

广东省已上市中药制剂备案变更常见问题分析与建议

邓雯姬, 许广宁 (广东省药品监督管理局审评认证中心, 广州 510080)

摘要 目的: 为我国已上市中药制剂备案变更提供指导与建议。方法: 通过整理2023年广东省已上市中药制剂备案变更的受理审评情况, 分析持有人申报变更存在的问题及其主要原因, 从变更的事前事中事后提出可行建议。结果与结论: 对213个已上市中药制剂备案变更品种进行梳理, 发现持有人在备案变更方面主要存在申报程序不合规、备案内容不标准、研究验证不充分的问题。建议持有人变更前合理确立变更事项、变更时科学开展研究验证、变更后持续关注风险管理, 提升中药制剂备案变更的能力。

关键词: 上市后; 备案变更; 中药制剂; 常见问题; 分析建议

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)04-0381-007

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.04.003

Analysis and Suggestion on Common Problems of Post-marketing Chinese Medicine Preparation for Record Changes in Guangdong Province

Deng Wenji, Xu Guangning (Center for Evaluation and Certification, Guangdong Medical Products Administration, Guangzhou 510080, China)

Abstract Objective: To provide guidance and suggestions for the record changes of post-marketing Chinese medicine preparation in China. **Methods:** By sorting out the acceptance and review of the record changes of post-marketing Chinese medicine preparation in Guangdong province in 2023, the problems and main reasons of the holder's declaration of the changes were analyzed, and feasible suggestions were put forward from the events before, during and after the change. **Results and Conclusion:** After sorting out the 213 varieties of post-marketing Chinese medicine preparation for record changes, it was found that the holders mainly had problems in record changes such as non-compliance of the declaration procedure, the non-standard filing content, and the non-sufficient of research verification. It is suggested that the holder should reasonably establish the changes before the change, conduct scientifically research verification during the change, continue to pay attention to risk management after the change, and improve the ability of Chinese medicine preparation record changes.

Keywords: post-marketing; record changes; Chinese medicine preparation; common problems; analytical suggestions

药品在其全生命周期中,常见的一个环节是药品变更。随着生产设备的优化、生产工艺的改进、质量要求的提高^[1],药品上市后变更是完善产品信息、提升产品质量、延续产品生命的重要方式。紧跟中医药大发展的潮流,国家陆续出台了与中药相关的利好政策,中药发展热潮也水涨船高。广东省在粤港澳大湾区建设的大背景下,更是大力推动本省的中医药发展,已上市中药变更备案数量呈逐年递增的趋势。本文梳理了2023年广东省已上市中药制剂备案变更品种的审评情况,结合广东省新颁布的对药品上市后的管理细则和我国中药制剂上市后变更的相关法规,分析已上市中药备案变更常见问题并提出建议,以期为药品上市许可持有人(以下简称持有人)在中药备案变更方面提供指导。

1 已上市中药制剂变更管理体系发展历程

我国中药变更管理较生物制品、化药起步较晚,中药变更技术要求过去长期处于空白阶段。直到2011年,颁布的《已上市中药变更研究技术指导原则(一)》^[2]首次明确了中药制剂在生产、质控、应用变更过程中的基本原则和验证工作。2017年基于中药制剂的特点与其生产工艺的特性,我国发布了《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》^[3],进一步完善中药制剂生产工艺变更的验证内容,明确在不同的工艺环节变更中具体的研究工作。

《药品管理法》(2019年版)和《药品注册管理办法》(2020年版)这两个法规在我国药品变更的发展过程中具有深刻的意义,在此之前我国药品变更的管理体系处于法律雏形阶段。其中《药品管理法》^[4]确立了药品变更分类管理制度,国家药品监督管理局负责重大变更,其余根据风险按要求备案或报告。而《药品注册管理办法》^[5]在药品变更的发生时间、变更级别、变更途径等方面进一步明确,充分贯彻了“放管服”改革要求^[6],在强化持有人的责任感的同时提升了持有人的灵活度。

为适应中药制剂的特点和变更规律,杜绝生搬硬套化药标准和原则,2021年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)发布了《已上市中药药理学变更研究技术指导原则(试行)》^[7],增加了变更注册标准的相关规定,在药

