

大灣區簡化中成 藥註冊經驗分享

汪標

歐化藥業(香港)有限公司

港澳已上市傳統外 用中成藥上市註冊

政策背景



港澳已上市傳統外用中成藥上市註冊

- 大灣區現時批准以及評審產品的情況匯總
 - 截至到12/6，批准產品13個，其中：膏類2個，油類11個
 - 這13個品種中，澳門2個，香港11個

	註冊證號	內地申報藥名	港澳註冊名稱	藥品上市許可持有人
1	國藥准字ZCGD20210001	張權破痛油	張權破痛油	張權破痛油中藥廠(澳門)有限公司
2	國藥准字ZCGD20210002	和興活絡油	和興活絡油	和興白花油藥廠有限公司
3	國藥准字ZCGD20210003	紫花油	紫花油	香港紫花油大藥廠有限公司
4	國藥准字ZCGD20220001	薄荷祛風油（十靈油）	十靈油	歐化藥業(香港)有限公司
5	國藥准字ZCGD20220002	和興白花膏	和興白花膏	和興白花油藥廠有限公司
6	國藥准字ZCGD20220003	祛風活絡油	鎮痛霸活絡油	歐化藥業(香港)有限公司
7	國藥准字ZCGD20220004	麝香活絡油	舒筋活絡油	位堂藥廠有限公司
8	國藥准字ZCGD20220005	黃健通活絡油	黃健通活絡油	澳美製藥(中藥)有限公司
9	國藥准字ZCGD20220006	止痛活絡摩擦膏	強力止摩擦膏	澳邦藥廠有限公司
10	國藥准字ZCGD20230001	薄荷舒筋活絡油	追風活絡油	保心安藥廠有限公司
11	國藥准字ZCGD20230002	舒筋祛風活絡油	真威龍活絡油	香港紫花油大藥廠有限公司
12	國藥准字ZCGD20240001	祛風樟薄油	正千里追風油	百成堂藥廠有限公司
13	國藥准字ZCGD20240002	複方紅花油	複方紅花油	百成堂藥廠有限公司

港澳已上市傳統外用中成藥上市註冊

- 大灣區註冊文件要求：

分為5大部分（可參考：上市註冊申報資料的要求（詳見國家藥監局關於發佈《中藥註冊分類及申報資料要求》的通告（2020年第68號）

1. 行政文件和藥品訊息
2. 概要
3. 藥學研究資料
4. 藥理毒理研究資料
5. 臨床研究資料

一. 行政文件和藥品訊息

主要內容：

1. 境內擬上市說明書樣稿、包裝標籤
2. 產品質量標準和生產工藝
3. 藥品通用名稱核準申請材料
4. 產品相關證明性文件
5. 允許藥品上市銷售證明文件
6. 申請人/生產企業證明性文件
7. 註冊代理機構證明文件

一. 行政文件和藥品訊息

注意事項：

1. 境內擬上市說明書樣稿、包裝標籤

參考《藥品說明書和標籤管理規定（局令第24號）》以及《中藥、天然藥物藥品說明書撰寫指導原則》進行設計。藥品的標籤應當以說明書為依據，內容不得超出說明書的範圍，不得印有暗示療效、誤導使用和不適當宣傳產品的文字和標識，如“強力”、“特效”、“特強”等。

特別要注意的是不良反應、禁忌、注意事項要單獨列出，不得寫“尚不明確”

2. 產品質量標準和生產工藝

參考《中藥生產工藝、品質標準通用格式和撰寫指南》進行編寫

提供質量標準草案及方法學考察資料

特別需要提醒的是含量測定要求要有上下限（限度通常要在90-110%）

商業規模生產工藝資料（工藝驗證/工藝規程）

一. 行政文件和藥品訊息

注意事項：

3. 藥品通用名稱核准申請材料

由於內地是同名必須同方，因此在申報前要進行核名申請，先查詢藥監局網站公佈的的藥品是否有同名，再評估藥品名是否不符合《中成藥通用名稱命名技術指導原則》的情況，避免中成藥命名誇大療效。

