

[中药监管科学]

上海市医疗机构传统工艺配制中药制剂的备案情况、案例分析与可借鉴之处

高 静, 吴 斌, 卓 阳*
(上海药品审评核查中心, 上海 201210)

摘要: 本文通过梳理医疗机构制剂的法规、管理意见, 以及对传统工艺配制中药制剂备案公告的解读, 梳理出传统工艺配制中药制剂备案的工艺和剂型范围, 以及需报送毒理试验资料的毒性中药饮片范围; 通过汇总上海市制剂备案的基本情况、成功和失败案例分析, 总结制剂备案的人用经验资料、说明书和药学研究存在的问题, 其目的是为上海的制剂备案提供思路。同时, 希望为基于人用经验的中药复方制剂新药注册探索可行路径, 促进中药新药转化。

关键词: 中药制剂; 传统工艺; 制剂备案; 人用经验; 药学

中图分类号: R288

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)01-0351-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.01.060

2005 年 6 月, 原国家食品药品监督管理局发布了《医疗机构制剂注册管理办法(试行)》^[1], 这是我国最早对医疗机构制剂注册管理的文件规定, 提出了对医疗机构制剂注册申报资料的相关要求。

2018 年, 国家药品监督管理局根据《中医药法》的规定, 发布了《关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告》(2018 年第 19 号)^[2], 拉开了传统制剂备案的帷幕。

此外, 《关于印发加强医疗机构中药制剂管理意见的通知》^[3] 明确, 下列情况不纳入医疗机构中药制剂管理范围, (1) 中药加工成细粉, 临用时加水、酒、醋、蜜、麻油等中药传统基质调配、外用, 在医疗机构内由医务人员调配使用; (2) 鲜药榨汁; (3) 受患者委托, 按医师处方(一人一方)应用中药传统工艺加工而成的制品。

本文通过梳理医疗机构制剂的法规、管理意见, 目的在于提高上海医疗机构传统制剂备案整体水平, 为基于人用经验支持中药复方制剂新药注册的申报提供参考, 并总结了上海市医疗机构传统制剂备案的典型案例, 对相关问题进行分析和探讨。

1 对传统中药制剂备案公告的解读

《关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告》规定, 中药饮片应用传统工艺制成的传统剂型, 传统工艺限于经粉碎或仅经水或油提取制成, 传统剂型除包括公告中指出的丸剂、散剂、丹剂、锭剂、膏滋(煎膏剂)、膏药、颗粒剂、胶囊剂、酒剂、酊剂, 梳理中药相关剂型, 还应包括合剂(含口服液)、洗剂、涂剂、搽剂、茶剂、糊剂等。

此外, 该公告第 7 条明确“处方中含法定标准中标识

有‘剧毒’‘大毒’及现代毒理学证明有明确毒性的药味”, 需报送毒理试验资料。笔者认为, “大毒”中药饮片主要包括 3 类, (1) 2020 年版《中国药典》一部“性味与归经”项下被规定为“大毒”的中药饮片; (2) 国务院发布的《医疗用毒性药品管理办法》^[4] 所列毒性中药、且 2020 年版《中国药典》一部未收录的, 考虑到“医疗用毒性药品系指毒性剧烈、治疗剂量与中毒剂量相近, 使用不当会致人中毒或死亡的药品”, 将其列入“大毒”级别, 而其他已收录的中药饮片则按 2020 年版《中国药典》的毒性分级计(如千金子、天南星、附子等为“有毒”), 不在“大毒”范围内; (3) 除上述 2 种范围的“大毒”饮片外, 未被 2020 年版《中国药典》收录、且在《上海市中药饮片炮制规范》^[5] “性味与归经”项下被规定为“大毒”的饮片。按照上述原则梳理后, “大毒”饮片包括生马钱子、制马钱子、马钱子粉、生川乌、生草乌、(生)巴豆、巴豆霜、巴豆仁、生斑蝥、米斑蝥、天仙子、闹羊花、铁棒锤(一枝蒿)、红粉、黄升、(生)藤黄、红升丹、白降丹、青娘虫、红娘虫、红砒石、白砒石、砒霜、水银等。关于现代毒理学证明有明确毒性的药味, 根据《药品不良反应信息通报》第 6、46、61 期^[6-8] 和《关于加强广防己等 6 种药材及其制剂监督管理的通知》^[9] 等文件, 笔者认为, 马兜铃、寻骨风、朱砂莲、天仙藤、雷公藤等属于“大毒”范围。