学方面完善了中药制剂变更的技术要求,富含中药特性的质量评价指标“出膏率、浸出物、指纹图谱”也列入了该指导原则质量对比研究工作中。2023年广东省结合本省药品上市后变更情况的规范管理工作,颁布了《广东省药品监督管理局药品上市后变更管理实施细则》^[8],在沟通交流、前置预审、现场核查和药品检验等程序上细化了具体要求。

一系列的法律法规及配套文件的陆续颁布与更新,对已上市中药制剂变更提出了更高的要求,中药制剂变更管理体系也在动态更新中不断完善。

2 广东省已上市中药制剂备案变更审评情况

广东省药品监督管理局审评认证中心积极服务企业,推动本省医药发展,根据2021-2023年数据统计显示,广东省受理已上市中药制剂备案变更品种数量呈逐年递增趋势。其中,2021年受理已上市中药制剂备案变更品种25个,2022年受理97个,2023年受理213个。2023年已上市中药制剂备案变更受理量是2022年的2.2倍。2021-2023年广东省受理已上市中药制剂备案品种统计详见图1。

对2023年广东省受理已上市中药制剂备案变更的213个品种进行整理和分类,各类变更受理情况如下:涉及变更生产工艺受理24个,涉及变更制剂处方中的辅料受理15个,涉及变更规格或包装规格受理7个,涉及变更注册标准受理2个,涉及变更包装材料和容器受理26个,涉及变更有效期或贮藏条件受理52个,涉及变更生产场地受理64个,变更说明书受理51个,涉及变更境外生产药品注册代理机构受理2个,其中上述变更情形有32个为关联变更。2023年广东省中药制剂备案各类变更受理情况详见图2。

值得注意的是,虽然中药制剂备案变更数量较化药少,但中药制剂基于处方药味繁多、成分尚不明确、生产工艺复杂等原因,在备案变更验证研究工作中需要考虑的因素更多,对研究验证的充分性和完整性要求更高。因此,中药制剂备案变更需企业补正资料的情形发生率较化药高。在受理的213个备案变更品种中,撤回或不通过的情形占比21.6%,需联系持有人补正资料的情形占比高达70.9%。

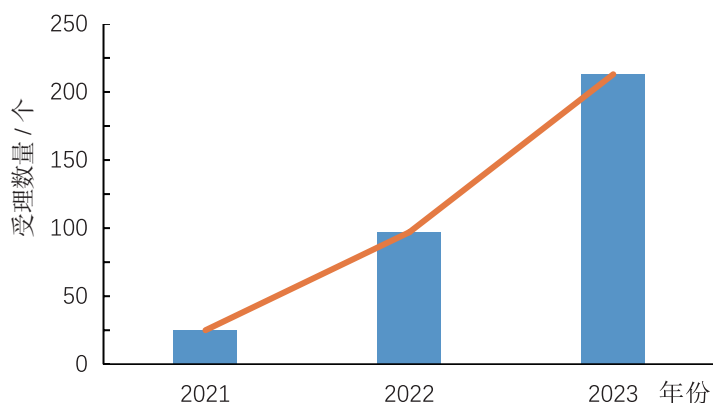


图1 2021-2023年广东省受理已上市中药制剂备案品种统计

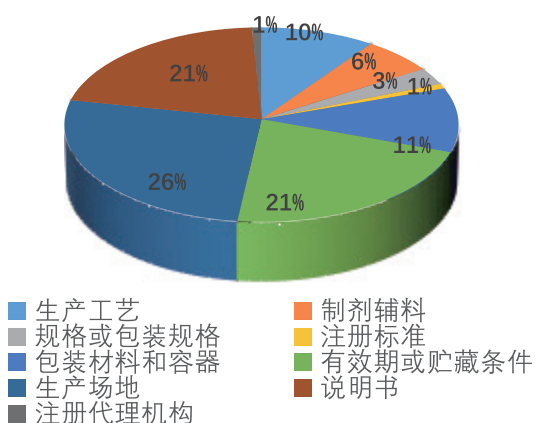


图2 2023年广东省中药制剂备案各类变更受理情况

3 广东省已上市中药制剂备案变更审评常见问题及原因分析

对2023年广东省受理已上市中药制剂备案变更213个品种的审评情况和补正资料进行了归类和分析, 中药制剂备案变更围绕合法性、规范性、科学性3个方面主要存在申报程序不合规、备案内容不标准、研究验证不充分的问题。