✗ 不應採用人名、地名、企業名稱或瀕危受保護動、植物名稱命名。

✗ 不應採用代號、固有特定含義名詞的諧音命名。如：X0X、名人名字的諧音等

✗ 不應採用現代醫學藥理學、解剖學、生理學、病理學或治療學的相關用語命名。如：癌、消炎、降糖、降壓、降脂等。

✗ 不應採用誇大、自詡、不切實際的用語。如：強力、速效、禦制、秘制以及靈、寶、精等

✓ 產品名稱可以由功能及有效成分配伍而成，例如：祛風活絡油、薄荷祛風油

一. 行政文件和藥品訊息

注意事項：

4. 產品相關證明性文件

中成藥註冊證資料（可簡述何時註冊，何時由HKP轉HKC或轉生產商資料證明）

提供合法來源證明（例如銷售發票、藥用級別、供應商審計報告）

研究機構資質（例如進行藥品皮膚刺激性及過敏性試驗，要確認該單位是否按照《藥物非臨床研究品質管理規範》建立並運行）

5. 允許藥品上市銷售證明文件

提供5年以上的證明

6. 申請人/生產企業證明性文件

製造商牌照、商業登記證、GMP

7. 註冊代理機構證明文件

營業執照，委託書（公證）

二. 概要

主要內容：

- 藥學主要研究結果總結
- 穩定性資料研究總結
- 藥理毒理研究資料總結報告
- 臨床研究資料
- 藥品風險管理程序（SOP）

此部份主要是將其他部份資料簡明扼要總結在一起

三. 藥學研究資料

主要內容：

1. 物料執行標準、生產商及供應商資料
2. 處方及製備工藝
3. 中間體控制
4. 主要設備詳細資料
5. 質量標準
6. 穩定性資料（加速及常溫）
7. 直接接觸藥品的包裝材料和容器的選擇

三. 藥學研究資料

注意事項：

所有原料的執行標準最好選用中國藥典標準，如執行英國藥典等其他標準，要與中國藥典進行對比

1、物料執行標準、生產商及供應商資料

類別	名稱	生產商	供應商	執行標準
原料	薄荷腦	***有限責任公司	**有限公司	中國藥典2020年
	薄荷素油	***有限責任公司	**有限公司	中國藥典2020年
輔料	肉桂醛	***有限責任公司	**有限公司	中華人民共和國國家標準 GB
	溶劑黃33	***有限責任公司	**有限公司	生產商提供的 品質標準
藥包材	鈉鈣玻璃 藥瓶	***有限責任公司	**有限公司	生產商提供的 品質標準
	聚丙烯瓶蓋	***有限責任公司	**有限公司	中華人民共和國國家標準 GB 廠內標準

三. 藥學研究資料

最好選定一間生產商

注意事項：

1、物料執行標準、生產商及供應商資料

如處方中有藥材需要炮製，要提供炮製方法

如處方中有提取物，要提供提取物的製備工藝（由生產商提供，關鍵工藝參數）

例如：原料(薄荷)→加熱熔融→結晶→乾燥→整理→包裝

如處方中的藥味來源是多基源的要固定基源

例如：桉油（只能二選一）

本品為桃金娘科植物藍桉 *Eucalyptus globulus* Labill.、樟科植物樟 *Cinnamomum camphora* (L.) Presl 或上述兩科同屬其他植物經水蒸氣蒸餾提取的揮發油

三. 藥學研究資料

注意事項：

2、處方及製備工藝 / 中間體控制

最好選定一間生產商

類別	名稱	1000製劑單位 處方劑量	常規生產規模 處方劑量	含量
原料	薄荷腦			
	薄荷素油			
輔料	肉桂醛			
	溶劑黃33			
製成總量		1000 mL	**** L	

三. 藥學研究資料

控制指標沒有特定要求，但必須要有監控，要保留檢測紀錄

注意事項：

2、處方及製備工藝 / 中間體控制

製備工藝流程圖：應涵蓋所有的工藝步驟，標明主要**工藝參數**和所用提取溶劑等

對工藝過程進行規範描述：應涵蓋包裝步驟，明確操作流程、工藝參數和範圍

關鍵步驟：提供詳細的工藝參數，例如：攪拌速度、攪拌時間、罐裝機的參數設定

中間體的控制：選取一個合適的中間點作為質量控制，例如總混、罐裝過程等

控制指標：配製後如何抽樣檢查；罐裝過程中如何檢查；外包裝過程如何檢查等

項目	方法	限度
性狀	目測	自訂標準（例如：澄清液體、顏色等）
鑒別	液相/氣相色譜法	自訂標準
含量測定	液相/氣相色譜法	自訂標準（不應寬鬆於成品的質量標準）
一般檢查	滲漏 / 密度 / 折光率/裝量	自訂標準
按廠家實際操作，而自行訂立標準		

