Yuan* |
|  | 白附子 | 天南星科 | 植物 | 独角莲 | *Typhonium giganteum Engl.* | 干燥块茎 |  |
|  | 白果 | 银杏科 | 植物 | 银杏 | *Ginkgo biloba L.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 白扁豆 | 豆科 | 植物 | 扁豆 | *Dolichos lablab L.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 瓜蒌 | 葫芦科 | 植物 | 栝楼 | *Trichosanthes kirilowii Maxim.* | 干燥成熟果实 | 多基原 |
| 双边栝楼 | *Trichosanthes rosthornii Harms* |
|  | 瓜蒌子 | 葫芦科 | 植物 | 栝楼 | *Trichosanthes kirilowii Maxim.* | 干燥成熟种子 | 多基原 |
| 双边栝楼 | *Trichosanthes rosthornii Harms* |
|  | 瓜蒌皮 | 葫芦科 | 植物 | 栝楼 | *Trichosanthes kirilowii Maxim.* | 干燥成熟果皮 | 多基原 |
| 双边栝楼 | *Trichosanthes rosthornii Harms* |
|  | 冬瓜皮 | 葫芦科 | 植物 | 冬瓜 | *Benincasa hispida（Thunb.）Cogn.* | 干燥成熟果皮 |  |
|  | 冬凌草 | 唇形科 | 植物 | 碎米桠 | *Rabdosia rubescens（Hemsl.）Hara* | 干燥地上部分 |  |
|  | 冬葵果 | 锦葵科 | 植物 | 冬葵 | *Malva verticillata L.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 玄参 | 玄参科 | 植物 | 玄参 | *Scrophularia ningpoensis Hemsl.* | 干燥根 |  |
|  | 半枝莲 | 唇形科 | 植物 | 半枝莲 | *Scutellaria barbata D.Don* | 干燥全草 |  |
|  | 半夏 | 天南星科 | 植物 | 半夏 | *Pinellia ternata（Thunb.） Breit.* | 干燥块茎 |  |
|  | 丝瓜络 | 葫芦科 | 植物 | 丝瓜 | *Luffa cylindrica（L.）Roem.* | 干燥成熟果实的维管束 |  |
|  | 地骨皮 | 茄科 | 植物 | 宁夏枸杞 | *Lycium barbarum L.* | 干燥根皮 |  |
|  | 地黄 | 玄参科 | 植物 | 地黄 | *Rehmannia glutinosa Libosch.* | 新鲜、干燥块根 |  |
|  | 亚麻子 | 亚麻科 | 植物 | 亚麻 | *Linum usitatissimum L.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 西瓜霜 | 葫芦科 | 植物 | 西瓜 | *Citrullus lanatus（Thunb.）Matsumu.et Nakai* | 成熟新鲜果实与皮硝经加工制成 |  |
|  | 西红花 | 鸢尾科 | 植物 | 番红花 | *Crocus sativus L.* | 干燥柱头 |  |
|  | 西洋参 | 五加科 | 植物 | 西洋参 | *Panax quinquefolium L.* | 干燥根 |  |
|  | 百合 | 百合科 | 植物 | 百合 | *Lilium brownii F.E.Brown var. viridulum Baker* | 干燥肉质鳞叶 | 多基原 |
| 卷丹 | *Lilium lancifolium Thunb.* |
|  | 当归 | 伞形科 | 植物 | 当归 | *Angelica sinensis（Oliv.）Diels* | 干燥根 |  |
|  | 肉苁蓉 | 列当科 | 植物 | 肉苁蓉 | *Cistanche deserticola Y.C.Ma* | 干燥带鳞叶的肉质茎 |  |
| 管花肉苁蓉 | *Cistanche tubulosa（Schenk）Wight* |
|  | 肉桂 | 樟科 | 植物 | 肉桂 | *Cinnamomum cassia Presl* | 干燥树皮 |  |
|  | 竹节参 | 五加科 | 植物 | 竹节参 | *Panax japonicus C.A.Mey.* | 干燥根茎 |  |
|  | 竹茹 | 禾本科 | 植物 | 大头典竹 | *Sinocalamus beecheyanus (Munro)McClure var. Pubescens P.F.Li* | 茎秆的干燥中间层 |  |
| 淡竹 | *Phyllostachys nigra（Lodd.）Munro var.henonis（Mitf.）Stapf ex Rendle* |
| 青秆竹 | *Bambusa tuldoides Munro* |
|  | 延胡索（元胡） | 罂粟科 | 植物 | 延胡索 | *Corydalis yanhusuo W.T.Wang* | 干燥块茎 |  |
|  | 伊贝母 | 百合科 | 植物 | 伊犁贝母 | *Fritillaria pallidiflora Schrenk* | 干燥鳞茎 |  |
|  | 合欢皮 | 豆科 | 植物 | 合欢 | *Albizia julibrissin Durazz.* | 干燥树皮 |  |
|  | 合欢花 | 豆科 | 植物 | 合欢 | *Albizia julibrissin Durazz.* | 干燥花絮或花蕾 |  |
|  | 决明子 | 豆科 | 植物 | 决明 | *Cassia obtusifolia L.* | 干燥成熟种子 | 多基原 |
| 小决明 | *Cassia tora L.* |
|  | 灯心草 | 灯心草科 | 植物 | 灯心草 | *Juncus effusus L.* | 干燥茎髓 |  |
|  | 灯盏细辛（灯盏花） | 菊科 | 植物 | 短葶飞蓬 | *Erigeron breviscapus（Vant.）Hand.-Mazz.* | 干燥全草 |  |
|  | 防风 | 伞形科 | 植物 | 防风 | *Saposhnikovia divaricate （Turcz.）Schischk.* | 干燥根 |  |
|  | 红花 | 菊科 | 植物 | 红花 | *Carthamus tinctorius L.* | 干燥花 |  |
|  | 红芪 | 豆科 | 植物 | 多序岩黄芪 | *Hedysarum polybotrys Hand.-Mazz.* | 干燥根 |  |
|  | 红参 | 五加科 | 植物 | 人参栽培品 | *Panax ginseng C.A.Mey.* | 蒸制后的干燥根和根茎 |  |
|  | 麦冬 | 百合科 | 植物 | 麦冬 | *Ophiopogon japonicus （L.f）Ker-Gawl.* | 干燥块根 |  |
|  | 麦芽 | 禾本科 | 植物 | 大麦 | *Hordeum vulgare L.* | 成熟果实经发芽干燥的炮制加工品 |  |
