

山东省中药配方颗粒变更上市备案现状及建议

卢雪明, 杨迎迎, 王春芳, 赵兰婷, 马玲玲, 尹宁宁*, 武海军* (山东省食品药品审评查验中心, 济南 250014)

摘要 目的: 以山东省为例, 对中药配方颗粒变更上市备案情况进行研究, 为变更的规范开展和科学监管提供参考。方法: 分析国家及山东省变更上市备案相关法规和实际情况, 汇总变更存在的问题, 并对变更上市备案资料要求等提出合理化建议。结果与结论: 中药配方颗粒产业经过30年的发展, 取得了较好成绩, 也遇到了新的问题。本文结合中药配方颗粒变更法规和山东省备案工作实践, 对变更企业名称、质量标准、包装材料、辅料/包装材料生产商、生产工艺方面存在的问题进行汇总分析。为确保中药配方颗粒的变更质量, 建议监管方加强政策引领和技术指导, 企业发挥主体责任、科学评估变更的必要性和合理性, 多举措保障中药配方颗粒产业高质量发展, 为中药科学监管提供参考。

关键词: 中药配方颗粒; 高质量发展; 变更上市备案; 中药科学监管

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)07-0757-006

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.07.005

Present Situation and Suggestions on the Chang after Listing for Record of Traditional Chinese Medicine Formula Granules in Shandong Province

Lu Xueming, Yang Yingying, Wang Chunfang, Zhao Lanting, Ma Lingling, Yin Ningning*, Wu Haijun* (Shandong Center for Food and Drug Evaluation & Inspection, Jinan 250014, China)

Abstract Objective: To study the present situation of chang after listing for record of traditional Chinese medicine formula granules (TCMFGs) by taking Shandong province as an example, so as to provide reference for the standardization and scientific regulation of the change. **Methods:** The relevant laws and regulations and the actual situation of the State and Shandong province on change after listing for record were analyzed, the problems existing in the changes were summarized, and reasonable suggestions on the requirements for chang after listing for record data were puts forward. **Results and Conclusion:** After 30 years' development, the industry of TCMFGs made good achievements and encountered new problems. Based on the laws and regulations of change in TCMFGs and the record work practice of Shandong province, this article summarized and analyzed the problems existing in the change of enterprise name, quality standard, packaging materials, excipients/packaging materials manufacturers and production process. In order to ensure the quality of the change of TCMFGs, it is suggested that the supervisor should strengthen the policy guidance and technical guidance, and the enterprises should play the main responsibility and scientifically evaluate the necessity and rationality of the change, many measures should be taken to ensure the high-quality development of TCMFGs and provide reference for the

作者简介: 卢雪明 E-mail: 287196657@qq.com

通信作者: 尹宁宁 E-mail: 1059838563@qq.com

武海军 E-mail: 121956519@qq.com

scientific regulation of Chinese medicine.

Keywords: traditional Chinese medicine formula granules; high-quality development; change after listing for record; scientific regulation of traditional Chinese medicine

中药配方颗粒（以下简称配方颗粒）是由单味中药饮片经水提、分离、浓缩、干燥、制粒而成的颗粒，在中医药理论指导下，按照中医临床处方调配后，供患者冲服使用。配方颗粒的质量监管纳入中药饮片管理范畴^[1]。配方颗粒属于利用现代科学技术制备的新型中药饮片，生产过程自动化程度高，其高质量发展既能推动中药生产的工业化、规范化、现代化，也可以满足特殊群体（如外地患者、出差人群、不熟悉煎药方法人群等）的服用需求。配方颗粒备案工作已开展两年有余，全国已备案两万余个品种^[2]，为人民提供了更多用药选择。随着时间推移和新技术、新设备等的应用，已备案配方颗粒有了变更需求，但现有法规文件主要提出了上市备案的要求，对变更上市备案的要求还不够细致，导致企业不知道如何规范开展变更相关研究验证及备案工作，限制了配方颗粒的高质高效变更。