三. 藥學研究資料

注意事項：

3、主要設備詳細資料

工序	主要設備	設備型號	生產廠	工藝參數	關鍵技術參數	產量範圍
配製	配製缸	XXXX	XXX設備科技有限公 司	速度設定為10HZ 攪拌120分鐘	速度： 最小值 1 rpm 最大值150rpm	容量 40L-300 L
灌裝	搽劑灌裝機	XXXX	XXXX有限公司	流量：210ml/min 加熱參數（如有）	流量： 最小值 20 ml/min 最大值 1000ml/min	速度 20-1000ml/min

三. 藥學研究資料

注意事項：

4、質量標準

進行穩定性測試前，必須進行方法學考察驗證

在制定品質標準起草說明時，要提供用於方法學考察的對照品資料

按擬定的標準，提供連續3批樣品的自檢報告

名稱	來源
水楊酸甲酯對照品 (批號：110707-201815，純度：100%)	中國食品藥品檢定研究院
薄荷腦對照品 (批號：110728-201707，純度：100%)	中國食品藥品檢定研究院

三. 藥學研究資料

注意事項：

5、穩定性資料（加速及常溫）

3批加速（6個月數據）

3批長期穩定性實驗數據（按產品的貯存期擬訂）

列明使用的對照品批號、來源、以及對照品的使用說明書

提供穩定性的資料匯總表

提供相關的圖譜、照片等

提供趨勢分析圖

進行穩定性測試前，必須進行方法學及微生物方法學考察驗證

（必須使用中國藥典最新標準，2020）



加速穩定性測試結果總結

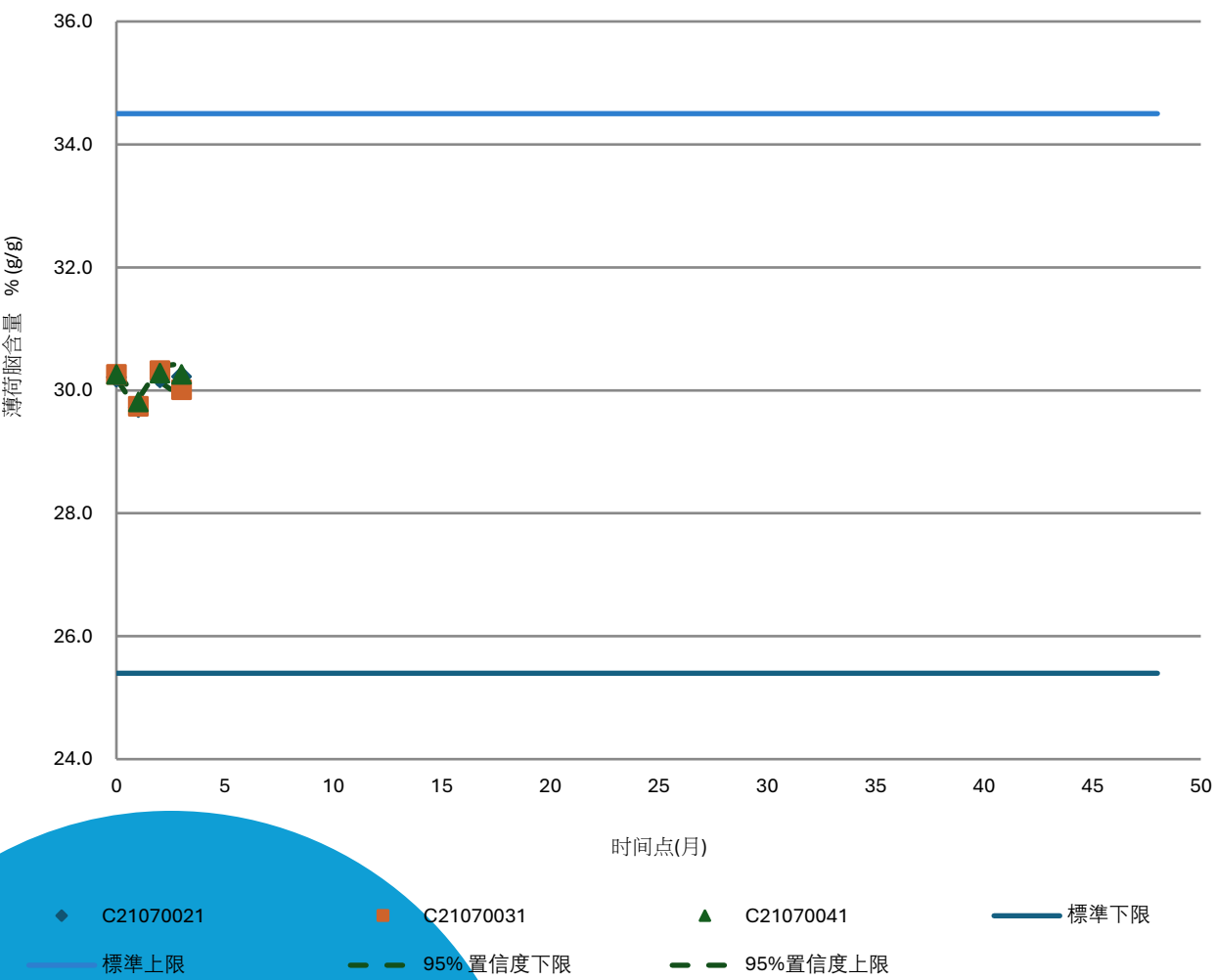
檢查項目	品質標準	時間點				
		0個月	1個月	2個月	3個月	6個月
性狀	本品為XXX，氣芳香。	符合標準	符合標準	符合標準	符合標準	符合標準
鑒別	在含量測定項下記錄的色譜圖中，供試品溶液主峰的保留時間應與對照品溶液主峰的保留時間一致。	符合標準	符合標準	符合標準	符合標準	符合標準
含量測定	XXXX	符合標準	符合標準	符合標準	符合標準	符合標準
微生物 限度	需氧菌總數: $\leq 10^2$ cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g
	黴菌和酵母菌總數: ≤ 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g
	金黃色葡萄球菌: 每1g 不得檢出	每1g未檢出	每1g未檢出	每1g未檢出	每1g未檢出	每1g未檢出
	銅綠假單胞菌: 每1g 不得檢出	每1g未檢出	每1g未檢出	每1g未檢出	每1g未檢出	每1g未檢出



