

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

钱利武¹, 王贺^{1*}, 赵云², 胡海侠³ (1. 安徽省药品审评查验中心, 合肥 230051; 2. 阜阳市食品药品检验检测中心, 阜阳 236069; 3. 淮南市食品药品检验中心, 淮南 232007)

摘要 目的: 研究安徽省中药配方颗粒上市前备案资料审查中发现的常见问题, 为中药配方颗粒生产企业提升备案资料质量和加强生产质量管理提供参考。方法: 以中药配方颗粒生产企业通过国家药品监督管理局药品业务应用系统提交的上市前备案资料为研究对象, 采用汇总归纳的方法对备案资料中发现的常见问题进行分析总结。结果: 中药配方颗粒生产企业的上市前备案资料在完整性、生产资质、物料的执行标准、生产工艺、检验、药材基原、药用部位等方面还存在不足和问题。结论: 生产企业应深入学习中药配方颗粒监管法规, 准确把握上市前备案资料要求, 切实履行中药配方颗粒生产和质量保证的主体责任, 确保备案资料的真实、完整和可追溯。

关键词: 中药配方颗粒; 上市前备案; 申报资料; 问题; 建议

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)12-1358-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.12.004

On Common Problems of Pre-listing Filing and Application Materials of Traditional Chinese Medicine Formula Granules in Anhui Province

Qian Liwu¹, Wang He^{1*}, Zhao Yun², Hu Haixia³ (1. Anhui Center for Drug Evaluation & Inspection, Hefei 230051, China; 2. Fuyang Institutes for Food and Drug Control, Fuyang 236069, China; 3. Huainan Municipal Food and Drug Inspection Center, Huainan 232007, China)

Abstract Objective: To study the common problems found during the inspection of the pre-listing filing materials of traditional Chinese medicine formula granules in Anhui Province, so as to provide references for the manufacturing enterprises of traditional Chinese medicine formula granules, to improve the quality of the filing materials and strengthen the production quality management. **Methods:** Taking the pre-listing filing materials submitted by Chinese medicine formula granules manufacturing enterprises through the pharmaceutical business application system of National Medical Products Administration as the research object, the common problems found in the filing materials were analyzed and summarized by the method of summarization. **Results:** Some shortcomings and problems were found in the pre-listing filing materials of Chinese medicine granule manufacturing enterprises in terms of completeness, production qualification, implementation standards of materials, production technology, inspection, medicinal materials origin and medicinal parts. **Conclusion:** Manufacturing enterprises should thoroughly study the regulatory laws and regulations of traditional Chinese

medicine formula granules, accurately grasp the requirements of filing materials before listing, earnestly fulfill the main responsibility of production and quality assurance of traditional Chinese medicine formula granules, and ensure the authenticity, completeness and traceability of filing materials.

Keywords: traditional Chinese medicine formula granules; pre-listing filing; application material; problems; suggestions

中药配方颗粒是以符合炮制规范的中药饮片为原料,以水为媒介经提取、分离、浓缩、干燥、制粒而成的单味颗粒,又被称为免煎中药、科学中药,是中药饮片剂型改革的产物,也是中药现代化的重要尝试^[1-4]。自2001年起,原国家药品监督管理局陆续批准了江阴天江、广东一方等6家企业为中药配方颗粒试点企业;2015年,原国家食品药品监督管理总局下发了《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》^[5],拟放开对中药配方颗粒试点生产的限制,全国多个省份以试点为名义批准了各省的中药配方颗粒试点企业,国家级试点企业与省级试点企业合计近70家,投入临床使用的中药配方颗粒品种约700种,中药配方颗粒在医疗机构得到了广泛的使用^[6-7]。2021年2月10日,国家药品监督管理局(以下简称“国家药监局”)、国家中医药管理局、国家卫生健康委员会、国家医疗保障局共同发布了《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》^[8](以下简称《公告》),于2021年11月

1日起施行,意味着20余年的中药配方颗粒试点工作正式结束^[9]。《公告》规定,中药配方颗粒生产企业应取得药品生产许可证,并同时具有中药饮片和颗粒剂生产范围,中药配方颗粒品种实施备案管理,产品需向省级药品监管部门备案后方可上市。为落实《公告》的要求,国家药监局基于药品业务应用系统开发了中药配方颗粒备案模块,中药配方颗粒生产企业通过该模块进行备案,并获取备案号;省级药品监管部门应在备案公布后30日内完成对备案品种的审查。本文通过介绍目前中药配方颗粒的备案公示总体情况,分析总结中药配方颗粒备案资料审查中的常见问题及其原因,提出相应的解决措施,为中药配方颗粒生产企业提升备案资料质量、加强生产质量管理提供参考。