2 上海应用传统工艺配制中药制剂备案的基本情况

2018 年至 2023 年底, 上海已完成制剂备案的情况为原有制剂文号、符合传统工艺配制的中药制剂转备案的品种共 183 个; 新中药制剂备案共通过 80 个, 其中包括用于新型冠状病毒肺炎应急审批的 8 个, 2018 年至今每年通过的

收稿日期: 2024-03-12

作者简介: 高 静, 女, 硕士, 执业药师, 药品审评员、检查员, 从事药品审评、检查、监管研究。E-mail: gaojing18205@sina.com.cn

* 通信作者: 卓 阳, 女, 硕士, 工程师, 从事药品监管研究。E-mail: zhuoyang@yj. shanghai. gov. cn

备案数分别为 3、6、18、17、10、26 个。

新备案的中药制剂剂型以颗粒剂为主，占总数的 96%，此外还有胶囊剂、洗剂、口服液等剂型。另外，受托配制单位和研究单位相对集中，新备案中药制剂的功能主治主要集中在呼吸、肿瘤、皮肤、肾脏病领域。

在 2018 年至 2023 年底，按照制剂注册路径申报并取得批准文号的仅有 1 个制剂。因此，传统工艺配制中药制剂的备案管理制度对于中药制剂的发展起到了显著促进

作用。

3 案例分析

本文挑选了上海市新中药制剂备案的典型案例，分析存在的主要问题或值得借鉴处，以期为上海的新制剂顺利通过备案提供参考。

3.1 临床使用历史资料存在的问题 备案提交的临床使用历史资料不能充分支持备案的主治或主治描述不规范，详见表 1。

表 1 临床使用历史资料不能支持备案主治或主治描述不规范的实例

首次申报的主治	通过备案时的主治	资料存在的问题及纠正方法
用于放化疗引起的骨髓抑制, 症见……	用于恶性肿瘤放化疗引起的气血亏虚证, 症见……	部分患者病历资料里未表现出明确的骨髓抑制症状。删除无临床使用历史支持的症状, 用中医术语规范描述主治
用于肺热阴伤所致的咽部红肿、咽干、咽痛; 急性慢性咽炎、扁桃体炎见上述证候者	用于阴虚火旺所致的咽部红肿、咽干、咽痛; 慢性咽炎见上述症候者	处方使用历史资料的中医诊断为慢喉痹、阴虚火旺证, 西医诊断为慢性咽炎, 备案主治中的急性咽炎和扁桃体炎在使用历史资料中未见依据。删去主治中不能提供临床使用历史的病名
用于支气管哮喘(缓解期)和慢性阻塞性肺疾病(缓解期), 症见……	用于痰瘀互阻、肺肾两虚型哮喘(支气管哮喘缓解期); 症见……	临床使用历史资料中医诊断包括慢性支气管炎、支气管哮喘(间歇发作)、支气管哮喘、支气管哮喘(部分控制)、肺气肿、支气管扩张(症)等, 不能充分支持备案的主治。后来缩小主治范围并提供了足够的患者病历支持资料
用于气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病	用于气阴两虚夹瘀型消渴肾病, 症见……	临床使用历史资料中医诊断除一部分能支持主治外, 还包括“糖尿病性肾病属肾虚湿热证”“慢性肾炎, 虚劳病, 肾虚湿热证”, 不能充分支持备案的主治。后来补充了相应的患者病历资料
用于消化道肿瘤之气血两虚证, 症见……	主治不变	临床使用历史资料中医诊断除一部分能支持主治外, 还包括“脾胃阳虚证、痰湿内阻证、脾气亏虚证、肝郁脾虚证、痰湿内阻证”, 不能充分支持备案的主治。后来提供了足够的患者病历支持备案的主治
用于淋巴瘤放化疗期间毒副反应, 免疫功能紊乱, 化疗后的维持治疗, 惰性淋巴瘤等	用于中医“恶核”“失荣”病, 虚实夹杂型, 症见……	主治未使用中医术语, 中医病名且未明确所适用的疾病发展阶段。根据《中医临床诊疗术语 第 1 部分: 疾病》, 恶核指癌瘤、失荣指恶性淋巴瘤
用于 XX 癌术后脾肾两虚、痰毒瘀结证, 症见……	用于 XX 癌术后脾肾两虚证, 症见……	首次主治中证候“痰毒瘀结证”在《中医临床诊疗术语 第 2 部分: 证候》中解释为“因痰凝化毒, 瘀结于颈项所致。临床以颈部触及痰核, 迅速增大, 坚硬如石, 高低不平, 推之不移, 皮色不变, 不痛不痒, 舌质暗红, 舌苔白腻, 脉沉细或弦滑, 可伴见面色少华, 体倦, 乏力, 消瘦等为特征的证候”, 该证候与备案的恶性肿瘤类型不相关