|  | 远志 | 远志科 | 植物 | 远志 | *Polygala tenuifolia Willd.* | 干燥根 | 多基原 |
|  | 赤小豆 | 豆科 | 植物 | 赤豆 | *Vigna angularis Ohwi et Ohashi* | 干燥成熟种子 | 多基原 |
| 赤小豆 | *Vigna umbellata Ohwi et Ohashi* |
|  | 花椒 | 芸香科 | 植物 | 花椒 | *Zanthoxylum bungeanum Maxim.* | 干燥成熟果皮 | 多基原 |
|  | 芥子 | 十字花科 | 植物 | 白芥 | *Sinapis alba L.* | 干燥成熟种子 | 多基原 |
| 芥 | *Brassica juncea（L. ）Czern. et Coss.* |
|  | 苍术 | 菊科 | 植物 | 茅苍术 | *Atractylodes lancea（Thunb.）DC.* | 干燥根茎 | 多基原 |
|  | 芡实 | 睡莲科 | 植物 | 芡 | *Euryale ferox Salisb.* | 干燥成熟种仁 |  |
|  | 芦荟 | 百合科 | 植物 | 好望角芦荟 | *Aloe ferox Miller* | 汁液浓缩干燥物 | 多基原 |
| 库拉索芦荟 | *Aloe barbadensis Miller* |
|  | 杜仲 | 杜仲科 | 植物 | 杜仲 | *Eucommia ulmoides Oliv.* | 干燥树皮 |  |
|  | 杜仲叶 | 杜仲科 | 植物 | 杜仲 | *Eucommia ulmoides Oliv.* | 干燥叶 |  |
|  | 吴茱萸 | 芸香科 | 植物 | 吴茱萸 | *Euodia rutaecarpa （Juss.） Benth.* | 干燥近成熟果实 | 多基原 |
|  | 牡丹皮 | 毛茛科 | 植物 | 牡丹 | *Paeonia suffruticosa Andr.* | 干燥根皮 |  |
|  | 何首乌 | 蓼科 | 植物 | 何首乌 | *Polygonum multiflorum Thunb.* | 干燥块根 |  |
|  | 皂角刺 | 豆科 | 植物 | 皂荚 | *Gleditsia sinensis Lam.* | 干燥棘刺 |  |
|  | 佛手 | 芸香科 | 植物 | 佛手 | *Citrus medica L. var. sarco- dactylis Swingle* | 干燥果实 |  |
|  | 余甘子 | 大戟科 | 植物 | 余甘子 | *Phyllanthus emblica L.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 谷芽 | 禾本科 | 植物 | 粟 | *Setaria italica （L. ） Beauv.* | 成熟果实经发芽干燥的炮制加工品 |  |
|  | 辛夷 | 木兰科 | 植物 | 望春花 | *Magnolia biondii Pamp.* | 干燥花蕾 |  |
| 武当玉兰 | *Magnolia sprengeri Pamp.* |
| 玉兰 | *Magnolia denudata Desr.* |
|  | 沙苑子 | 豆科 | 植物 | 扁茎黄芪 | *Astragalus complanatus R. Br.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 沉香 | 瑞香科 | 植物 | 白木香 | *Aquilaria sinensis （ Lour.） Gilg* | 含有树脂的木材 |  |
|  | 补骨脂 | 豆科 | 植物 | 补骨脂 | *Psoralea corylifoliaL.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 灵芝 | 多孔菌科 | 真菌 | 赤芝 | *Ganoderma lucidum（Leyss.exFr.）Karst.* | 干燥子实体 | 多基原 |
| 紫芝 | *Ganoderma sinense Zhao，Xu et Zhang* |
|  | 陈皮 | 芸香科 | 植物 | 橘及其栽培变种 | *Citrus reticulata Blanco* | 干燥成熟果皮 |  |
|  | 附子 | 毛茛科 | 植物 | 乌头 | *Aconitum carmichaelii Debx.* | 子根的加工品 |  |
|  | 忍冬藤 | 忍冬科 | 植物 | 忍冬 | *Lonicera japonica Thunb.* | 干燥茎枝 |  |
|  | 鸡骨草 | 豆科 | 植物 | 广州相思子 | *Abrus cantoniensis Hance* | 干燥全株 |  |
|  | 鸡冠花 | 苋科 | 植物 | 鸡冠花 | *Celosia cristata L.* | 干燥花序 |  |
|  | 青皮 | 芸香科 | 植物 | 橘及其栽培变种 | *Citrus reticulata Blanco* | 干燥幼果、未成熟果实的果皮 |  |
|  | 青果 | 橄榄科 | 植物 | 橄榄 | *Canarium album Raeusch.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 青蒿 | 菊科 | 植物 | 黄花蒿 | *Artemisia annua L.* | 干燥地上部分 |  |
|  | 青黛 | 十字花科 | 植物 | 菘蓝 | *Isatis indigotica Fort.* | 叶或茎叶经加工制得的干燥粉末、团块或颗粒。 | 多基原 |
| 爵床科 | 植物 | 马蓝 | *Baphicacanthus cusia（Nees）Bremek.* |
| 蓼科 | 植物 | 蓼蓝 | *Polygonum tinctorium Ait.* |
|  | 玫瑰花 | 蔷薇科 | 植物 | 玫瑰 | *Rosa rugosa Thunb.* | 干燥花蕾 |  |
|  | 苦地丁 | 罂粟科 | 植物 | 紫堇 | *Corydalis bungeana Turcz.* | 干燥全草 |  |
|  | 苦杏仁 | 蔷薇科 | 植物 | 杏 | *Prunus sibirica L.* | 干燥成熟种子 | 多基原 |
|  | 枇杷叶 | 蔷薇科 | 植物 | 枇杷 | *Eriobotrya japonica（Thunb.）Lindl.* | 干燥叶 |  |
|  | 板蓝根 | 十字花科 | 植物 | 菘蓝 | *Isatis indigotica Fort.* | 干燥根 |  |
|  | 松花粉 | 松科 | 植物 | 马尾松 | *Pinus massoniana Lamb.* | 干燥花粉 |  |
| 油松 | *Pinus tabulieformis Carr.* |
|  | 郁金 | 姜科 | 植物 | 广西莪术 | *Curcuma kwangsiensis S. g. Lee et C. F. Liang* | 干燥块根 |  |
| 温郁金 | *Curcuma wenyujin Y. H. Chen et C. Ling* |
| 姜黄 | *Curcuma Longa L.* |
|  | 昆布 | 海带科 | 植物 | 海带 | *Laminariajaponica Aresch.* | 干燥叶状体 |  |