3.1 申报程序不合规

中药备案变更申报程序不合规常见的情形如下: (1) 变更管理类别确认有误: ①持有人自述, 为更好地适应糖尿病患者需求, 申报颗粒剂产品的辅料由含糖的“蔗糖”变更为无糖的“乳糖”, 依据《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》中“五、变更制剂处方中的辅料确定为中等变更的情形, 报省级药品监督管理局(以下简称省局)备案。”②持有人根据国家发布的最新药品标准中的执行标准和规格改变了, 申报规范规

格和说明书报省级药品监督管理部门备案, 实际并不需要向省局备案。(2) 变更申报资料不齐全:

①缺少基本批准证明材料, 例如持有人申报已上市长期未生产的品种备案变更, 自述该品种已恢复生产, 但未提供恢复生产备案证明材料; 持有人变更生产地址报省局备案, 新增委托企业生产, 但提供的药品生产许可证未载明该申报品种受托新增委托生产企业生产, 无法说明该申报品种取得药品生产许可证变更证明。②缺少基本研究验证资料, 例如持有人申报变更生产场地, 仅提供了新增委托企业GMP符合性检查通过证明, 未提供该申报品种生产工艺、生产设备相关情况、工艺参数对比及批生产记录等; 持有人申报变更辅料, 但未提供变更前辅料生产商家、登记号及登记状态等相关信息。

申报程序不合规的情况是持有人对中药制剂变更分类确认不理解和提交申报资料不清楚导致的, 根本原因在于持有人对中药制剂变更的相关法

规文件不熟悉,对申报品种变更评估不全面。例如上述情形申报颗粒剂产品的辅料由含糖的“蔗糖”变更为无糖的“乳糖”,持有人只从辅料角度评估产品的变更,并没有考虑从有糖变无糖辅料变更关联了产品规格的变化,根据《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》的相关规定,规格变化属重大变更,应报国家药审中心受理。药品变更相关法规文件更新换代速度快,企业若依然“重用轻管理”的用人方式,不及时对员工进行培训,药品变更申报就跟不上时代的要求。

3.2 备案内容不标准

中药备案变更备案内容不标准常见的情形如下:(1)备案公示内容陈述不清晰:①持有人申报新增生产场地,备案公示内容为“本品新增委托生产企业,地址为……”,经查实新增委托企业中药提取与前处理场地和制剂生产场地不为同一地址,故备案公示内容需明确两者地址。②持有人申报变更有效期,经查实申报品种有瓶装和袋装两种包装规格,持有人只提供了一种包装规格的稳定性研究资料,备案内容需明确何种包装规格申请延长有效期。(2)备案公示内容与实际变更情况不一致:持有人申报变更生产工艺,产品变更挥发油的处理方式,由喷入变更为 β -环糊精包合后加入。实际情况是挥发油包合前溶剂种类由水变更为乙醇,但持有人未说明变更的情况及原因,未评估及提供该变更的分类、分类依据及相关研究验证资料。(3)备案公示内容涉及无关信息:持有人申报变更生产场地,同时提出关联变更内包材清洗的干燥参数;增加内包材的供应商等。上述变更生产场地需向省局备案,但关联变更为微小变更,持有人可自行实施,记录在年度报告即可,无需向省局备案。(4)备案内容与变更原因相矛盾:持有人申报变更生产工艺,某中药片剂提取溶剂大幅度增加,由“3倍量”变更为“10倍量”,提取时间由“1小时”变更为“3小时”;申报变更原因为“生产工艺变更后可提高生产效率”。变更原因与备案内容相矛盾,无法支持备案内容。

备案内容不标准产生的原因主要有两方面。一方面是持有人对中药制剂变更情况考虑不周、评估不充分,在备案公示内容里没有写明具体的情况或把不属于省局备案的无关情况一并写上,这一类是企业申报负责人相关知识储备薄弱导致的。另一

方面是持有人刻意隐瞒其他变更,在申报某一类变更时试图将另一类的变更一起通过,但未说明具体情况也未开展相关研究验证工作,这一类是持有人思想不到位、态度不端正、行为不自觉导致的,并没有履行持有人对备案事项的主体责任。

