河北省医疗机构传统工艺中药制剂

备案管理实施细则

**第一章 总 则**

1. 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》、国家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）及《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》要求，为加强我省医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理，制定本实施细则。
2. 本省行政区域内医疗机构应用传统工艺配制中药制剂的备案及相关的资料审核、检验及质量标准技术复核适用本实施细则。
3. 应用传统工艺配制中药制剂是由中药饮片经粉碎或仅经水或油等溶媒提取制成的固体（丸剂、散剂、丹剂、锭剂等）、半固体（膏滋、膏药等）和液体（汤剂、酒剂等）传统剂型的中药制剂。

由中药饮片采用传统方法提取制成的酊剂等属于应用

传统工艺配制中药制剂。

由部分或全部中药饮片经水提取或直接粉碎后制成

的颗粒剂及胶囊剂等属于应用传统工艺配制中药制剂。

1. 配制应用传统工艺医疗机构中药制剂可使用现代中药制剂药用辅料（糊精、凡士林等）及现代中药制剂技术（如喷雾干燥、微丸技术、包埋技术等）。
2. 不属于传统工艺医疗机构中药制剂的，需按照《河北省医疗机构制剂注册管理实施细则》经省药品监督管理局（以下简称省药监局）批准取得医疗机构制剂文号方可配制。
3. 医疗机构所备案的应用传统工艺配制中药制剂应与其《医疗机构执业许可证》所载明或备案（实行备案管理的中医医疗机构）的诊疗范围一致。属于下列情形之一的，不得备案：  
   　　（一）《河北省医疗机构制剂注册管理实施细则》规定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）鲜药榨汁直接应用；
4. 其他不符合国家有关规定的制剂。

第七条 省药监局负责医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案工作；河北省药品审评中心（以下简称省药审中心）负责应用传统工艺配制中药制剂备案资料的技术审核；河北省药品医疗器械检验研究院（以下简称省药检院）应为传统工艺配制中药制剂备案的检验与质量标准技术复核提供服务。

**第二章 备案**

第八条 医疗机构申请传统工艺配制医疗机构中药制剂备案需向省药监局提交备案资料，省药监局对备案资料进行核对，申请材料不齐全或者不符合法定形式的，应当一次性告知需补齐补正的有关材料；备案材料齐全、符合法定形式的，即赋于备案号、质量标准号及药品说明书。

第九条 省药品审评中心收到已备案的资料后，25日内完成备案资料的技术审核，汇总备案资料中存在的问题，出具技术审核意见报省药监局。

第十条 省药监局收到省药审中心技术审核意见后，5日内完成审核。对备案资料中存在严重问题的，通知申请备案单位限期改正存在问题。申请备案单位在限期内未改正存在问题的，注销该备案号或暂停该备案号使用。

第十一条 已取得医疗机构制剂注册文号的中药制剂，属于应用传统工艺配制的，在制剂注册文号有效期内可备案为应用传统工艺配制的医疗机构制剂，取得备案号后不需再注册。

**第三章 补充备案**

第十二条 应用传统工艺配制医疗机构中药制剂经备案后，应当严格执行备案的处方、工艺和质量标准，不得擅自变更处方、工艺及质量标准等。需要变更的，医疗机构应当提出补充备案，报送相关资料，备案后方可执行。

第十三条 以下事项需补充备案：

（一）改变可能影响制剂质量的工艺；

（二）修改制剂质量标准；

（三）变更主要辅料；

（四）增加说明书安全性内容；

（五）增加制剂的功能主治；

（六）改变服用剂量或者适用人群；

（七）改变制剂有效期；

（八）改变直接接触制剂的包装材料或者容器；

（九）变更制剂规格或包装规格；

（十）变更制剂包装、标签内容；

（十一）变更医疗机构名称或者地址名称。

第十四条 修改质量标准的应由省药检院对标准进行技术复核。

第十五条 提出补充备案，申请人需向省药监局提交医疗机构制剂补充备案资料，省药监局对备案资料进行核对，符合要求的，即赋于新的备案号。

第十六条 省药审中心收到补充备案资料后，25日内完成备案资料的技术审核，汇总备案资料中存在的问题，出具技术审核意见报省药监局。

第十七条 省药监局收到补充备案资料及省药审中心的技术审核意见后5日内完成审核，对补充备案资料中存在严重问题的，通知申请补充备案单位限期改正存在问题。申请补充备案单位在限期内未改正存在问题的，注销该补充备案号或暂停该补充备案号使用。

**第四章 监督管理和年度报告**

第十八条 医疗机构应当于每年1月10日前，通过应

用传统工艺配制医疗机构中药制剂备案系统向省药监局提交上一年度的传统工艺配制医疗机构中药制剂年度报告，报

告应包括临床使用数据、质量状况、不良反应监测情况等。

第十九条 药品监督管理部门发现存在以下情形之一的，取消该医疗机构制剂品种的备案号，并公开相关信息：  
　　（一）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；  
　　（二）不按规定提交年度报告的。