临床使用历史资料不能充分支持备案处方。在多个新制剂备案中，临床使用历史资料中存在中药饮片使用不规范情况，如同一制剂备案提供的临床处方中部分中药饮片的炮炙方法不一样，有的患者使用黄芪，有的患者使用炙黄芪；临床资料的中药每天用量与备案不一致，如临床处

方的黄芪每天用量 30 g，备案处方折算的黄芪每天用量 15 g；临床使用历史的中药饮片与备案，以及工艺验证 3 批制剂所用的中药饮片属于法定标准的不同个论项、基原不同，详见表 2。

表 2 临床使用的中药饮片与备案饮片不一致实例

备案的中药饮片	临床使用历史的中药饮片	存在问题
桑寄生 (2020 年版《中国药典》标准)	槲寄生(桑寄生) (《上海市中药饮片炮制规范》标准)	两者在 2020 年版《中国药典》属于不同药材个论项, 基原不同 2020 年版《中国药典》的桑寄生来源于桑寄生科植物桑寄生 <i>Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser 的干燥带叶茎枝 《上海市中药饮片炮制规范》的槲寄生“处方应配”项下写桑寄生付槲寄生, 即与 2020 年版《中国药典》的槲寄生一致, 其来源为桑寄生科植物槲寄生 <i>Viscum coloratum</i> (Komar.) Nakai 的干燥带叶茎枝
片姜黄 (2020 年版《中国药典》标准)	姜黄 (2020 年版《中国药典》标准)	两者在 2020 年版《中国药典》属于不同药材个论项, 基原不同 2020 年版《中国药典》中姜黄为姜科植物姜黄 <i>Curcuma Longa</i> L. 的干燥根茎, 片姜黄为姜科植物温郁金 <i>Curcuma wenyujin</i> Y.H.Chenet C.Ling 的干燥根茎
广藿香 (2020 年版《中国药典》标准)	藿香 (《上海市中药饮片炮制规范》标准)	两者分别属于 2020 年版《中国药典》和《上海市中药饮片炮制规范》的不同药材/饮片个论项, 基原不同 2020 年版《中国药典》的广藿香为唇形科植物广藿香 <i>Pogostemon cablin</i> (Blanco) Benth. 的干燥地上部分, 未收载藿香 《上海市中药饮片炮制规范》的藿香为唇形科植物藿香 <i>Agastache rugosa</i> (Fisch. et Mey.) O. Ktze 未开花的新鲜或干燥的地上部分

此外，临床使用历史资料还存在下列问题，（1）某备案提供了科研课题项目总结报告，总结了 100 例患者的疗

效评价,但课题仅能显示处方 3 年者,不能证明 5 年以上者;(2)某备案的临床使用历史中多例病历显示中药处方为患者出院带药,不能提供疗效相关资料;(3)某制剂用于小儿哮喘,备案的用法用量按儿童年龄有不同用量范围,但不能提供足够的临床使用资料;(4)少数备案的临床使用历史数据可靠性存疑。

除了上述不符合要求的案例外,一个值得借鉴的实例是:申报单位在备案资料中提供了协定方在该院的备案记录、患者病历关键信息汇总(如患者姓名、年龄、中医诊断、入院/出院日期、医嘱、用药天数、症状体征描述、出院时情况、协定方内容、用药方法和次数、处方每天用量等)和多例住院患者的完整原始病历(含检验/检查报告、治疗收费凭证等)、主治的撰写依据(说明了病名、证型的撰写原则,提供了该领域的治疗指南作为依据),这些详实的记录内容可以充分证实备案处方在申报单位的使用历史,处方中各药味的每天用量、用法及功能主治均与备案一致,且从资料中入院时的症状体征与出院时的情况对比可以看出备案处方的疗效,同时提供的该疾病领域的治疗指南能够支持备案处方的功能主治。上述临床使用历史资料能够从多个角度证明备案处方的临床价值,且临床使用的中药处方与备案制剂的处方、功能主治、用法用量一致。