3.3 研究验证不充分

中药备案变更研究验证不充分常见的情形如下:(1)研究验证不符合法规要求:①持有人申报中药颗粒剂型变更包装材料,稳定性试验研究缺少《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》中颗粒剂重点考察项目要求下的粒度考察,持有人也未说明原因。②持有人申报糖浆剂产品变更有效期,申报品种采用半透性包装材料,所提交的稳定性研究加速条件为 $40 \pm 2^\circ\text{C}$, $75\% \pm 5\% \text{RH}$ 、长期条件为 $25 \pm 2^\circ\text{C}$, $65\% \pm 5\% \text{RH}$,不符合《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》中规定的半透性包装材料的中药制剂应该在低湿条件下进行稳定性试验考察的要求。(2)研究验证不全面:①持有人申报变更生产地址,新生产地址涉及两条生产线,持有人只开展一条生产线的生产验证。②持有人申报变更有效期,根据执行标准开展了挥发油量测定,但未对其结果处于低限进行分析评估,且挥发油含量测定只取一份样品进行检验。③持有人申报延长有效期,国家药典委员会已颁布了申报品种最新的执行标准,较原来标准有所提高,例如增加了含量测定等检验项目,持有人开展药品变更研究工作中应考虑新增的检验项目,但持有人在申报过程中依旧按旧标准开展稳定性研究。(3)缺少补充说明材料:①持有人申报变更生产工艺,申报品种执行内控标准,持有人已比较内控标准不低于现执行标准,但未提供内控标准方法学验证的相关资料。②特殊情况下未说明对比参照的选择依据,例如长期未生产品种变更生产场地,选择市售产品作为质量对比的参照,但持有人未说明选择依据;具有多个委托生产企业的品种新增生产场地,本次申报选择了某一委托企业生产的产品作为变更前质量对比参照,但未说明此选择的理由。③涉及多种包装的品种申报变更生产场地,持有人只选择一种包装规格开展研究验证工作,但未说明选择原则及包装规格的代表性。

研究验证不充分的情况复杂多样,但深究分析,产生的原因如下:第一,药学研究基础知识不

扎实。一方面持有人开展药品变更验证试验时未结合相关指导原则设计试验方案,导致验证方案不合理;另一方面在开展药学研究时实验操作方法不符合药品常规检验的要求。第二,验证思维不宽广。持有人开展药品变更研究验证时未能全面分析变更要素,未将影响产品质量的变更要素纳入考察范围,研究验证范围狭窄或研究验证不连续,导致研究验证试验欠缺科学性。第三,不重视研究验证结果。持有人只是按验证方案开展了试验,但未关注和数据分析结果的异常情况,例如工艺验证方案的生产指标不符合操作规程要求、含量波动异常、变更前后数据对比差异明显等。

4 新形势下已上市中药制剂备案变更的建议与策略

4.1 变更前合理确立变更事项

作为药品第一责任人,持有人对已上市中药制剂的备案事项负主体责任。首先,在对拟变更产品的立项时,持有人应围绕产品的安全、剂型的风险、变更的合理等方面全方位评估分析,确保变更是必要的、合理的。例如某处方药丸剂产品原内包材为药用塑料瓶,持有人基于患者用药方便的需求,拟增加用复合膜袋包装。经分析,持有人提出的变更是合理的。但需要注意的是,本品变更前瓶装用量描述为“一次48~72丸”,变更后每袋装60丸,本品患者服用量从变更前的多剂量确定为变更后的单剂量,那么关于确定变更后每袋装为固定数值的依据,持有人应提供充分的说明。

其次,变更立项备案内容需清晰明确,关键要全面分析变更要素。变更内容是后续开展研究验证的基础,持有人在确定变更内容时可参考如下思路:第一,从拟申报变更产品需要解决的实际问题出发,明确产品现存在什么困难、需要解决的问题及可行的方法措施。第二,全面查找因采取可行措施引起产品变更的要素。从产品的处方组成、生产工艺、附属特性(规格、有效期、内包材等)全方位查找是否发生变更,并分析是否存在其他关联变更,列清、列全变更清单。第三,划清变更内容界限,分类申报管理。遵循已上市中药变更指导原则,基于产品的特性和变更的风险程度综合评估和分类变更清单的情形,按等级分途径申报:微小变更纳入年度报告、中等变更报省局备案、重大变更需由国家药审中心审批。在实际评估中,针对变更