|  | 明党参 | 伞形科 | 植物 | 明党参 | *Changium smyrnioides Wolff* | 干燥根 |  |
|  | 罗汉果 | 葫芦科 | 植物 | 罗汉果 | *Siraitia grosuenorii（Swingle）C.Jeffreyex A. M. Lu et Z. Y. Zhang* | 干燥果实 |  |
|  | 知母 | 百合科 | 植物 | 知母 | *Anemarrhena asphodeloides Bge.* | 干燥根茎 |  |
|  | 使君子 | 使君子科 | 植物 | 使君子 | *Quisqualis indica L.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 侧柏叶 | 柏科 | 植物 | 侧柏 | *Platycladus orientalis（L.）Franco* | 干燥枝梢和叶 |  |
|  | 佩兰 | 菊科 | 植物 | 佩兰 | *Eupatorium fortunei Turcz.* | 干燥地上部分 |  |
|  | 金银花 | 忍冬科 | 植物 | 忍冬 | *Lonicera japonica Thunb.* | 干燥花蕾、带初开的花 |  |
|  | 鱼腥草 | 蕺菜科 | 植物 | 蕺菜 | *Houttuynia cordata Thunb.* | 新鲜全草或干燥地上部分 |  |
|  | 泽兰 | 唇形科 | 植物 | 地瓜儿苗 | *Lycopus lucidus Turcz. var. hirtus Regel* | 干燥地上部分 |  |
|  | 油松节 | 松科 | 植物 | 马尾松 | *Pinus massoniana Lamb.* | 干燥瘤状节、分支节 | 多基原 |
| 油松 | *Pinus tabulieformis Carr.* |
|  | 泽泻 | 泽泻科 | 植物 | 泽泻 | *Alisma orientale（Sam.）Juzep.* | 干燥块茎 |  |
|  | 细辛 | 马兜铃科 | 植物 | 北细辛 | *Asarum heterotropoides Fr. Schmidt var. mandshuricum (Maxim.)Kitag.* | 干燥地上部分 | 多基原 |
|  | 荆芥 | 唇形科 | 植物 | 荆芥 | *Schizonepeta tenuifolia Briq.* | 干燥地上部分 |  |
|  | 荆芥穗 | 唇形科 | 植物 | 荆芥 | *Schizonepeta tenuifolia Briq.* | 干燥花穗 |  |
|  | 草果 | 姜科 | 植物 | 草果 | *Amomum tsao-ko Crevost et Lemaire* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 茯苓 | 多孔菌科 | 真菌 | 茯苓 | *Poria cocos（Schw.）Wolf* | 干燥菌核 |  |
|  | 茯苓皮 | 多孔菌科 | 真菌 | 茯苓 | *Poria cocos（Schw.）Wolf* | 菌核干燥外皮 |  |
|  | 茺蔚子 | 唇形科 | 植物 | 益母草 | *Leonurus japonicus Houtt.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 葫芦巴 | 豆科 | 植物 | 葫芦巴 | *Leonurus japonicus Houtt.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 胡椒 | 胡椒科 | 植物 | 胡椒 | *Piper nigrum L.* | 干燥近成熟、成熟果实 |  |
|  | 荔枝核 | 无患子科 | 植物 | 荔枝 | *Litchi chinensis Sonn.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 南板蓝根 | 爵床科 | 植物 | 马蓝 | *Baphicacanthus cusia（Nees）Bremek.* | 干燥根茎和根 |  |
|  | 枳壳 | 芸香科 | 植物 | 酸橙及其栽培变种 | *Citrus aurantium L.* | 干燥未成熟果实 |  |
|  | 枳实 | 芸香科 | 植物 | 酸橙及其栽培变种 | *Citrus aurantium L.* | 干燥幼果 | 多基原 |
| 甜橙及其栽培变种 | *Citrus sinensis Osbeck* |
|  | 柏子仁 | 柏科 | 植物 | 侧柏 | *Platycladus orientalis（L.）Franco* | 干燥成熟种仁 |  |
|  | 栀子 | 茜草科 | 植物 | 栀子 | *Gardenia jasminoides Ellis* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 枸杞子 | 茄科 | 植物 | 宁夏枸杞 | *Lycium barbarum L.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 柿蒂 | 柿树科 | 植物 | 柿 | *Diospyros kaki Thunb.* | 干燥宿萼 |  |
|  | 厚朴 | 木兰科 | 植物 | 凹叶厚朴 | *Magnolia officinalis Rehd.et Wils.var.biloba Rehd.et Wils.* | 干燥干皮、根皮及制皮 | 多基原 |
| 厚朴 | *Magnolia officinalis Rehd.et Wils.* |
|  | 厚朴花 | 木兰科 | 植物 | 凹叶厚朴 | *Magnolia officinalis Rehd.et Wils.var.biloba Rehd.et Wils.* | 干燥花蕾 | 多基原 |
| 厚朴 | *Magnolia officinalis Rehd.et Wils.* |
|  | 砂仁 | 姜科 | 植物 | 阳春砂 | *Amomum villosum Lour.* | 干燥成熟果实 | 多基原 |
| 海南砂仁 | *Amomum longiligulare T.L.Wu* |
|  | 鸦胆子 | 苦木科 | 植物 | 鸦胆子 | *Brucea javanica（L.）Merr.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 韭菜子 | 百合科 | 植物 | 韭菜 | *Allium tuberosum RottL.ex Spreng.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 香橼 | 芸香科 | 植物 | 枸橼 | *Citrus medica L.* | 干燥成熟果实 | 多基原 |
| 香园 | *Citrus wilsonii Tanaka* |
|  | 香薷 | 唇形科 | 植物 | 江香薷 | *Mosla chinensis‘Jiangxiangru’* | 干燥地上部分 | 多基原 |
|  | 独活 | 伞形科 | 植物 | 重齿毛当归 | *Angelica pubescens Maxim.f. biserrata Shan et Yuan* | 干燥根 |  |