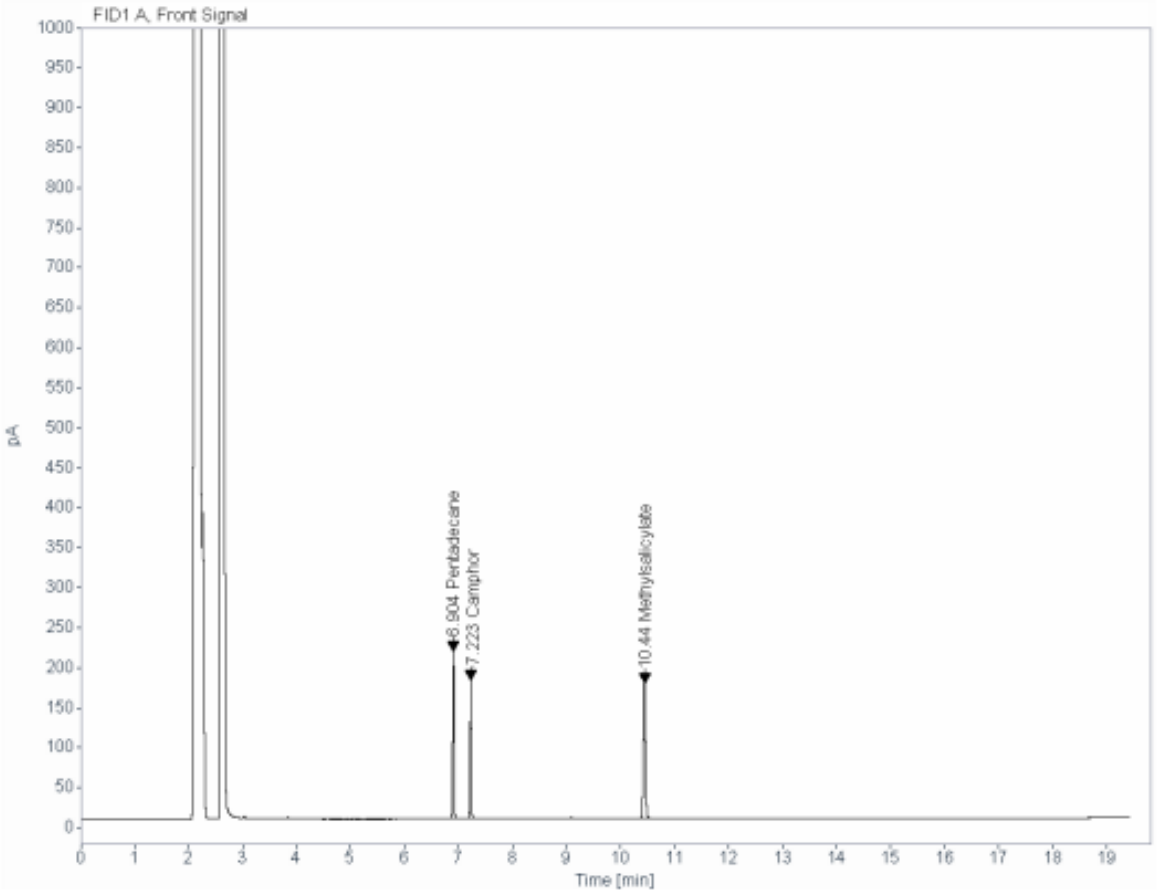


趨勢分析圖

- 含量測定(薄荷腦)
長期穩定性測試結果 (溫度25°C/相對濕度60%)