1 总体备案情况

截至2022年5月上旬,通过国家药监局网站查询,23个省、自治区及直辖市的57家企业共备案公示约7100个品种。备案具体情况如图1所示。

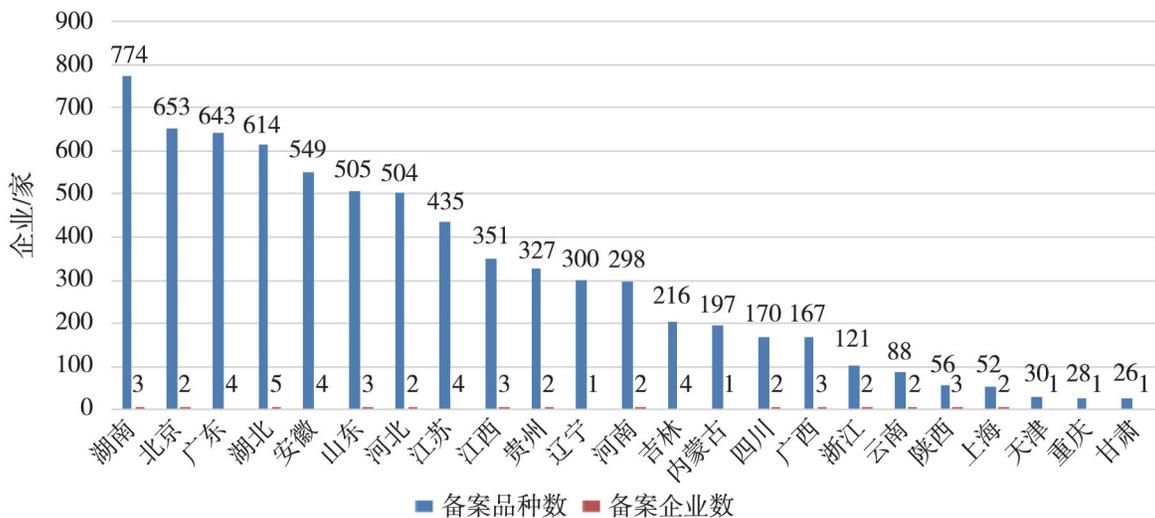


图1 各省备案品种数及备案企业数

1.1 各省备案情况

1) 备案品种数: 备案公示数据显示, 各省中药配方颗粒生产企业备案的品种数量差别较大, 其中以湖南省备案品种数最多, 为774个; 备案品种数在500~600个的, 有北京、广东、湖北、安徽、山东及河北6个省、直辖市; 备案品种数在100~400个的有10个省及自治区; 申报品种数在100个以内的有6个省、直辖市。尚未备案的有8个省、自治区, 如福建、山西、海南、青海等。

从57家生产企业的备案情况看, 备案品种数均在400个以内, 平均为125个。备案品种数在300个以上的企业有5家, 其中备案品种数最多的为362个; 备案品种数在200~300个的有10家企业; 备案品种数在100~200个的有14家企业; 备案品种数在100个以内的有28家企业, 其中备案品种数在10个以内的有6家企业, 备案品种数最少的仅2个。

2) 备案企业数: 各行政区域内, 备案企业数量最多的为湖北省, 有5家; 备案企业数为4家的分别为广东、吉林、江苏和安徽; 备案企业为3家的分别为山东、江西、陕西、广西及湖南; 另有8个省备案企业为2家; 有5个省备案企业为1家。

1.2 安徽省备案情况

安徽省有4家中药配方颗粒生产企业通过国家药监局药品业务应用系统提交了上市前备案资料, 分别为安徽九州方圆制药有限公司、安徽济人药业有限公司、安徽宏方药业有限公司和安徽协和成制药有限公司, 备案品种数分别为362、113、45和29个, 共计549个品种。

2 安徽省中药配方颗粒上市备案审查常见问题

按照中药配方颗粒上市备案资料审查工作要求, 安徽省对300余个备案品种开展了技术审查, 其中, 不予备案或企业在审查期间申请取消备案的为32个品种。经归类, 中药配方颗粒上市前备案资料中存在的问题主要有两类: 完整性和符合性问题, 尤以符合性问题为主。

2.1 申报材料完整性问题

完整性问题指中药配方颗粒备案资料缺项或内容不全, 例如中药材信息中缺少资源评估报告; 生产工艺资料中缺少实际生产的部分关键工艺参数, 例如投料量、浸膏得率; 中药饮片的炮制工艺中无关键工艺步骤及参数等。

2.2 申报材料符合性问题

符合性问题指提交的备案资料不符合相关要求, 主要涉及中药材及中药饮片的执行标准、配送协议、饮片的炮制范围、药材基原及药用部位、生产工艺等。主要问题包括:

1) 生产资质问题: 饮片炮制超出生产许可范围, 例如药品生产许可证上中药饮片的炮制范围为净制和切制, 但申请备案品种所用的饮片炮制范围包括蒸制、炒制、炙制、焯制等。

2) 执行标准问题: 内控标准的饮片性状项描述与国家标准规定不完全一致, 例如丹参饮片法定标准规定: 本品呈类圆形或椭圆形的厚片; 内控标准: 本品呈类圆形或椭圆形的片或粗颗粒。药材及饮片内控标准的限度宽于或检验项目少于国家药品标准的规定。

3) 生产工艺问题: 生产工艺与国家药品标准中制法项下规定不一致, 例如白芷配方颗粒在水提取前增加了CO₂萃取步骤; 辅料的加入顺序与配方颗粒标准的制法项下规定不一致, 但未提交研究及评估材料; 处方工艺中干浸膏的得膏率计算有误, 饮片的炮制工艺与《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)规定的炮制方法不一致等。

4) 检验报告问题: 不同包装规格的成品之间在引用检验结果时未进行标注, 例如多剂量包装的成品引用单剂量包装的鉴别、特征图谱、含量测定、微生物限度等检验结果, 但在多剂量包装的成品检验报告中未标注; 不同包装规格/形式的产品检验报告提供不全, 例如涉及单剂量和多剂量包装, 仅提供单剂量包装的检验报告, 涉及袋装和瓶装时, 仅提供袋装产品的检验报告。

5) 药用部位问题: 企业未明确生产配方颗粒时的药用部位, 例如厚朴及姜厚朴的配方颗粒来源项下: 本品为木兰科植物厚朴的干燥干皮经炮制并按标准汤剂的主要质量指标加工制成的配方颗粒。企业提供的药材内控标准涵盖了厚朴的干皮、茎皮和枝皮。

6) 中药材基原问题: 《中国药典》2020年版一部中部分中药材和中药饮片为多基原, 但生产配方颗粒所用的中药材及饮片均为单基原, 例如《中国药典》^[10]中瞿麦为石竹科植物瞿麦 *Dianthus superbus* L. 或石竹 *Dianthus chinensis* L. 瞿麦(石竹)中药配方颗粒的药材基原为石竹 *Dianthus*

chinensis L., 申报单位提交的瞿麦(石竹)中药配方颗粒备案材料中, 药材基原既有瞿麦也有石竹, 未对基原进行区分。

7) 配送问题: 申报单位备案的配送信息错误, 实际内容与配送无关, 例如企业于第三方签订的为推广协议而不是配送协议; 配送信息显示配送方式不合适, 例如通过快递的方式进行配送。

3 存在问题原因分析

3.1 对中药配方颗粒监管法规理解不够

自《公告》发布以来, 国家及省级药品监管部门出台了相应的监管措施, 以规范中药配方颗粒的备案、生产、配送及使用等行为。生产企业未能组织员工对监管部门新出台的监管法规进行深入学习, 参与备案的人员对企业应具备中药配方颗粒完整的生产能力理解不够透彻。从目前申报备案的企业看, 大多为前期国家或省级药品监管部门批准试点的企业, 在中药配方颗粒生产及质量管理方面具有一定的经验。但从审查情况看, 企业内部不同机构和人员对监管政策及申报要求把握不一, 人员之间缺少沟通交流, 以致备案资料出现内容矛盾、前后不一等问题。

3.2 对中药配方颗粒质量研究不够充分

《公告》要求中药配方颗粒应当符合国家药品标准, 国家标准没有规定的应当符合省级药品监督管理部门制定的标准。国家药监局已批准颁布两批中药配方颗粒国家药品标准共196个, 另有29个省、自治区及直辖市药品监管部门发布了省级配方颗粒标准。中药配方颗粒因中医临床处方调配的需要, 生产企业研究备案的品种一般较多, 由此带来的问题是部分品种在工艺开发和质量控制方面研究不够充分, 对产品的质量产生一定的影响。例如验证批次样品的含量测定值接近含量限度的下限, 或与下限值一致; 中药饮片炮制工艺中辅料的使用量与标准规定不一致等。

3.3 对中药配方颗粒备案填报要求不熟悉

中药配方颗粒上市前备案资料要求企业提供证明性文件、中药配方颗粒的执行标准、生产颗粒用物料的信息(包括中药材、饮片、辅料、包材)、生产工艺、内控标准、标签样式、配送信息、质量保证协议等材料, 提交的材料缺少部分关键信息, 例如生产工艺中缺少饮片提取前的前处理(破碎、捣碎)^[11]、关键工艺参数; 药材信息中药