|  | 急性子 | 凤仙花科 | 植物 | 凤仙花 | *Impatiens balsamina L.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 姜黄 | 姜科 | 植物 | 姜黄 | *Curcuma Longa L.* | 干燥根茎 |  |
|  | 前胡 | 伞形科 | 植物 | 白花前胡 | *Peucedanum praeruptorum Dunn* | 干燥根 |  |
|  | 首乌藤 | 蓼科 | 植物 | 何首乌 | *Polygonum multiflorum Thunb.* | 干燥藤茎 |  |
|  | 穿心莲 | 爵床科 | 植物 | 穿心莲 | *Andrographis paniculata（Burm.f.）Nees* | 干燥地上部分 |  |
|  | 秦艽 | 龙胆科 | 植物 | 秦艽 | *Gentiana macrophylla Pall.* | 干燥根 | 多基原 |
|  | 莱菔子 | 十字花科 | 植物 | 萝卜 | *Raphanus sativus L.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 莲子 | 睡莲科 | 植物 | 莲 | *Nelumbo nucifera Gaertn.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 莲子心 | 睡莲科 | 植物 | 莲 | *Nelumbo nucifera Gaertn.* | 成熟种子中的干燥幼叶及胚根 |  |
|  | 莲房 | 睡莲科 | 植物 | 莲 | *Nelumbo nucifera Gaertn.* | 干燥花托 |  |
|  | 莲须 | 睡莲科 | 植物 | 莲 | *Nelumbo nucifera Gaertn.* | 干燥雄蕊 |  |
|  | 莪术 | 姜科 | 植物 | 广西莪术 | *Curcuma kuuangsiensis S.G.LeeetC.F.Liang* | 干燥根茎 | 多基原 |
| 温郁金 | *Curcuma wenyujin Y.H.ChenetC.Ling* |
| 蓬莪术 | *Curcuma phaeocaulis VaL.* |
|  | 荷叶 | 睡莲科 | 植物 | 莲 | *Nelumbo nucifera Gaertn.* | 干燥叶 |  |
|  | 桂枝 | 樟科 | 植物 | 肉桂 | *Cinnamomum cassia Presl* | 干燥嫩枝 |  |
|  | 桔梗 | 桔梗科 | 植物 | 桔梗 | *Platycodon grandiflorum （Jacq.）A.DC.* | 干燥根 |  |
|  | 桃仁 | 蔷薇科 | 植物 | 桃 | *Prunus persica（L.）Batsch或山桃Prunus davidiana（Carr.）Franch.* | 干燥成熟种子 | 多基原 |
|  | 桃枝 | 蔷薇科 | 植物 | 桃 | *Prunus persica（L.）Batsch或山桃Prunus davidiana（Carr.）Franch.* | 干燥枝条 |  |
|  | 核桃仁 | 核桃科 | 植物 | 胡桃 | *Juglans regia L.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 夏枯草 | 唇形科 | 植物 | 夏枯草 | *Prunella vulgaris L.* | 干燥果穗 |  |
|  | 柴胡 | 伞形科 | 植物 | 柴胡 | *Bupleurum chinenseDC.* | 干燥根 | 多基原 |
|  | 党参 | 桔梗科 | 植物 | 川党参 | *Codonopsis tangshenOliv.* | 干燥根 | 多基原 |
| 党参 | *Codonopsis pilosula (Franch.)Nannf.* |
| 素花党参 | *Codonopsis pilosula Nannf.var.modesta（Nannf.）L.T.Shen* |
|  | 铁皮石斛 | 兰科 | 植物 | 铁皮石斛 | *Dendrobium officinale Kimura et Migo* | 干燥茎 |  |
|  | 射干 | 鸢尾科 | 植物 | 射干 | *Belamcanda chinensis（L.）DC.* | 干燥根茎 |  |
|  | 徐长卿 | 萝藦科 | 植物 | 徐长卿 | *Cynanchum paniculatum（Bge.）Kitag.* | 干燥根和根茎 |  |
|  | 凌霄花 | 紫葳科 | 植物 | 凌霄 | *Campsis grandiflora（Thunb.）K.Schum.* | 干燥花 | 多基原 |
| 美洲凌霄 | *Campsis radicans（L.）Seem.* |
|  | 高良姜 | 姜科 | 植物 | 高良姜 | *Alpinia officinarum Hance* | 干燥根茎 |  |
|  | 粉葛 | 豆科 | 植物 | 甘葛藤 | *Pueraria thomsonii Benth.* | 干燥根 |  |
|  | 益母草 | 唇形科 | 植物 | 益母草 | *Leonurus japonicus Houtt.* | 新鲜或地上干燥部分 |  |
|  | 益智 | 姜科 | 植物 | 益智 | *Alpinia oxyphyllaMiq.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 浙贝母 | 百合科 | 植物 | 浙贝母 | *Fritillaria thunbergii Miq.* | 干燥鳞茎 |  |
|  | 桑叶 | 桑科 | 植物 | 桑 | *Morus albaL.* | 干燥叶 |  |
|  | 桑白皮 | 桑科 | 植物 | 桑 | *Morus alba L.* | 干燥根皮 |  |
|  | 桑枝 | 桑科 | 植物 | 桑 | *Morus alba L.* | 干燥嫩枝 |  |
|  | 桑葚 | 桑科 | 植物 | 桑 | *Morus alba L.* | 干燥果穗 |  |
|  | 黄芩 | 唇形科 | 植物 | 黄芩 | *Scutellaria baicalensis Georgi* | 干燥根 |  |
|  | 黄芪 | 豆科 | 植物 | 荚膜黄芪 | *Astragalus membranaceus（Fisch.）Bge.* | 干燥根 | 多基原 |
| 蒙古黄芪 | *Astragalus membranaceus（Fisch.） Bge.var.mongholicus（Bge.）Hsiao* |
|  | 黄连 | 毛茛科 | 植物 | 黄连 | *Coptis chinensis Franch.* | 干燥根茎 | 多基原 |
|  | 黄柏 | 芸香科 | 植物 | 黄皮树 | *Phellodendron chinense Schneid.* | 干燥树皮 |  |
|  | 黄蜀葵花 | 锦葵科 | 植物 | 黄蜀葵 | *Abelmoschus manihot（L.）Medic.* | 干燥花冠 |  |
|  | 菟丝子 | 旋花科 | 植物 | 菟丝子 | *Cuscuta chinensis Lam.* | 干燥成熟种子 | 多基原 |
|  | 菊苣 | 菊科 | 植物 | 菊苣 | *Cichorium intybus L.* | 干燥地上部分、根 | 多基原 |