氣相圖譜



三. 藥學研究資料

注意事項：

6、直接接觸藥品的包裝材料和容器的選擇

最好選用有藥包材登記號的廠家

如有內塞/壓力墊等物料，也需提供是什麼物料

物料	生產商	供應商/	執行標準
鈉鈣玻璃藥瓶	XXX裝有限公司	XXX公司	內控標準 / 藥包材標準
聚丙烯瓶蓋			內控標準 / 藥包材標準

四. 藥理毒理研究資料

主要內容：

- 藥理學研究資料（不適用）
- 藥代動力學研究資料（不適用）
- 毒理學研究資料
 - ✓ 提供製劑安全性試驗（刺激性、過敏性試驗）（委託藥檢所進行測試）
 - ✓ 提供安全性總結報告
 - ❑ 處方成份的毒理檢索資料及結果匯總
 - ❑ 對每原料進行檢索
 - ❑ 資料庫：中國知網（CNKI）、維普網（VIP）、萬方資料庫等

五. 臨床研究資料

主要內容：

- 總結5年來的銷售情況
- 根據功能主治進行問卷調查，並匯總分析

問卷內容（按產品屬性，去設計內容）

- ✓ 您是因為什麼原因使用該產品？
- ✓ 您目前主要的症狀是什麼？
- ✓ 您使用該產品後多長時間症狀才開始緩解？
- ✓ 您最多一天使用該產品的次數是多少次？
- ✓ 您使用該產品後，對於症狀的緩解程度為？
- ✓ 您使用該產品是否出現以下反應？
- ✓ 您對使用該產品總體的感覺？

其他注意事項

- 所有外文資料，要翻譯成中文
- 每個部份，需要獨立”目錄”及”附件目錄”
- 如有些資料項目不適用（例如：飲片炮製），該項目不可刪除，要填上”不適用”

目錄格式				
資料項目	資料專案名稱	袋次	備註	頁碼
3.1	處方藥味及藥材資源評估	4		2
3.2	飲片炮製（不適用）	4		3
3.3	製備工藝	4		3
3.3.1	處方	4		3

附件目錄格式	
資料項目	資料名稱
附件 3.1	XXX
附件 3.2	XXX
附件 3.3	XXX

其他注意事項

- 註冊資料須由註冊代理提交
- 產品受理後，會發出檢驗通知單，提供3批成品連檢驗報告、相對應的陰性樣品，交予藥檢所進行質量標準的覆核（必要時，會要求廠家提供對照品及其檢驗報告書）
- 差不多審批完成，廠家要核對工藝質量標準（必須仔細審核，免生日後不必要麻煩）
- 不論是原料、輔料或藥包材，最好優先選用中國藥典/地方標準。如使用海外標準，會要求廠家進行比較及分析

其他注意事項

- 成功在國內註冊後，已批核的說明書、標籤內容及其產品設計，要在國內申請備案
- 成功在國內註冊後，要向香港衛生署申請“變更COP”
- 進口前，要在香港的工貿署申請廠牌（辦理CEPA）
- 藥品上市後，如有任何變更，要按變更管理要求進行，並須申報
- 藥品上市後，定期進行安全性報告（PSUR）（格式：參考藥監局列明要求）
- 藥品上市後，每年進行藥品年度報告（每年3月尾前，由代理上報資料）
- 首批通關，國家規定只能從北京、上海、廣州、重慶通關

相關法規資料

- 《中藥註冊分類及申報資料要求》的通告（2020年第68號）
- 《藥品說明書和標籤管理規定》（局令第24號）
- 《關於發佈中成藥通用名稱命名技術指導原則的通告》（2017年第188號）
- 《關於印發中藥、天然藥物處方藥說明書格式內容書寫要求及撰寫指導原則的通知》（2006年第283號）
- 《中藥、化學藥品及生物製品生產工藝、品質標準通用格式和撰寫指南》



謝謝

Q&A時間