山东省作为医药大省，积极按照国家部署开展配方颗粒备案工作，现已完成4家企业1000余个品种的上市备案工作。2023年11月，全国首个省际联盟配方颗粒集中带量采购工作落下帷幕，山东省4家企业均中选^[3]。业内专家对配方颗粒的政策、研发、备案、生产、流通、使用等环节进行了较多研究^[4-9]，但是尚无专家对配方颗粒产业面临的新问题（变更上市备案）进行研究。为提高变更上市备案质量，本文基于实践经验，对配方颗粒相关法规、标准、变更指导原则和山东省面临的变更相关问题等进行研究汇总，提出意见建议，供业界参考。

1 配方颗粒发展历程及山东省备案情况

1993年，国家科委和国家中医药管理局将配方颗粒列入“星火计划”。1994年3月，国家中医

药管理局批准广东一方和天江药业为“全国中药饮片剂型改革试点单位”。此后陆续批准6家企业试点生产配方颗粒。2015年12月，原国家食品药品监督管理总局印发《中药配方颗粒管理办法（征求意见稿）》^[10]，拟对配方颗粒的试点生产限制性放开。2016年2月，国务院印发《中医药发展战略规划纲要（2016-2030年）》^[11]，明确将配方颗粒纳入国家中医药发展战略规划之中，配方颗粒成为研发热点。2017年，《“十三五”中医药科技创新专项规划》^[12]提出系统研究100种配方颗粒的提取工艺并建立质量标准。2021年2月，国家药监局、中医药局、卫健委、医保局联合印发《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》（2021年第22号）^[1]，规定自2021年11月1日起结束配方颗粒试点工作。2021年10月，国家药监局发布《关于中药配方颗粒备案工作有关事项的通知》（药监综药注〔2021〕94号）^[13]，规定自2021年11月1日起，配方颗粒品种实施备案管理。

山东省抓住配方颗粒发展机遇，持续完善监管体系，不断提高配方颗粒发展质量。目前，由于产业发展、备案品种增多、地方标准升级为国家标准、产能扩大等诸多因素的影响，配方颗粒变更上市备案的需求日益增多，例如变更直接接触药品的包装材料（以下简称包材）、生产工艺、辅料、生产企业地址或名称等。引导行业科学评估变更的必要性和合理性、保障配方颗粒产业高质量发展、加强科学监管成为亟需解决的课题。

2 配方颗粒相关政策法规

2.1 国家和省级配方颗粒法规

配方颗粒结束试点以来，国家药监局和省药监局陆续发布了一系列文件，详见表1。

表1 配方颗粒相关法规

序号	法规名称	发布日期
1	国家药监局 国家中医药局 国家卫生健康委 国家医保局 关于结束中药配方颗粒试点工作的公告 (2021年第22号)	2021-02-10
2	国家药监局关于发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的通告 (2021年第16号) ^[14]	2021-02-10
3	国家药监局综合司关于中药配方颗粒备案工作有关事项的通知 (药监综药注〔2021〕94号)	2021-10-29
4	国家药监局关于启用中药配方颗粒备案模块的公告 (2021年第130号) ^[15]	2021-10-29
5	山东省药品监督管理局关于印发山东省中药配方颗粒生产质量管理指南(试行)的通知(鲁药监规〔2021〕8号) ^[16]	2021-08-12
6	山东省药品监督管理局 山东省卫生健康委员会 山东省医疗保障局关于印发山东省中药配方颗粒管理细则的通知 ^[17] (鲁药监规〔2021〕9号)	2021-10-28
7	山东省药品监督管理局关于印发《山东省中药配方颗粒生产质量管理指南》的通知(鲁药监规〔2023〕3号) ^[18]	2023-09-28

为保障结束试点后, 配方颗粒能够顺利备案、产业有序发展, 国家药监局和省药监局均在实施日期前出台一系列文件, 这些文件涵盖注册管理、生产管理等, 为配方颗粒备案工作的开展奠定了坚实的法规政策基础。