| 毛菊苣 | *Cichorium glandulosum Boiss.et Huet* |
|  | 菊花 | 菊科 | 植物 | 菊 | *Chrysanthemum morifolium Ramat.* | 干燥头状花絮 |  |
|  | 梅花 | 蔷薇科 | 植物 | 梅 | *Prunus mume（Sieb.）Sieb.et Zucc.* | 干燥花蕾 |  |
|  | 银杏叶 | 银杏科 | 植物 | 银杏 | *Ginkgo biloba L.* | 干燥叶 |  |
|  | 银柴胡 | 石竹科 | 植物 | 银柴胡 | *Stellaria dichotoma L.var. lanceolata Bge.* | 干燥根 |  |
|  | 甜瓜子 | 葫芦科 | 植物 | 甜瓜 | *Cucumis melo L.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 猪牙皂 | 豆科 | 植物 | 皂荚 | *Gleditsia sinensis Lam.* | 干燥不育果实 |  |
|  | 猪苓 | 多孔菌科 | 真菌 | 猪苓 | *Polyporus umbellatus（Pers.） Fries* | 干燥菌核 |  |
|  | 淡豆豉 | 豆科 | 植物 | 大豆 | *Glycine max (L.) Merr.* | 成熟种子的发酵加工品 |  |
|  | 续断 | 川续断科 | 植物 | 川续断 | *Dipsacus asper Wall. Ex Henry* | 干燥根 |  |
|  | 款冬花 | 菊科 | 植物 | 款冬 | *Tussilago farfara L.* | 干燥花蕾 |  |
|  | 棕榈 | 棕榈科 | 植物 | 棕榈 | *Trachycarpus fortunei（Hook. f.）H. Wendl.* | 干燥叶柄 |  |
|  | 紫苏子 | 唇形科 | 植物 | 紫苏 | *Perilla frutescens(L.) Britt.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 紫苏叶 | 唇形科 | 植物 | 紫苏 | *Perilla frutescens(L.) Britt.* | 干燥叶（带嫩枝） |  |
|  | 紫苏梗 | 唇形科 | 植物 | 紫苏 | *Perilla frutescens(L.) Britt.* | 干燥茎 |  |
|  | 紫菀 | 菊科 | 植物 | 紫菀 | *Aster tataricus L. f.* | 干燥根和根茎 |  |
|  | 黑芝麻 | 脂麻科 | 植物 | 脂麻 | *Sesamum indicum L.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 黑豆 | 豆科 | 植物 | 大豆 | *Glycine max（L.）Merr.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 黑草种子 | 毛茛科 | 植物 | 腺毛黑种草 | *Nigella glandulifera Freyn*  *et Sint* | 干燥成熟种子 | 多基原 |
|  | 湖北贝母 | 百合科 | 植物 | 湖北贝母 | *Fritillaria hupehensis Hsiao et K. C. Hsia* | 干燥鳞茎 |  |
|  | 蓖麻子 | 大戟科 | 植物 | 蓖麻 | *Ricinus communis L.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 蒲公英 | 菊科 | 植物 | 药用蒲公英 | *Taraxacum officinale F H. Wigg.* | 干燥全草 | 多基原 |
|  | 椿皮 | 苦木科 | 植物 | 臭椿 | *Ailanthus altissima(Mill.) Swingle* | 干燥根皮、干皮 |  |
|  | 槐花 | 豆科 | 植物 | 槐 | *Sophora japonica L.* | 干燥花及花蕾 |  |
|  | 槐角 | 豆科 | 植物 | 槐 | *Sophora japonica L.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 路路通 | 金缕梅科 | 植物 | 枫香树 | *Liquidambar formosana Hance* | 干燥成熟果序 |  |
|  | 锦灯笼 | 茄科 | 植物 | 酸浆 | *Physalis　alkekengi　L.　var.　franchetii（Mast.）Makino* | 干燥宿萼、带果实的宿萼 |  |
|  | 蓼大青叶 | 蓼科 | 植物 | 蓼蓝 | *Polygonum tinctorium Ait.* | 干燥叶 |  |
|  | 榧子 | 红豆杉科 | 植物 | 榧 | *Torreya grandis Fort.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 槟榔 | 棕榈科 | 植物 | 槟榔 | *Areca catechu L.* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 罂粟壳 | 罂粟科 | 植物 | 罂粟 | *Papaver somniferum L.* | 干燥成熟果壳 |  |
|  | 辣椒 | 茄科 | 植物 | 辣椒或其栽培变种 | *Capsicum annuum L.* | 干燥成熟果实 |  |
|  | 稻芽 | 禾本科 | 植物 | 稻 | *Oryza sativa L.* | 成熟果实经发芽干燥的炮制加工品 |  |
|  | 薤白 | 百合科 | 植物 | 薤 | *Allium chinense G. Don* | 干燥鳞茎 | 多基原 |
|  | 薏苡仁 | 禾本科 | 植物 | 薏苡 | *Coix lacryma-jobi L.var.ma-yuen(Roman.) Stapf* | 干燥成熟种仁 |  |
|  | 薄荷 | 唇形科 | 植物 | 薄荷 | *Mentha haplocalyx Briq.* | 干燥地上部分 |  |
|  | 颠茄草 | 茄科 | 植物 | 颠茄 | *Atropa belladonna L.* | 干燥全草 |  |
|  | 橘红 | 芸香科 | 植物 | 橘及其栽培变种 | *Citrus reticulata Blanco* | 干燥外层果皮 |  |
|  | 橘核 | 芸香科 | 植物 | 橘及其栽培变种 | *Citrus reticulata Blanco* | 干燥成熟种子 |  |
|  | 藁本 | 伞形科 | 植物 | 辽藁本 | *Ligusticum jeholense Nakai et Kitag.* | 干燥根茎和根 | 多基原 |
|  | 檀香 | 檀香科 | 植物 | 檀香 | *Santalum album L.* | 树干的干燥心材 |  |
|  | 藕节 | 睡莲科 | 植物 | 莲 | *Nelumbo nucifera Gaertn.* | 干燥根茎节部 |  |
|  | 瞿麦 | 石竹科 | 植物 | 石竹 | *Dianthus chinensis L.* | 干燥地上部分 | 多基原 |