3.2 说明书存在的问题或备案实例可借鉴之处 制剂说明书内容存在的问题或备案实例可借鉴之处,包括(1)制剂名称不规范,如制剂名称中采用了“升白”或“乳腺癌”,均为现代医学相关用语,不符合《中成药通用名称命名技术指导原则》^[10]要求的“不应采用现代医学药理学、解剖学、生理学、病理学或治疗学的相关用语命名,如肿瘤、消炎、降糖、降压、降脂等”;(2)外用制剂未标注外用药品标识,不符合《药品说明书和标签管理规定》^[11]的要求;(3)安全性信息不完整,如某制剂含何首乌,未参照《食品药品监管总局办公厅关于修订养血生发胶囊等 6 个含何首乌中药口服制剂说明书的通知》^[12]在说明书中提示安全风险;(4)用法用量需明确,某皮肤科外洗用制剂在用法用量中根据临床使用历史明确了每次用药数量、加水量和使用方法,值得借鉴;(5)规格要确定,部分制剂备案的规格项除描述每袋装质量外,还增加了相当于饮片的质量,值得借鉴。

3.3 药学问题 某制剂备案的药学问题比较典型,药学部分先介绍这个制剂存在的问题。该处方所属医疗机构委托科研机构进行药学研究工作、并委托一家生产企业进行工艺验证和后续制剂配制,剂型为口服液。审查备案资料发现,配制单位的《药品生产许可证》无合剂(含口服液)生产许可范围,不符合委托配制的条件;工艺验证报告中工艺参数验证不完整;质量研究的方法学验证与 2020 年版《中国药典》附录要求有差距;质量标准制定的部分检查项限度范围过宽(如 pH 值和相对密度),质量控制项目过少(如处方含 8 味中药,但仅制定了 1 项鉴别试验);制剂稳

定性试验数据显示口服液 pH 值和含量测定结果均有明显下降趋势且接近设定的限度值;直接接触制剂的药包材备案登记的规格小于制剂每瓶装量,装量合理性存疑;提供的临床使用历史资料的处方药味、处方量与备案制剂存在不一致等问题。

考虑到本品确有未被满足的临床需求,且申请单位的临床医师通过科研课题对处方进行过多年临床研究、申报过处方专利、处方的药学研究基础较好,本中心多次与申请单位深入沟通上述问题。申请单位及研究、生产单位后续重新开展了工艺研究,试制了 3 批颗粒剂。2023 年申请单位提交该方的颗粒剂备案,解决了之前问题,最终通过备案。

此外,典型的制剂备案药学问题还包括(1)生产工艺,部分工艺参数范围过宽,如制定的浓缩工序相对密度(温度)远超过工艺验证 3 批制剂的参数范围;缺乏关键的中间体控制,无法保障制剂的制成总量相对稳定;备案时采用新购置专用设备进行制剂工艺验证和产品试制,但工艺验证内容不完整;(2)制剂质量研究,研究单位与委托配制单位不同,委托配制单位未对研究单位开发的检测方法进行确认;(3)稳定性研究考察指标不完整,不能充分支持申报的有效期和贮藏条件;(4)中药饮片质量标准 and 检验报告,提供的中药饮片检验报告并非工艺验证 3 批制剂所用的中药饮片(批号和生产日期不一致)。

4 讨论

根据本文所述的问题,建议制剂备案提供的临床使用历史资料,应包含支持备案的处方、功能主治、适用人群、用法用量和临床获益的关键信息,不提倡仅提供经过整理的病历资料而不提供原始病历资料;对于提供患者病历的中医病名和证型描述经常与备案不完全一致的情况,建议在医院信息系统内设置规范的术语,临床使用时直接选择固定术语,或提前规范临床医生对疾病的描述。

关于制剂备案的药学研究和说明书,建议参考国家药品监督管理局药品审评中心发布的指导原则、2020 年版《中国药典》的制剂通则和指导原则等。功能主治项的中医病名和证候术语,可参考《中医病证分类与代码》《中医临床诊疗术语》《方剂学》和疾病治疗领域的临床诊疗指南等。制剂说明书的安全性信息,如在中药处方临床使用过程中已观察到不良反应的,需在说明书中体现,关于中药说明书中安全性信息的收集和撰写方法,可参考《中药说明书修订的法规要求和参考资料》^[13]。