2.2 配方颗粒变更相关法规及要求

目前, 配方颗粒的管理遵循备案信息不得随意变更的原则^[13]。同时, 对于必需发生的变更, 按照备案管理。配方颗粒变更上市备案, 基于风险, 实行分级分类管理。主要分为以下3种情形: 一是不能变更的情形。例如药材名称、基原不能变更。二是需要省级药品监督管理部门审查的变更。例如涉及生产工艺(含辅料)、质量标准、包材、生产地址等影响配方颗粒质量的信息拟发生变更的, 需在完成相关的研究验证工作后, 报配方颗粒生产企业所在地的省药监局备案, 省级药品监督管理部门审查通过后, 配方颗粒的备案号自动更新。三是自行更新的变更。前两种情形之外的其他信息拟发生变更的, 可通过配方颗粒变更备案模块自行更新相应备案信息, 系统自动提示“更新成功”(不涉及备案号变更)。

对于配方颗粒变更的相关技术要求, 山东省药监局进行了细化^[18], 要求配方颗粒生产企业的工艺、生产场地、生产设施设备发生变更时, 要经过系统全面的风险评估, 根据评估结果进行相关

研究或验证, 具体参照国家药监局药审中心发布的《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》^[19]执行。另外, 配方颗粒生产企业应建立年度报告制度, 年报内容应包括变更情况等^[18]。

3 配方颗粒标准发布及修订情况

根据相关法规和文件规定^[14], 国家药监局和省药监局组织研究、发布配方颗粒质量标准。截至2024年1月, 国家药监局共发布实施6批配方颗粒标准(以下简称国家标准), 6批发布的品种数分别为160、36、4、48、25(17个新品种和8个品种修订件)、31个, 实际共发布296个品种; 山东省药监局共发布实施9批配方颗粒标准(以下简称地方标准), 9批发布的品种数分别为80、79、57、22、23、21、28、27、29个, 共366个品种。

4 配方颗粒变更情况及备案资料要求

截至2024年1月, 山东省已完成配方颗粒变更上市备案400余件, 主要为变更企业名称403件、变更质量标准10件、变更包材供应商2件等。由于辖区内1家配方颗粒生产企业涉及企业内部分立, 更换企业名称, 原已备案的配方颗粒均需进行变更, 所以该变更事项占比最大。此外, 2023年8月, 国家药监局药典委员会发布了8个国家标准修订品种^[20], 山东省配方颗粒生产企业依据修订后的标准, 进行质量标准变更上市备案。上述两种情形导致的变更企业名称、变更质量标准事项较多, 变

更生产工艺、包材、辅料生产商等事项较少。

国家药品监管部门采取智能化监管,在相应的审评审批网办系统设置筛分功能,对于可能影响配方颗粒质量的变更类别,系统将相关变更备案分配给省药监局,需要省药监局对申报资料进行技术审查,通过后予以发布。本文基于当前变更实际,根据相关法规要求,结合变更事项技术资料中的常见问题,对备案资料要求进行细化阐述,为配方颗粒变更的研发和申报提供参考。

4.1 变更企业名称

一旦企业名称发生变更,几百个已备案配方颗粒均要进行变更上市备案,企业和药品监管部门的工作量均较大。若变更配方颗粒生产企业名称,应提供变更后的营业执照、药品生产许可证(含中药配方颗粒生产范围)、变更情况说明(仅名称发生文字性变更、生产地址等影响配方颗粒质量的因素未变更)等材料。若企业发生分立,还应提供配方颗粒产权归属情况说明(加盖变更前后企业名称公章)等。若生产地址等影响配方颗粒质量的因素发生变更,还应科学评估并完成相关研究验证工作。

4.2 变更质量标准

配方颗粒应当按照备案的生产工艺进行生产,并符合国家标准要求。对于国家标准没有规定的品种,则应当执行地方标准。在进行变更备案时,不同企业的备案资料各有不同,有的企业未提供支持性研究验证资料。建议企业注意以下问题:一是备案相关内容的填写须规范。例如备案表【变更内容】项应简洁明了,建议填写“××配方颗粒执行标准由××变更为××”;【变更事由】项应相对具体,建议填写“根据××颁布件,××配方颗粒执行标准由××变更为××,具体为××变更为××”。二是应提供充分的备案资料,以证明变更的必要性和合理性。例如变更说明(说明具体变更情况、研究内容)、变更前后的质量标准对比情况、变更后的相应研究验证资料(例如3批产品检验报告、内控标准等)等。三是对于原执行标准为地方标准的已备案品种,若该品种的国家标准发布,则生产企业应按照国家标准进行评估,开展必要的研究验证工作,重新进行上市备案。四是若已备案品种的国家标准/地方标准发生修订,企业应进行相应评估,必要时进行变更上市备案。