注：

1.药材种类来源：来自于2015年版《中国药典》中，基原为植物（含菌类，下同）的中药材。炮制品未单列（如干姜、炮姜只列出了干姜，炮姜未列出），不同部位入药的药材单列（如紫苏子、紫苏叶、紫苏梗），按药典单独收录。共有255种植物基原的272种药材属于人工栽培。

2.“人工栽培”标准：在生产上已实现大规模人工种植，栽培技术成熟或较成熟，人工种植药材已占据市场主流。对于多基原药材，只列出属于“人工栽培”的基原植物，如甘草药材的基原植物，只列出已有大规模人工种植的甘草*Glycyrrhiza uralensis*，而光果甘草*G.glabra*和胀果甘草*G.inflata*主要来自于野生，未收录，并在备注栏提示该药材来自“多基原”。对于栽培技术已基本成功，但种植规模小，栽培品尚未成为市场和临床用药主要来源（如红景天、半边莲、羌活、黄精、重楼等），以及主要来自进口，在国内暂无大规模栽培的药材（如丁香、肉豆蔻、胖大海等）未收录。

3.排序方式：与《中国药典》一致，按药材首字笔画排序。

医疗机构制剂注册管理办法（试行）

【发布部门】 国家食品药品监督管理局（原国家药品监督管理局）

【发文字号】 国家食品药品监督管理局令20号

【发布日期】 2005.06.22 【实施日期】 2005.08.01

【查新日期】 2018.05.24 【时效性】 现行有效

【效力级别】 部门规章

国家食品药品监督管理局令

（第20号）

《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）于2005年3月22日经国家食品药品监督管理局局务会审议通过，现予公布，自2005年8月1日起施行。