第二十条 医疗机构未依照本实施细则的规定备案，或者未按照备案材料载明的要求配制应用传统工艺中药制剂的，按《中华人民共和国药品管理法》第一百二十四条给予处罚。

第二十一条 提供虚假的证明、数据、资料、样品或者采取其它手段骗取应用传统工艺配制医疗机构中药制剂备案的，按照《中华人民共和国药品管理法》第一百二十三条给予处罚。

第二十二条 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：冀药制备字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）。

**第五章 附   则**

**第二十三条**  本细则中办理时限均以工作日计算，不含法定节假日。

**第二十四条** 省药监局负责制定应用传统工艺配制医

疗机构中药制剂备案专家的管理办法。

第二十五条 本细则于发布之日起施行。2022年1月6日印发的《河北省医疗机构传统工艺中药制剂备案管理实施细则》同时废止。

附件：

1、应用传统工艺配制医疗机构中药制剂备案资料；

2、应用传统工艺配制医疗机构中药制剂变更补充备案资料。

**附件1：应用传统工艺配制医疗机构中药制剂备案资料**

**一、申报资料**

1.制剂名称及命名依据;

2.立题目的以及该品种的市场供应情况;

3.证明性文件;

4.标签及说明书设计样稿;

5.处方组成、来源、中医药理论依据以及方解;

6.配制工艺的研究资料及文献资料;

7.质量研究的试验资料及文献资料;

8.制剂的质量标准草案及起草说明;

9.制剂的稳定性试验资料;

10.样品的自检报告书;

11.原料、辅料的来源及质量标准;

12.直接接触制剂的包装材料和容器的选择依据及质量标准;

13.省药检院对制剂样品的检验报告及质量标准的技术复核意见;

14.应用传统工艺配制医疗机构中药制剂备案专家论证意见。

**二、申报说明**

1.制剂名称及命名依据

（1）制剂名称包括中文名、汉语拼音名，命名应当符合中国药品通用名称、中成药通用名称命名技术指导原则或者国家药典委员会以其它方式确定的药品通用名称或者药品命名指导原则等，并阐释命名依据。

（2）制剂名称应当明确、简短、规范，不得使用商品名称，不得与已批准的药品和医疗机构制剂重名。

2.立题目的以及该品种的市场供应情况

重点说明所申请备案品种的合法性情况、安全性情况、及预防或诊治疾病的必要性。

3.证明性文件

（1）《医疗机构执业许可证》。

（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承诺书。

（3）提供直接接触药品的包装材料和容器符合药用的证明材料及质量标准。

（4）委托配制制剂的，还应提供：委托配制合同、制剂配制单位的《医疗机构执业许可证》证明材料，委托配制单位的《医疗机构制剂许可证》或者通过药品生产企业生产质量管理规范符合性检查的相关证明。

（5）委托试验的，应当提供申请人与被委托机构的合同书，并附该机构合法登记证明、必要的资质证明。

（6）证明性文件发生变更的，应当提供变更证明。

4.标签和说明书设计样稿

（1）说明书和标签应当符合国家药品监督管理部门制定的《药品说明书和标签管理规定》的要求。

（2）在说明书标题下方应注明“请仔细阅读说明书并在医师指导下使用”的忠告语。使用含兴奋剂类物质药材的制剂应当在警示语位置标注“运动员慎用”。外用制剂在说明书的右上角标明专用标识“外”，内服制剂则不标。对于既可内服，又可外用的中药制剂，可不标注外用药品标识。

（3）标签应当以说明书为依据，除标注配制批号、配制日期外，其内容不得超出说明书的范围，不得印有暗示疗效、误导使用和不适当宣传产品的文字和标识。个项中文字内容较多、不能完全注明的应当加注“详见说明书”字样；不可夸大疗效或者突出印制部分功能主治。

（4）说明书和标签均需标注“本制剂仅限本医疗机构或者经批准调剂使用的医疗机构使用”字样。

5.处方组成:应为制成1000g（1000粒等）数量的处方组成；处方来源:应说明来源于传统古籍经典方或者临床经验方等；方解：应详细描述方中药味的君、臣、佐、使及相互关系。

处方中不得含法定标准中标示“剧毒”、“大毒”且未经去毒（或减毒）炮制药味，不得含有卫生行政部门规定的毒性药材的药味。处方组成一般不得有十八反、十九畏等配伍禁忌，如确属组方需要有此类情况的应对其安全性、有效性作出专门说明。处方应在本医疗机构连续使用3年以上（含3年），并有60例（含）以上相对完整的临床病历证明该制剂使用安全有效。