类别拿不准、等级界限划不清的情形,可先按变更要求较高的类别等级开展相应研究验证工作,再结合研究验证结果进行综合判定。

4.2 变更时科学开展研究验证

变更的研究验证是指持有人在充分评估产品变更风险的基础上,根据验证方案开展的相应的研究试验,其核心是确保变更的可控性,证明变更要素不会对产品的质量产生不良影响^[9]。

验证方案是基于产品的风险设计的,目的是探索自变量变更要素是否对因变量产品质量特性产生负面影响。验证试验项目可根据产品和变更要素的特性视实际情况具体确定,围绕支持变更的可行、证明变更的可控、确保变更的安全3个方面分为验证目的、验证要素、验证试验。在设计验证方案时需要注意的是:①验证目的的关联性。验证目的要紧扣变更的可控,一般是指变更要素对产品质量产生影响较小,这里的产品质量不单指产品的成品质量,还应包括产品的中间品质量。例如持有人申报变更生产工艺时,只是附上成品质量验证结果数据,但生产工艺的改变直接关联的是产品中间体提取物的质量属性,因此企业也需要证明变更要素不会对产品中间体的质量产生负面影响。②验证要素的全面性。一方面要充分证明变更要素的必要性。例如持有人基于改善儿童口感,拟增加两种矫味剂辅料。验证方案对矫味剂种类进行了筛选,但筛选试验均为矫味剂联合使用。在药品中,辅料一般是遵循不添加、少添加的原则。持有人应该提供矫味剂联合使用的必要性,例如单个矫味剂试验无法改善口感等相关验证;另一方面要确保考察指标的认可性。考察指标是评价产品质量的重要内容,考察指标的选择应被当前业界所认可,一般为拟申报产品执行标准的检验项目。持有人应关注是否有更新的质控标准,并结合相关指导原则中不同剂型的重点考察项目确定考察指标。此外,持有人应结合变更要素和产品特性综合考虑,增设相应的工艺参数考察指标,例如变更提取工艺需关注含量转移率、变更生产场地需关注出膏率、变更辅料含化药成分需关注溶出度等。③验证试验的科学性。科学性一方面要求试验的条件应满足相关的规定,例如稳定性研究中温湿度的选择;另一方面要求验证的检测手段和试验方法应是先进的,如果现行质控标准是早期批复,要求较低,未能全面评估变更对产

品质影响,持有人应开展标准提高研究工作,选择合适的评价指标和先进的检测方法,并提供相应的方法学验证资料。此外,还应注重变更的关联^[10]。对于关联变更要素的验证,可在单因素考察确定具体参数时,再开展多因素考察试验筛选最优参数。申报品种如果含化药成分,还应结合《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则》设计相应的验证方案。

开展研究是执行方案完成验证的重要途径。持有人需注意:第一,关注变更验证研究的合法性。例如企业申报某产品变更生产场地,提交了相应的研究验证资料,但经查实新增生产场地未通过药品GMP符合性检查,那么企业在新增生产场地开展研究验证的数据也是不被认可的。第二,夯实技术人员药品检验的基础知识。在持有人提交的验证资料中,常出现薄层图谱对照斑点拖尾严重、液相色谱色峰理论塔板数不满足标准要求、指纹特征图谱参照物选择不准确的现象。《中华人民共和国药典》四部和《中国药品检验标准操作规范》对常规的药品检验方法都有详细的操作说明,技术人员应熟读并掌握,规范试验操作,在合理的范围内调整试验方法参数,确保验证数据的准确性。第三,充分考虑研究样品的代表性、研究的延续性,特别对于多种规格的产品,允许合理的缺项,但需提供充分的说明。

4.3 变更后持续关注风险管理

已上市中药制剂变更是基于风险划分变更等级,也是基于风险开展研究验证试验。但风险管理并不是变更备案通过后就结束了,持有人应建立完善的药品上市后变更风险控制体系,在药品的全生命周期中积极承担主体责任^[11-12]。