局长：郑筱萸

二〇〇五年六月二十二日

第一章 总则

**第一条** 为加强医疗机构制剂的管理，规范医疗机构制剂的申报与审批，根据《中华人民共和国药品管理法》（以下简称《药品管理法》）及《中华人民共和国药品管理法实施条例》（以下简称《药品管理法实施条例》），制定本办法。

**第二条** 在中华人民共和国境内申请医疗机构制剂的配制、调剂使用，以及进行相关的审批、检验和监督管理，适用本办法。

**第三条**  医疗机构制剂，是指医疗机构根据本单位临床需要经批准而配制、自用的固定处方制剂。医疗机构配制的制剂，应当是市场上没有供应的品种。

**第四条** 国家食品药品监督管理局负责全国医疗机构制剂的监督管理工作。省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门负责本辖区医疗机构制剂的审批和监督管理工作。

**第五条** 医疗机构制剂的申请人，应当是持有《医疗机构执业许可证》并取得《医疗机构制剂许可证》的医疗机构。未取得《医疗机构制剂许可证》或者《医疗机构制剂许可证》无相应制剂剂型的“医院”类别的医疗机构可以申请医疗机构中药制剂，但是必须同时提出委托配制制剂的申请。接受委托配制的单位应当是取得《医疗机构制剂许可证》的医疗机构或者取得《药品生产质量管理规范》认证证书的药品生产企业。委托配制的制剂剂型应当与受托方持有的《医疗机构制剂许可证》或者《药品生产质量管理规范》认证证书所载明的范围一致。

**第六条** 医疗机构制剂只能在本医疗机构内凭执业医师或者执业助理医师的处方使用，并与《医疗机构执业许可证》所载明的诊疗范围一致。

第二章 申报与审批

**第七条** 申请医疗机构制剂，应当进行相应的临床前研究，包括处方筛选、配制工艺、质量指标、药理、毒理学研究等。

**第八条** 申请医疗机构制剂注册所报送的资料应当真实、完整、规范。

**第九条** 申请制剂所用的化学原料药及实施批准文号管理的中药材、中药饮片必须具有药品批准文号，并符合法定的药品标准。

**第十条** 申请人应当对其申请注册的制剂或者使用的处方、工艺、用途等，提供申请人或者他人在中国的专利及其权属状态说明；他人在中国存在专利的，申请人应当提交对他人的专利不构成侵权的声明。

**第十一条** 医疗机构制剂的名称，应当按照国家食品药品监督管理局颁布的药品命名原则命名，不得使用商品名称。

**第十二条** 医疗机构配制制剂使用的辅料和直接接触制剂的包装材料、容器等，应当符合国家食品药品监督管理局有关辅料、直接接触药品的包装材料和容器的管理规定。

**第十三条**  医疗机构制剂的说明书和包装标签由省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门根据申请人申报的资料，在批准制剂申请时一并予以核准。医疗机构制剂的说明书和包装标签应当按照国家食品药品监督管理局有关药品说明书和包装标签的管理规定印制，其文字、图案不得超出核准的内容，并需标注“本制剂仅限本医疗机构使用”字样。

**第十四条** 有下列情形之一的，不得作为医疗机构制剂申报：

（一）市场上已有供应的品种；

（二）含有未经国家食品药品监督管理局批准的活性成分的品种；

（三）除变态反应原外的生物制品；

（四）中药注射剂；

（五）中药、化学药组成的复方制剂；

（六）麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品;

（七）其他不符合国家有关规定的制剂。

**第十五条**  申请配制医疗机构制剂，申请人应当填写《医疗机构制剂注册申请表》，向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门或者其委托的设区的市级（食品）药品监督管理机构提出申请，报送有关资料和制剂实样。

**第十六条** 收到申请的省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门或者其委托的设区的市级（食品）药品监督管理机构对申报资料进行形式审查，符合要求的予以受理；不符合要求的，应当自收到申请材料之日起5日内书面通知申请人并说明理由，逾期未通知的自收到材料之日起即为受理。

**第十七条** 省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门或者其委托的设区的市级（食品）药品监督管理机构应当在申请受理后10日内组织现场考察，抽取连续3批检验用样品，通知指定的药品检验所进行样品检验和质量标准技术复核。受委托的设区的市级（食品）药品监督管理机构应当在完成上述工作后将审查意见、考察报告及申报资料报送省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门，并通知申请人。

**第十八条** 接到检验通知的药品检验所应当在40日内完成样品检验和质量标准技术复核，出具检验报告书及标准复核意见，报送省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门并抄送通知其检验的（食品）药品监督管理机构和申请人。

**第十九条**  省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当在收到全部资料后40日内组织完成技术审评，符合规定的，发给《医疗机构制剂临床研究批件》。申请配制的化学制剂已有同品种获得制剂批准文号的，可以免于进行临床研究。

**第二十条**  临床研究用的制剂，应当按照《医疗机构制剂配制质量管理规范》或者《药品生产质量管理规范》的要求配制，配制的制剂应当符合经省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门审定的质量标准。

**第二十一条**  医疗机构制剂的临床研究，应当在获得《医疗机构制剂临床研究批件》后，取得受试者知情同意书以及伦理委员会的同意，按照《药物临床试验质量管理规范》的要求实施。

**第二十二条**  医疗机构制剂的临床研究，应当在本医疗机构按照临床研究方案进行，受试例数不得少于60例。第二十三条完成临床研究后，申请人向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门或者其委托的设区的市级（食品）药品监督管理机构报送临床研究总结资料。