此外,国家政策也提出要优化基于古代经典名方、名老中医方、医疗机构制剂等具有人用经验的中药新药审评技术要求,加快中药新药审批。2019 年 10 月 20 日,国务院发布《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》^[14],明确提出要建立健全符合中医药特点的中药安全、疗效评价方法和技术标准,并加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系(即“三结合”审评证据体系)。2022 年至 2023 年,国家药品

监督管理局药品审评中心发布《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）》^[15]和《基于人用经验的中药复方制剂新药药学研究技术指导原则（试行）》^[16]，2023 年国家药品监督管理局发布《中药注册管理专门规定》，均明确了以人用经验支持中药复方制剂新药申报的地位，基于人用经验数据的完整度情况，可不同程度地豁免药学研究、非临床有效性研究、毒理试验或Ⅱ期临床试验，这对中药研究和发展无疑是个利好消息。

因此，建议有意将中医经验方开发成新制剂或转化成新药的医疗机构，注重进行前瞻性设计，主动、规范收集人用经验资料。希望通过本文对传统中药制剂备案常存在的问题及分析，给更多申报单位提供参考和借鉴，以推动上海的新制剂备案，并给有意向做新药转化的申报单位提供参考，以便探索基于人用经验支持中药复方制剂新药注册的可行路径，实现高质量、高效率的中药新药转化。

参考文献：

[1] 国家食品药品监督管理局. 医疗机构制剂注册管理办法（试行）[EB/OL]. （2005-06-22）[2024-01-24]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_63981442888c44c090ee4c59292122a1.html.

[2] 国家药品监督管理局. 食品药品监管总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告[EB/OL]. （2018-02-12）[2024-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180212143401381.html>.

[3] 中华人民共和国卫生部，国家中医药管理局，国家食品药品监督管理局. 关于印发加强医疗机构中药制剂管理意见的通知[EB/OL]. （2010-08-24）[2024-01-24]. <http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/3064.html>.

[4] 国务院. 医疗用毒性药品管理办法[EB/OL]. （1988-12-27）[2024-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/19881227010101905.html>.

[5] 上海市药品监督管理局. 上海市中药饮片炮制规范（2018年版）[S].上海：上海科学技术出版社，2019.

[6] 国家药品监督管理局. 药品不良反应信息通报（第 6 期）[EB/OL]. （2004-04-15）[2024-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20040415010101149.html>.

[7] 国家药品监督管理局. 药品不良反应信息通报（第 46 期）[EB/OL]. （2012-04-01）[2024-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20120401101301366.html>.

[8] 国家药品监督管理局. 药品不良反应信息通报（第 61 期）[EB/OL]. （2014-07-16）[2024-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20140716151101983.html>.

[9] 国家食品药品监督管理局. 关于加强广防己等 6 种药材及其制剂监督管理的通知[EB/OL]. （2014-08-05）[2024-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20040805010101598.html>.

[10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中成药通用名称命名技术指导原则[EB/OL]. （2017-11-28）[2024-01-24]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdylzIdCODE=aa0c049c067a740142af73ec0b856ee0>.

[11] 国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[EB/OL]. （2006-03-15）[2024-01-24]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_b1a64fa4b9314ecabadf3c6662b70c48.html.

[12] 国家食品药品监督管理总局办公厅. 食品药品监管总局办公厅关于修订养血生发胶囊等 6 个含何首乌中药口服制剂说明书的通知[EB/OL]. （2013-10-23）[2024-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmsxdgg/20131023145901511.html>.

[13] 高 静，王惠华，李 月. 中药说明书修订的法规要求和参考资料[J].上海医药，2023，44(13)：4-7.

[14] 国务院. 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见[EB/OL]. （2019-10-20）[2024-01-24]. http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm.

[15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）[EB/OL]. （2022-04-29）[2024-01-24]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdylzIdCODE=ab8a9785226f419b63e5b2ab02242073>.

[16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基于人用经验的中药复方制剂新药药学研究技术指导原则（试行）[EB/OL]. （2023-10-16）[2024-01-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f7840a316591e68be0a0d9b5a4a66d72>.