4.3 变更包材

在增加包装规格的过程中,通常会涉及新的包材种类,需要注意以下问题:一是进行必要的研究验证工作。若新增包材未经过验证,企业应使用新增包材完成连续3批产品的工艺验证,并提供相关研究验证资料。二是新增包材的合规性。需要提供新增包材的合法证明(若包材需要登记,应提供登记号,且其登记状态应为“A”)、执行标准、生产企业资质、购销合同、供应商审计报告、质量评估报告等证明性材料。

4.4 变更辅料/包材生产商

由于市场需求、产能等原因,已备案的辅料/包材生产商可能无法满足配方颗粒生产需要,部分已上市备案品种需要变更辅料/包材生产商。部分企业认为辅料/包材的种类没有变化,仅增加新的供应商,不影响配方颗粒质量,也就不需要进行备案。对于此种变更情况,一是建议企业参考本文“4.3变更包材”项下的要求提供相关资料。二是变更所涉及的生产工序均需生产工艺验证。对于采取提取工艺和制剂工艺分段进行验证的形式,可以接受。如果拟发生变更的品种有多种包装规格,则均应进行工艺验证^[15]。辅料一般用于浸膏干燥和制剂成型工序,若发生变更的辅料仅在制剂成型过程使用,可以仅进行制剂工艺的验证。

4.5 变更生产工艺

由于设备更换等原因,部分已上市备案品种需要变更生产工艺。工艺变更对配方颗粒质量的影响较大,对于此种情况,需要注意以下问题:一是变更后工艺仍要符合国家标准/地方标准要求。二是应说明变更的原因、具体情况、必要性、合理性,提供变更前后工艺对比、质量对比、研究验证、自检报告、稳定性研究方案/报告等资料。三是需要关注工艺变更对成品收率、质量(例如含量、特征图谱等)等的影响。

5 讨论与建议

5.1 加快国标/省标制修订进度

国家级和省级标准起草单位和颁布单位应积极担当作为,确保既有足够数量的品种满足临床组方需要,也要根据实际情况(例如水溶性成分转移、挥发油量值传递、指标成分限度、特征图谱、溶化性、农药残留、重金属、微生物等)及时修订标准,保障标准的可及性、科学性和可行性。

5.2 优化同类变更的备案资料要求和备案流程

根据变更上市备案相关法规和细化要求,较多变更情形需要省药监局进行审查,且需要逐个品种进行变更。对于生产企业名称变更、生产地址名称变更等情况,已备案品种均需发生相应变更,有时可能涉及几百个品种的变更,建议选择代表性品种,一次性完成相应的变更;或者进一步优化网办系统,以使此类变更更加规范、便捷。

5.3 多举措帮扶企业高质量发展

一是积极调查研究,汇总配方颗粒变更上市备案相关问题,助力政策法规的制修订及细化实施。二是加大法规和备案要求宣贯力度,帮助企业做好变更相关研究验证及备案工作。三是加强检查力度,确保企业及时规范地完成变更。

5.4 充分发挥企业主体责任

生产企业是确保配方颗粒质量的主体,应从科学和风险角度评估变更的合理性、必要性。建议生产企业关注国家标准/地方标准(例如国家中药饮片炮制规范、配方颗粒标准修订等)实施情况,深入研究具体品种,认真研读相关法规文件,按要求做好研究验证工作,并提供规范完整的备案资料及年度报告。

6 结语

科学、规范、高效地完成配方颗粒的上市后变更,是药监部门和企业面临的共同挑战,是中药监管科学研究的重要课题。配方颗粒作为一种新兴产业模式,其诞生和成长需要多方通力协作,各级药监部门和企业需要各负其责,在法律法规和科学认知基础上,科学评估和研究已上市配方颗粒的变更事宜,确保人民用药安全有效。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局,国家中医药管理局,中华人民共和国国家卫生健康委员会,国家医疗保障局. 关于结束中药配方颗粒试点工作的公告(2021年第22号)[EB/OL]. (2021-02-10)[2024-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210210145856159.html>.
- [2] 国家药品监督管理局. 中药配方颗粒备案信息公示[EB/OL]. [2024-03-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-result.html>.
- [3] 山东省公共资源交易中心. 关于公布省际联盟中药配方

颗粒集中带量采购中选结果的通知[EB/OL]. (2023-11-13)[2024-01-24]. http://ggzyjyzx.shandong.gov.cn/art/2023/11/13/art_241123_10431900.html.

