山东省中药配方颗粒生产质量管理指南

第一章 总则

第一条 为规范我省中药配方颗粒生产质量管理，依据《中华人民共和国药品管理法》、《药品生产监督管理办法》（市场监管总局令第28号）、《药品生产质量管理规范》（卫生部令第79号）、《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〉的通知》（2021年第16号）以及《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），制定本指南。

第二条 本指南适用于山东省中药配方颗粒生产质量管理及监督管理。

第三条 本指南所规范事项，如国务院药品监督管理部门另有规定，从其规定。

第四条 从事中药配方颗粒生产活动，应当遵守药品生产质量管理规范，建立健全中药配方颗粒生产质量管理体系，保证中药配方颗粒生产持续合规。

第五条 中药配方颗粒生产企业应当按照药品生产质量管理规范运行维护药品质量管理体系，对中药配方颗粒进行有效地质量控制，切实履行药品全生命周期的主体责任和相关义务，实施生产全过程管理，建立产品质量追溯体系，实现来源可查、去向可追。

第二章 机构和人员

第六条 企业的关键人员以及质量保证、质量控制等人员应当为企业的全职在岗人员。

第七条 企业的质量管理部门应当有专人负责中药材和中药饮片的质量管理。

专职负责中药材和中药饮片质量管理的人员应当至少具备以下条件：

（一）具有中药学、生药学或相关专业大专以上学历，并至少有三年从事中药生产、质量管理的实际工作经验；或具有专职从事中药材和中药饮片鉴别工作八年以上的实际工作经验；

（二）具备鉴别中药材和中药饮片真伪优劣的能力；

（三）具备中药材和中药饮片质量控制的实际能力；

（四）根据所生产品种的需要，熟悉相关毒性中药材和中药饮片的管理与处理要求。

第八条 从事中药材炮制操作人员应当具有中药炮制专业知识和实际操作技能；从事毒性中药材等有特殊要求的生产操作人员，应当具有相关专业知识和技能，并熟知相关的劳动保护要求。

第九条 负责中药材采购及验收的人员需具备鉴别中药材真伪优劣的能力，从事养护、仓储保管人员需掌握中药材、中药饮片贮存养护知识与技能。

第十条 企业由专人负责培训管理工作，培训的内容包括中药专业知识、岗位技能和药品生产质量管理规范相关法规知识等。

第十一条 进入生产区的人员应进行更衣、洗手；进入洁净区的工作服的选材、式样及穿戴方式应符合通则的要求；从事对人体有毒、有害操作的人员应按规定着装防护，其专用工作服与其他操作人员的工作服应分别洗涤、整理，避免交叉污染。

第三章 厂房与设施

第十二条 生产区与生活区严格分开，不得设在同一建筑物内；中药标本室应当与生产区分开。

第十三条 厂房与设施应当按生产工艺流程合理布局，并设置与其生产规模相适应的厂房操作间，有良好的除尘、通风、水蒸气控制及防止污染和交叉污染等设施。同一厂房内的生产操作之间和相邻厂房之间的生产操作不得互相妨碍。

第十四条 中药材和中药饮片的挑拣、筛选、切制（干切）、粉碎、混合等操作易产生粉尘的，应当采取有效措施，以控制粉尘扩散，避免污染和交叉污染，如安装捕尘设备、通风设施或者设置专用厂房（操作间）等。

第十五条 中药提取、浓缩、收膏工序宜采用密闭系统进行操作，并进行在线清洁，以防止污染和交叉污染。采用密闭系统生产的，其操作环境可在非洁净区；采用敞口方式生产的，其操作环境应当与其制剂配制操作区的洁净度级别相适应。中药提取后的废渣如需暂存、处理时，应当有专用区域。浸膏的配料、粉碎、过筛、混合等操作，其洁净度级别应当与其制剂配制操作区的洁净度级别一致。

第十六条 以毒性中药材为原料，生产加工的中药配方颗粒，加工、炮制、生产应使用专用设施和设备，并与其他生产区严格分开，生产的废弃物应经过处理并符合要求。

第十七条 厂房地面、墙壁、天棚等内表面平整，易于清洁，不易产生脱落物，不易滋生霉菌；有防止昆虫或其他动物等进入的设施，灭鼠药、杀虫剂、烟熏剂等不得对设备、物料、产品造成污染。