**第二十四条** 省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门收到全部申报资料后40日内组织完成技术审评，做出是否准予许可的决定。符合规定的，应当自做出准予许可决定之日起10日内向申请人核发《医疗机构制剂注册批件》及制剂批准文号，同时报国家食品药品监督管理局备案；不符合规定的，应当书面通知申请人并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

**第二十五条**  医疗机构制剂批准文号的格式为：X药制字H（Z）＋4位年号＋4位流水号。X-省、自治区、直辖市简称，H-化学制剂，Z-中药制剂。

第三章 调剂使用

**第二十六条**  医疗机构制剂一般不得调剂使用。发生灾情、疫情、突发事件或者临床急需而市场没有供应时，需要调剂使用的，属省级辖区内医疗机构制剂调剂的，必须经所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门批准；属国家食品药品监督管理局规定的特殊制剂以及省、自治区、直辖市之间医疗机构制剂调剂的，必须经国家食品药品监督管理局批准。

**第二十七条** 省级辖区内申请医疗机构制剂调剂使用的，应当由使用单位向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门提出申请，说明使用理由、期限、数量和范围，并报送有关资料。省、自治区、直辖市之间医疗机构制剂的调剂使用以及国家食品药品监督管理局规定的特殊制剂的调剂使用，应当由取得制剂批准文号的医疗机构向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门提出申请，说明使用理由、期限、数量和范围，经所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门审查同意后，由使用单位将审查意见和相关资料一并报送使用单位所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门审核同意后，报国家食品药品监督管理局审批。

**第二十八条** 取得制剂批准文号的医疗机构应当对调剂使用的医疗机构制剂的质量负责。接受调剂的医疗机构应当严格按照制剂的说明书使用制剂，并对超范围使用或者使用不当造成的不良后果承担责任。

**第二十九条** 医疗机构制剂的调剂使用，不得超出规定的期限、数量和范围。

第四章 补充申请与再注册

**第三十条** 医疗机构配制制剂，应当严格执行经批准的质量标准，并不得擅自变更工艺、处方、配制地点和委托配制单位。需要变更的，申请人应当提出补充申请，报送相关资料，经批准后方可执行。

**第三十一条** 医疗机构制剂批准文号的有效期为3年。有效期届满需要继续配制的，申请人应当在有效期届满前3个月按照原申请配制程序提出再注册申请，报送有关资料。

**第三十二条** 省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当在受理再注册申请后30日内，作出是否批准再注册的决定。准予再注册的，应当自决定做出之日起10日内通知申请人，予以换发《医疗机构制剂注册批件》，并报国家食品药品监督管理局备案。决定不予再注册的，应当书面通知申请人并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

**第三十三条** 有下列情形之一的，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门不予批准再注册，并注销制剂批准文号：

（一）市场上已有供应的品种；

（二）按照本办法应予撤销批准文号的：

（三）未在规定时间内提出再注册申请的；

（四）其他不符合规定的。

**第三十四条** 已被注销批准文号的医疗机构制剂，不得配制和使用；已经配制的，由当地（食品）药品监督管理部门监督销毁或者处理。

第五章 监督管理

**第三十五条** 配制和使用制剂的医疗机构应当注意观察制剂不良反应，并按照国家食品药品监督管理局的有关规定报告和处理。

**第三十六条**  省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门对质量不稳定、疗效不确切、不良反应大或者其他原因危害人体健康的医疗机构制剂，应当责令医疗机构停止配制，并撤销其批准文号。已被撤销批准文号的医疗机构制剂，不得配制和使用；已经配制的，由当地（食品）药品监督管理部门监督销毁或者处理。

**第三十七条**  医疗机构制剂的抽查检验，按照国家食品药品监督管理局药品抽查检验的有关规定执行。

**第三十八条**  医疗机构不再具有配制制剂的资格或者条件时，其取得的相应制剂批准文号自行废止，并由省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门予以注销，但允许委托配制的中药制剂批准文号除外。允许委托配制的中药制剂如需继续配制，可参照本办法第三十条变更委托配制单位的规定提出委托配制的补充申请。第三十九条未经批准，医疗机构擅自使用其他医疗机构配制的制剂的，依照《药品管理法》第八十条的规定给予处罚。

**第四十条** 医疗机构配制制剂，违反《药品管理法》第四十八条、第四十九条规定的，分别依照《药品管理法》第七十四条、第七十五条的规定给予处罚。未按省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门批准的标准配制制剂的，属于《药品管理法》第四十九条第三款第六项其他不符合药品标准规定的情形，依照《药品管理法》第七十五条的规定给予处罚。

**第四十一条**  提供虚假的证明文件、申报资料、样品或者采取其他欺骗手段申请批准证明文件的，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门对该申请不予受理，对申请人给予警告，一年内不受理其申请；已取得批准证明文件的，撤销其批准证明文件，五年内不受理其申请，并处一万元以上三万元以下罚款。

**第四十二条**  医疗机构配制的制剂不得在市场上销售或者变相销售，不得发布医疗机构制剂广告。医疗机构将其配制的制剂在市场上销售或者变相销售的，依照《药品管理法》第八十四条的规定给予处罚。

**第四十三条** 省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门违反本办法的行政行为，国家食品药品监督管理局应当责令其限期改正；逾期不改正的，由国家食品药品监督管理局予以改变或者撤销。

第六章 附则

**第四十四条**  本办法规定的行政机关实施行政许可的期限以工作日计算，不含法定节假日。

**第四十五条** 本办法中“固定处方制剂”，是指制剂处方固定不变，配制工艺成熟，并且可在临床上长期使用于某一病症的制剂。

**第四十六条** 省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门可以根据本办法，结合本地实际制定实施细则。

**第四十七条**  本办法自2005年8月1日起施行。