

# 《中药制剂稳定性研究技术指导原则

## （征求意见稿）》起草说明

### 一、起草目的

《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》自 2006 年颁布以来，对中药的研发、注册和审评发挥了重要的、积极的作用。随着药品审评审批改革的深入，《中药注册管理专门规定》的颁布和《药品管理法》《药品注册管理办法》的修订及其相关配套文件及指导原则陆续发布，中药质量控制标准体系不断完善，中药制剂稳定性的研究需结合中药现阶段药品审评需求和技术发展的情况进一步完善。

另外，随着“三结合”审评证据体系的构建，以人用经验作为上市许可申请注册审评证据的中药新药制剂和古代经典名方中药复方制剂等新的中药注册路径新药的研究申报，需要研究建立与之相适应的稳定性研究技术要求。

本指导原则旨在满足新形势下中药研发和质量控制的要求，促进中药高质量发展。

### 二、起草过程

2023 年 3 月，根据中心年度指导原则工作计划和《中药稳定性研究技术指导原则》的工作计划安排立项并成立起草小组。

2023 年 3 月至 5 月，经问题梳理和多次讨论，明确本指

导原则的修订框架、拟解决中药制剂稳定性研究的重点和难点问题。

2023年5月至8月，起草修订指导原则。经部门技术委员会讨论，对指导原则的名称、相关内容提出了建议，形成《中药制剂稳定性研究技术指导原则（草稿）》。

2023年9月，邀请专家召开了指导原则初稿会，对指导原则草稿进行讨论和修改，并在部门内部征求意见，形成《中药制剂稳定性研究技术指导原则（初稿）》。

2023年9月至10月，邀请专家召开了指导原则改稿会，对指导原则初稿进行讨论和修改，并在部门内部征求意见，形成《中药制剂稳定性研究技术指导原则（征求意见稿）》。

### 三、起草思路

基于问题导向，根据中药制剂特点、中药研发与审评的需求以及现有认知和技术发展的情况，总结稳定性研究实践经验和监管科学研究成果，对《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》进行了修订。

### 四、需要说明的问题

#### （一）关于指导原则的名称

中药、天然药物涵盖范围过于宽泛，《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》实际主要聚焦于“中药制剂”，经讨论，将指导原则名称修订为《中药制剂稳定性研究技术指导原则》。

## （二）关于指导原则的适用范围

本指导原则适用于中药制剂申请临床试验、上市许可、上市后变更等研究过程中的稳定性研究；中药制剂中间产物、天然药物的稳定性研究可参考本指导原则。

## （三）关于考察指标和结果评价

针对目前中药制剂稳定性研究存在难以反映中药制剂整体质量以及质量变化情况的问题，本指导原则基于中药制剂的特点，提出了中药制剂稳定性研究应反映中药制剂的整体质量及中药制剂的质量变化情况等基本原则。

中药制剂具有多成份复杂体系的特点，在中药制剂保存期间一些不稳定的指标易于变化，但质量标准中往往缺失有针对性的质量控制指标，且在新药研究和稳定性考察时，存在有意识地回避易于变化指标的情况，使得稳定性研究不能真实反映药品的质量变化趋势和变化程度，失去了稳定性研究的真正意义和应有价值。

本指导原则明确提出应从多角度、多维度选择多个指标进行稳定性研究与评价，关注考察指标与有效性、安全性的关联性。应重点关注在中药制剂保存期间易于变化的指标，如挥发性、热敏性、易氧化水解等不稳定成份。并提出考察指标出现明显变化时，应从制剂处方、生产工艺、包装材料和容器、贮藏条件等方面分析原因，提出改进措施，关注其与有效性、安全性、质量可控性的关联，进行综合评估，不

宜简单地判断稳定与否，应依据不同检测项目的结果及其变化趋势与程度，分析评估是否符合中药制剂质量设计要求。

（四）明确了以人用经验作为上市许可申请注册审评证据的中药新药制剂和古代经典名方中药复方制剂等新的中药注册路径新药的稳定性研究要求

为推动以人用经验作为上市许可申请注册审评证据的中药新药制剂和古代经典名方中药复方制剂的研发上市，明确了其稳定性研究要求。

对于以人用经验作为上市许可申请注册审评证据的中药新药制剂，如果申报制剂与人用经验所用药物处方、生产工艺、关键工艺参数、辅料种类及用量、剂型、规格、直接接触药品的包装材料和容器等一致时，人用经验所用药物的稳定性研究数据可以作为申报制剂拟定有效期的支持性数据。

按古代经典名方目录管理的中药复方制剂，如果中试规模样品与商业规模样品处方、生产工艺、关键工艺参数、辅料种类及用量、剂型、规格、直接接触药品的包装材料和容器等一致时，可提供中试样品的长期试验数据作为确定制剂有效期的支持性数据。

（五）长期稳定性研究资料要求

为促进新药研发，发挥药品上市许可持有人的主体责任，本指导原则明确了长期稳定性研究资料的要求。对于申报上

市许可的中药制剂，可提供至少 12 个月长期试验数据，批准前补充至 18 个月及以上长期试验数据。明确了以人用经验作为上市许可申请注册审评证据的中药新药制剂和古代经典名方中药复方制剂的长期稳定性研究资料要求。对于已上市中药制剂变更的，基于变更风险及变更情形，申报或备案时，一般应提供 3~6 个月加速和长期试验研究资料。并要求上市许可持有人应当按照提交的稳定性研究承诺继续进行长期试验，直至考察的时间覆盖拟定的有效期。

#### （六）关于包装材料和容器

包装材料和容器是影响中药制剂稳定性的重要因素之一。本指导原则专门在“包装材料和容器的确定”章节下，对包装材料和容器的确定，高风险制剂及其包装材料和容器变更的稳定性试验要求，包装在非渗透性/半渗透性容器中的中药制剂的稳定性研究的试验条件、考察指标，提出了一般性要求。

#### （七）关于稳定性研究报告

考虑到稳定性研究报告是呈现稳定性研究设计、试验方法、研究内容的重要文件，也是稳定性研究结果评估的重要依据，经讨论，将《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》附录稳定性研究报告的一般内容作为正文内容列入本指导原则。