第十八条 仓库有足够空间，面积与生产规模相适应。中药材、中药饮片、中间产品、中药配方颗粒应分库存放；有特殊要求的物料应当设置专库存放。仓库内应当配备适当的设施，并采取有效措施，对温、湿度进行监控，保证物料按照规定条件贮存；贮存易串味、鲜活中药材应当有适当的设施（如专库、冷藏设施）。

第四章 设备

第十九条 应根据中药材、中药饮片、中药配方颗粒的不同特性及生产工艺的需要，选用能满足生产工艺要求的设备。

第二十条 与中药材、中药饮片、中药配方颗粒直接接触的设备、工具、容器应易清洁消毒，不易产生脱落物，不对中药材、中药饮片、中药配方颗粒质量产生不良影响。

第二十一条 中药配方颗粒生产用水至少应为饮用水，企业定期监测生产用水的质量，饮用水每年至少一次送相关检测部门进行检测。

第五章 物料和产品

第二十二条 生产所用原辅料应当符合相应的标准，与中药配方颗粒直接接触的包装材料应当符合药用要求，分别编制批号并管理；所用物料不得对中药配方颗粒质量产生不良影响。

第二十三条 中药配方颗粒生产企业每次接收中药材应当按产地、供应商、采收时间、药材规格等进行分类，分别编制批号，并按照要求建立追溯体系。

第二十四条 购入的中药材，每件包装上应有明显标签，注明品名、规格、数量、产地、采收（初加工）时间等信息，毒性中药材等有特殊要求的中药材外包装上应有明显的标志。

第二十五条 中药配方颗粒应选用能保证其贮存和运输期间质量的包装材料或容器。直接接触中药配方颗粒包装的标签至少应当标注或能查询备案号、名称、中药饮片执行标准、中药配方颗粒执行标准、规格、生产日期、产品批号、保质期、贮藏、生产企业、生产地址、联系方式等内容。

第二十六条 中药材、中药饮片应按质量要求贮存、养护，贮存期间各种养护操作应当建立养护记录；养护方法应当安全有效，以免造成污染和交叉污染。

第二十七条 中药材、中药饮片应制定复验期，并按期复验，如遇影响质量的异常情况须及时复验。

第二十八条 中药材、中药饮片和中药配方颗粒的运输应不影响其质量，并采取有效可靠的措施，防止中药材、中药饮片和中药配方颗粒发生变质。

第二十九条 中药配方颗粒生产过程中，符合要求的中药材制成中药饮片后，根据中药配方颗粒生产工艺要求，应在工艺规程中建立投料方案。可制定混批调配等处理方法，以解决原料质量波动问题；按照规定的工艺，经提取、分离、浓缩后得到中间体，并制定适宜的生产工艺规程。

第六章 文件管理

第三十条 应当制定控制产品质量的生产工艺规程和其他标准文件：

（一）制定中药材和中药饮片养护制度，并分类制定养护操作规程；

（二）制定每种中药配方颗粒的生产工艺规程，内容包括生产所用中药饮片前处理、中药提取和制剂等过程，制定每种干浸膏的出膏率限度范围，各关键工序的技术参数必须明确，如标准投料量、提取、浓缩、干燥、过筛、混合、贮存等要求，并明确相应的贮存条件及期限；

（三）根据中药饮片质量、投料量等因素，制定每种干浸膏的出膏率限度范围；

（四）制定每种中药材、中药饮片、中间产品、中药配方颗粒的质量标准和检验方法。

第三十一条 应当对从中药材的前处理到中药提取物等整个生产过程中的生产和质量管理情况进行记录，并符合下列要求：

（一）几个批号的中药饮片混合投料时，应当记录投料所用每批中药饮片的批号和数量。

（二）中药提取各生产工序的操作至少应当有以下记录：

1.中药饮片名称、批号、投料量及复核投料记录；

2.提取工艺的设备编号、加水量、升温时间、煎煮时间、煎煮温度、提取次数等记录；

3.浓缩和干燥工艺的设备编号、温度、浸膏干燥时间、浸膏数量记录；

4.其他工序生产操作记录；

5.中药饮片废渣处理记录。

第七章 生产管理

第三十二条 应当建立编制中药配方颗粒生产日期的操作规程。生产日期确定不得迟于产品成型操作开始日期，不得以产品包装日期作为生产日期。

第三十三条 应当建立编制中药配方颗粒批号的操作规程，每批中药配方颗粒应当编制唯一的批号。在中药配方颗粒成型前使用同一台混合设备一次混合所生产的均质产品为一批。

第三十四条 中药配方颗粒的生产工艺验证可按照提取工艺和制剂工艺分段进行验证，同一品种不同生产批量均应进行工艺验证，由同一批次颗粒分装为不同包装形式（单剂量小袋、多剂量调剂包）的产品，可按照工序进行验证。