6.配制工艺的研究资料及文献资料

配制工艺应当做到科学、合理、可控，使制剂安全、有效、稳定及质量可控。工艺研究应当对整个工艺过程进行详细研究，并对工艺及工艺参数设定的合理性进行阐述。

描述制剂的配制工艺，提供工艺筛选的研究资料(包括选定工艺的依据)，3批中试数据以及相关文献资料。

7.质量研究的试验资料及文献资料

质量研究项目一般包括性状、鉴别、检查和含量测定等,应当充分考虑制剂工艺和制剂本身性质对质量的影响。

8.制剂的质量标准草案及起草说明

制剂标准的制定应当优先考虑制剂的安全性和有效性，结合处方、配制工艺、使用等环节设定检测项目和限度，一般包括：名称、处方、制法、性状、鉴别（显微鉴别、理化鉴别）、检查、浸出物或者提取物、含量测定、功能主治、用法用量、规格、贮存等。应当符合现行法规、技术规范、国家标准等规定，应符合制剂剂型的特点，并能体现控制产品安全性、有效性、质量均一性及稳定性方面的要求。

9.制剂的稳定性试验资料

制剂的稳定性研究一般包括影响因素试验、加速试验和长期试验，应当采用中试或者生产规模的 3 批样品，以能够代表规模生产条件下的产品质量。所用包装材料和封装条件与拟上市包装一致。提供加速试验（6个月）和长期试验（６个月以上）的数据。制剂有效期不足6个月的，按实际效期提交资料。

10.样品的自检报告书

应当提供连续3批样品检验报告书。委托其他单位配制的，应当提供受委托配制单位出具的连续 3批样品的检验报告书。

11.原料、辅料的来源及质量标准

应当提供处方中所用原料和药材的来源、质量标准、检验报告及购货发票等证明性文件复印件，实施批准文号管理的中药材、中药饮片还应当提交批准证明文件及附件的复印件。

辅料应当符合国家药品监督管理部门有关管理规定，应当提供所用辅料的来源、质量标准和检验报告书等证明性文件。

12.直接接触制剂的包装材料和容器的选择依据及质量标准

包装材料和容器选择应当以制剂的性质、包装材料和容器的性质及制剂稳定性考核的结果为依据。

直接接触制剂的包装材料和容器，应当符合国家药品监督管理部门有关管理规定，应当提供直接接触制剂的包装材料和容器的来源、质量标准和检测报告书等证明性材料。

1. 医疗机构需将备案的至少1批次制剂样品送省药检院检验检验，并对制剂质量标准进行技术复核。

14.医疗机构应组织专家对制剂的安全性和有效性进行论证。专家组应由备案机构以外的药学、药效毒理、临床等相关专业人员组成，人数不少于5人。论证内容应包括制剂的安全性、有效性、科学性、合理性等，论证结论应由专家组全体成员签字。 专家应在应用传统工艺配制中药制剂专家库中抽选。

**附件2：应用传统工艺配制医疗机构中药制剂变更备案资料**

**一、补充备案事项及资料**

|  |  |
| --- | --- |
| **变更事项** | **提交资料** |
| 改变可能影响制剂质量的工艺 | 1、改变配制工艺的研究资料及文献资料；2、改变配制工艺对质量影响的试验资料及文献资料 |
| 修改制剂质量标准 | 改变制剂质量标准的理由、内容草案、试验资料及起草说明 |
| 变更主要辅料 | 1、辅料的来源及质量标准；2、改变辅料的理由；3、改变辅料对配制工艺影响的研究资料及文献资料；4；改变辅料对制剂质量安全影响的研究资料及文献资料 |
| 变更制剂规格 | **改变制剂规格的理由、工艺研究资料及对质量影响的研究资料** |
| 增加说明书安全性内容 | **说明书样稿、增加相关内容的理由、不良反应报告资料、临床安全监测评价资料、相关文件及文献资料** |
| 增加中药制剂的功能主治 | 相关的药学研究资料及文献资料，至少30例临床病例 |
| 变更服用剂量或者适用人群范围 |
| 变更制剂有效期 | 制剂的稳定性试验资料 |
| 变更直接接触制剂的包装材料或者容器 | 1、改变直接接触制剂的包装材料和容器的理由、依据及改变后直接接触制剂的包装材料和容器质量标准；2、改变后直接接触制剂的包装材料和容器与制剂相容性试验资料；3、改变直接接触制剂的包装材料和容器对质量安全的影响的研究资料及文献资料 |
| 变更制剂包装规格 | **变更理由、改变后包装样稿** |
| 变更包装、标签内容 | **变更理由、包装标签样稿** |
| 变更医疗机构名称或者地址 | **变更理由及相关证明材料** |

**二、申报说明**

1. 改变可能影响制剂质量的工艺不应导致药用物质基础的改变；

2. 规格应根据用法用量合理确定，一般应不小于最小单次服用量或者大于单次最大服用量；

3. 药学研究资料，根据对备案事项的不同要求，分别提供部分或者全部药学研究试验资料和必要的文献资料。

4.变更医疗机构名称或者地址，是指《医疗机构制剂许可证》单位名称或者地址变更后，医疗机构制剂备案凭证制剂单位名称或者地址作相应变更。