用部位填写错误、未固定药材的基原、标签样式中未标注备案号、与医疗机构签订的质量保证协议已过有效期等。

4 意见及建议

4.1 落实主体责任

中药配方颗粒因巨大的市场需求, 加之利好政策的加持, 众多企业纷纷加快布局, 力求在中药配方颗粒市场争得一席之地。但从现有的备案情况看, 企业的准备程度不一, 《公告》公布前已在省内开展中药配方颗粒科研试点的企业, 准备得相对充分, 研究工作较为系统, 备案的品种数较多; 但有些企业可能刚刚入局, 开展研究的品种较少。

中药配方颗粒的备案管理, 并不意味着对生产和质量管理要求的降低, 相反, 国家在中药配方颗粒的生产准入、执行标准及监管方面, 相比传统中药饮片要求更高。中药配方颗粒生产企业应履行药品上市许可持有人的相关义务, 加强配方颗粒的全过程管理, 建立和完善涵盖药材种植、采收、产地初加工、饮片炮制、配方颗粒生产、配送等环节的追溯体系, 保证所生产的中药配方颗粒安全、有效、可追溯。

4.2 完善备案信息

按照《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》^[12]要求, 对备案材料中不影响中药配方颗粒质量的错误信息, 例如配送信息、标签格式、药材/饮片形状描述等, 企业应及时在中药配方颗粒的备案模块中自行更新。同时, 基于监管法规和风险管理要求, 细化中药饮片及配方颗粒生产所涉及的关键工艺和关键参数, 维持备案信息的真实、准确和可追溯状态。

4.3 强化协同配合

中药配方颗粒的备案资料审查工作应与事中事后监管相结合, 省级药品监督管理部门的技术支撑部门及时将审查发现的问题反馈相关职能部门, 通过加强日常监督检查、抽查检验、稽查办案等方式和手段, 督促企业履行好中药配方颗粒全生命周期的相关责任和义务。在备案审查过程中, 监管部门还应与生产企业加强沟通和交流, 帮助和指导企业解决存在的问题, 共同推动中药配方颗粒行业的有序发展。

5 结语

中药配方颗粒在中医药理论指导下, 经长期

而广泛的临床应用显示出一定的优势,与传统中药饮片互为有益补充,为医生和患者提供了一种新的选择^[13-15]。随着中药配方颗粒监管法规制度的不断健全,国家药品标准的持续完善,中药配方颗粒将迎来发展的良机。在备案制管理前提下,对落实药品生产主体责任和省级药品监管部门落实日常监管责任均提出了更高的要求。生产企业应对中药配方颗粒的备案工作高度重视,切实提升备案资料质量,加强生产质量管理,确保人民群众的用药安全有效。

参考文献:

- [1] 张清波, 笔雪艳, 曲范娜. 中药配方颗粒质量控制概况与思考[J]. 中国食品药品监管, 2022, 3: 42-46.
- [2] 路露, 施钧瀚, 侯富国, 等. 中药配方颗粒: 历史、现状及“后试点时代”的发展展望[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2008-2014.
- [3] 温雅心, 董玲, 杨丽, 等. 中药配方颗粒的发展现状及国际化对策探讨[J]. 中国现代中药, 2021, 23(8): 1319-1325.
- [4] 董力嘉, 傅舒. 中药配方颗粒现状研究[J]. 中药与临床, 2021, 12(4): 85-89.
- [5] 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[EB/OL]. (2015-12-24) [2022-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20151224120001105.html>.
- [6] 张亮. CFDA试点放开 中药企业抢食配方颗粒[N]. 中国经营报[医药版], 2016(C15).
- [7] 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.
- [8] 国家药品监督管理局, 国家中医药管理局, 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[EB/OL]. (2021-02-10) [2022-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210210145856159.html>.
- [9] 国家药品监督管理局. 《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》的政策解读[EB/OL]. (2021-02-10) [2022-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhcjd/zhcjdyp/20210210150558116.html>.
- [10] 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2020: 400.
- [11] 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[EB/OL]. (2021-02-10) [2022-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20210210145453181.html>.
- [12] 国家药品监督管理局. 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[EB/OL]. (2021-10-29) [2022-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20211029204631158.html>.
- [13] 国家卫生健康委, 国家中医药管理局. 关于规范医疗机构中药配方颗粒临床使用的通知[EB/OL]. (2021-11-16) [2022-05-18]. <http://yzs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2021-11-16/23145.html>.
- [14] 王巧焱. 传统中药饮片调剂方式与中药配方颗粒调剂方式的临床价值比较[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2021, 38(6): 704-705.
- [15] 贺爱玲. 中药配方颗粒临床应用现状分析及展望[J]. 中国药事, 2017, 31(10): 1205-1209.

(收稿日期 2022年5月23日 编辑 郑丽娥)