第三十五条 中药配方颗粒应当按照备案的生产工艺进行生产，并符合国家药品标准。国家药品标准没有规定的，应当符合省级药品监督管理部门制定的标准。

第三十六条 中药配方颗粒生产企业所用的中药饮片必须按照国家药品标准炮制；国家药品标准没有规定的，必须按照省级药品监督管理部门制定的中药材标准和中药炮制规范炮制，饮片规格符合备案工艺要求。属于产地趁鲜切制目录的品种，可以在产地切制成符合该品种投料的中药饮片规格，经企业检验合格后方可投料提取。

第三十七条 应当对中药材和中药饮片的质量以及中药材前处理、中药提取工艺严格控制。中药配方颗粒提取用溶媒至少为饮用水，不得使用酸碱、有机溶媒。在中药材前处理以及中药提取、贮存和运输过程中，应当采取措施控制微生物污染，防止变质。

第三十八条 中药材应当按照规定进行拣选、整理、剪切、洗涤、浸润或其他炮制加工。未经处理的中药材不得直接用于中药配方颗粒的提取加工，对于湿法处理后直接投料提取的中药饮片，其投料量应当按照净制收率折干进行折算，具体计算方法，企业应当有相应规定。

第三十九条 应当使用流动的饮用水清洗中药材，用过的水不得用于清洗其他中药材。不同的中药材不得同时在同一容器中清洗、浸润。净制后的中药材和中药饮片不得直接接触地面。中药材、中药饮片晾晒应有有效的防虫、防雨等防污染措施。

第八章 质量管理

第四十条 生产中药配方颗粒所需中药材，能人工种植养殖的，应当优先使用来源于符合中药材生产质量管理规范要求的中药材种植养殖基地的中药材。中药材产地应相对稳定，提倡使用道地药材。

第四十一条 中药材和中药饮片的质量应当符合国家药品标准及省级中药材标准和中药饮片炮制规范，并在现有技术条件下，根据对中药配方颗粒质量的影响程度，在相关的质量标准中增加必要的质量控制项目。

中药材和中药饮片的质量控制项目应当至少包括：

（一）外观、性状、显微鉴别；

（二）中药材和中药饮片中所含有关成分的定性或定量指标；

（三）国家药品标准及省级中药材标准和中药炮制规范中包含的其他检验项目。

第四十二条 中药材和中药饮片应按法定标准进行检验，如中药材检验结果用于净制、切制等炮制方法的中药饮片质量评价，应经过评估，并制定与中药饮片质量标准相适应的中药材质量标准，引用的检验结果应在中药饮片检验报告中注明。

第四十三条 应当建立生产所用中药材和中药饮片的标本，如原植（动、矿）物、中药材使用部位、经批准的替代品、伪品等标本。

第四十四条 应当根据中间产品、中药配方颗粒的特性和包装方式以及稳定性考察结果，确定其贮存条件和贮存期限或保质期。

第四十五条 每批中药材和中药配方颗粒应当留样，经过炮制后的中间产品应根据对炮制方法及炮制后质量变化情况评估中间产品是否留样，留样量至少能满足鉴别的需要，留样时间应当有规定。

第四十六条 应当建立药物警戒体系，配备药物警戒机构及专职人员，具有对中药配方颗粒实施风险管理的能力。

第四十七条 中药配方颗粒生产企业应建立中药配方颗粒年度报告制度。年报内容应至少包括报告人基本信息、生产线基本情况、产品基本信息及生产情况、委托检验情况、变更情况、风险管理情况（不符合质量标准的产品批次调查处理情况、产品召回情况及其他需上报的情况）等。

第四十八条 中药配方颗粒生产企业的工艺、生产场地、生产设施设备等发生变更时，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，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）》执行。

第九章 产品发运与召回

第四十九条 每批产品均应当有发运记录，根据发运记录，应当能够追查每批产品的销售记录情况，必要时应当能够及时全部追回。对于中药配方颗粒调剂设备及调剂软件，应实现对调剂过程数据可追溯。

第五十条 应当建立产品召回制度，必要时可迅速有效地从医疗机构等销售渠道上召回任何一批存在安全隐患的产品。

第十章 附则

第五十一条 本指南自2023年11月1日起施行，有效期至2025年10月31日。