- [4] 侯瑾,张平,孙明伟,等. 山东省中药配方颗粒备案审查现状及问题思考[J]. 药学研究, 2022, 41(10): 697-700.
- [5] 庄辉,王德才,梁海岩,等. 中药配方颗粒监管存在的问题与对策[J]. 中国药事, 2023, 37(7): 757-763.
- [6] 钱利武,王贺,赵云,等. 安徽省中药配方颗粒上市前备案申报资料常见问题分析及建议[J]. 中国药事, 2022, 36(12): 1358-1362.
- [7] 邓继敏,陶冶,袁杰,等. 基于2022年专项抽检工作探讨中药配方颗粒的质量控制[J]. 中国药事, 2023, 37(11): 1290-1295.
- [8] 王涛,刘书琪,黎耀宏,等. 中药配方颗粒发展现状及企业生存策略探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 166-173.
- [9] 鲁萍,邓勇. 中药配方颗粒行业试点20年政策梳理与优化建议[J]. 中草药, 2022, 53(4): 1277-1284.
- [10] 国家药品监督管理局. 关于征求《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》意见的公告(2015年第283号)[EB/OL]. (2015-12-24)[2024-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20151224120001105.html>.
- [11] 中华人民共和国国务院. 关于印发中医药发展战略规划纲要(2016-2030年)的通知(国发〔2016〕15号)[EB/OL]. (2016-02-26)[2024-01-24]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2016-02/26/content_5046678.html.
- [12] 中华人民共和国科学技术部,国家中医药管理局. 关于印发《“十三五”中医药科技创新专项规划》的通知(国科发社〔2017〕146号)[EB/OL]. (2017-06-12)[2024-01-24]. https://www.most.gov.cn/tztg/201706/t20170612_133478.html.
- [13] 国家药品监督管理局综合司. 关于中药配方颗粒备案工作有关事项的通知(药监综药注〔2021〕94号)[EB/OL]. (2021-10-29)[2024-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20211029204631158.html>.
- [14] 国家药品监督管理局. 关于发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的通告(2021年第16号)[EB/OL]. (2021-02-10)[2024-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20210210145453181.html>.

- [15] 国家药品监督管理局. 关于启用中药配方颗粒备案模块的公告(2021年第130号)[EB/OL]. (2021-10-29)[2024-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20211029192214117.html>.
- [16] 山东省药品监督管理局. 关于印发山东省中药配方颗粒生产质量管理指南(试行)的通知(鲁药监规〔2021〕8号)[EB/OL]. (2021-08-05)[2024-01-24]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2021/8/5/art_292080_18841.html.
- [17] 山东省药品监督管理局, 山东省卫生健康委员会, 山东省医疗保障局. 关于印发山东省中药配方颗粒管理细则的通知(鲁药监规〔2021〕9号)[EB/OL]. (2021-10-29)[2024-01-24]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2021/10/29/art_292080_15500.html.
- [18] 山东省药品监督管理局. 关于印发《山东省中药配方颗粒生产质量管理指南》的通知(鲁药监规〔2023〕3号)[EB/OL]. (2023-09-29)[2024-01-24]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2023/9/29/art_292080_59922.html.
- [19] 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(2021年第26号)[EB/OL]. (2021-04-02)[2024-01-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1>.
- [20] 国家药品监督管理局药典委员会. 关于转发第五批25个中药配方颗粒国家药品标准的通知(2021年第26号)[EB/OL]. (2023-08-15)[2024-03-16]. <https://www.chp.org.cn/index.html#/newsDetail?id=aae613bc-ff26-4a0d-90ed-876524801de3>.

(收稿日期 2024年2月8日 编辑 郑丽娥)