重视变更时的稳定性试验研究工作。基于变更开展的稳定性考察是短期评价变更后产品质量是否存在风险的快速方法。持有人在开展变更的稳定性研究试验时,一方面要注意考察项目的选择,在产品的剂型和质量特性方面要具有代表性;另一方面要注意考察时间点的选择。很多企业为了尽快上市只开展了一个或两个时间点的稳定性试验就提交申报,这就存在以下问题:一个时间点无法看出产品质量的稳定性,两个时间点无法看出产品质量的变化趋势,都不能充分评价变更后产品质量的稳定。一般要求企业提供至少3个时间点的变更后稳

定性试验数据,并分析各项考察指标的变化趋势。

重视变更后的长期监测及后续回顾工作。其一,变更备案通过后持有人应履行承诺,继续开展后续的稳定性试验研究,确保变更在产品的有效期范围内未产生不良影响,达到预期的效果。其二,持有人应积极收集和评估变更后产品的监测数据,例如生产偏差、持续稳定性结果、不良事件发生率、投诉处理等^[13]。若发现由产品质量引起相关问题,应及时开展调查研究,并确认是否与变更要素有关。其三,持有人应定期开展产品的阶段性回顾,特别关注变更后产品的质量,若发现潜在风险,应及时采取相应的纠正和预防措施,加强对产品的风险管理。

5 结语

随着技术的更新、认知的进步,中药制剂获批上市后在动态中完善产品的特性是必然的趋势^[14-15]。已上市中药制剂的变更是绝对的,变更的情形五花八门,持有人应在动态管理中把握“变”与“不变”。“变”就是主动作为:鼓励技术设备革新、紧随法律法规更新、推动管理制度创新;“不变”就是坚守初心:不触持有人主体责任的底线、不碰老百姓用药安全的防线、不越违反法律和规章的红线。持有人要从“懂变更”转向“会变更”,进而迈上“能变更”的台阶,不断完善变更“事前事中事后”的管理体系,以新时代的新姿态、新举措、新能力应对新挑战。

参考文献:

- [1] 赵巍, 阳长明, 周思源, 等. 浅谈已上市中药工艺变更研究管理及技术要求[J]. 中国食品药品监管, 2021(9): 100-105.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 关于印发已上市中药变更研究指导原则(一)的通知[EB/OL]. (2011-11-16) [2024-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20111116120001954.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 关于发布已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则的通告[EB/OL]. (2017-08-24) [2024-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20170911171501800.html>.
- [4] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-27) [2024-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685>.

- html.
- [5] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020-01-22) [2024-02-01]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html.
- [6] 国家药品监督管理局. 《药品注册管理办法》政策解读[EB/OL]. (2020-03-31) [2024-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhcjd/zhcjdyp/20200331144901137.html>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)的通告[EB/OL]. (2021-04-02) [2024-02-01]. <https://www.cde.org.cn/zdlyz/domesticinfopage?zdlyzIdCODE=4a660e62fb19037bc5d932c3d0315097>.
- [8] 广东省药品监督管理局. 关于印发《广东省药品监督管理局药品上市后变更管理实施细则》的通知[EB/OL]. (2023-05-15) [2024-02-01]. http://mpa.gd.gov.cn/zwgk/jgsz/ypscqjgc/gzwj/content/post_4180936.html.
- [9] 杨建红. 已上市化学药品药学变更研究的基本技术考虑[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(19): 2240-2255.
- [10] 李帅, 梅妮, 陈桂良. 药品全生命周期中变更的若干特性及变更管理[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(2): 165-171.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定》的公告(2022年第126号)[EB/OL]. (2022-12-29) [2024-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20221229195805180.html>.
- [12] 张保, 梅高璇, 陆骁骏. 新形势下药品上市许可持有人在药品变更管理中的主体责任[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(5): 422-426.
- [13] 吴仁德, 谢春菲, 金狮, 等. 对药品上市许可持有人进行药品上市后变更的管理[J]. 药品评价, 2022(19): 641-644.
- [14] 陈一飞, 金德庄. 我国近年药品审评审批政策文件分析[J]. 世界中医药, 2020, 15(2): 286-295.
- [15] 张雅娟, 陈慧, 杨悦. 面向未来的中国药物警戒制度实施的思考[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(22): 2017-2023.

(收稿日期 2024年2月4日 编辑 李亚微)