

第五章 药品质量评价指南

杜小莉^{1*},张翠莲¹,孙路路²,梅丹¹

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科,北京 100730; 2. 首都医科大学附属北京世纪坛医院 药剂科,北京 100038

【摘要】药品质量是决定药品有效性和安全性的基础,关系到患者的治疗结局和生命健康,具有非常重要的意义。药品质量评价的主要目的是了解某种药品的总体质量状况或者比较不同厂家同一通用名药品的质量,从而为医疗机构进行新药遴选或处方集更新及政府决策提供参考。药品质量的评价方式有3种:文献回顾、开展实验室研究、文献回顾联合实验室研究。本章从药品质量层次、药品质量标准、药品上市后质量检查和评价、特定类别或剂型的药物需重点关注的评价项目、说明书、标签及包装等维度介绍了药品质量评价的内容及方法,并提出了药品质量评价技术路线,旨在为开展化学药品和生物制品的质量评价提供参考。

【关键词】化学药品;生物制品;质量评价

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)Z1-0032-04

Doi: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2024. Z1. 005

Chapter 5 Guideline for Drug Quality Evaluation

DU Xiaoli^{1*}, ZHANG Cuilian¹, SUN Lulu², MEI Dan¹

1. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

【Abstract】 The quality of drugs is the basis of their efficacy and safety, thus is closely related to the therapeutic outcome and life and health of patients, having especially important clinical significance. The purpose of drug quality evaluation is mainly to learn the general quality situation of a certain drug or compare the qualities of drugs with the same generic name manufactured by different companies, thus to provide reference for medical institutions to select pharmaceutical products or update formulary and also for relevant authorities to make decisions. There are three methods to conduct drug quality evaluation: literature review, laboratory experiment, and the combination of literature review and laboratory experiment. This chapter introduces the contents and methods of drug quality evaluation from the perspectives of quality level, quality standard, post-marketing quality supervision and assessment, key evaluation items for drugs of specific classes or dosage forms, package insert, labeling, package, etc., and proposes the technical route of drug quality evaluation, aiming to provide some ideas for professionals to conduct quality evaluation of chemical drugs and biological products.

【Key words】 chemical drug; biological product; quality evaluation

药品质量是指能使药品满足规定要求的特征总和。药品质量包括药品的内在质量、外观质量和包装质量。药品质量是决定药品有效性和安全性的基础,关系到患者的治疗结局和生命健康,具有非常重要的意义。

药品质量评价的目的包括了解某种药品的总体质量状况(内在质量、外观质量和包装质量)及比较不同厂家同一通用名药品的质量。当医疗机构药事管理与药物治疗学委员会进行新药遴选或处方集更新、发生药品短缺进行品种替换时,可进行药品质量评

*通信作者:杜小莉,硕士,主任药师,研究方向:临床药动学/药效学、医院药事管理。E-mail:duxiaolipumch@163.com

价,药品质量评价结果也可作为政府决策提供参考,如制定国家基本药物目录、医疗保险目录等。

药品质量的评价方式有3种:文献回顾、开展实验室研究、文献回顾联合实验室研究。本章旨在阐述化学药和生物制品总体质量的文献回顾评价思路,以及不同类别药品(从成分及剂型角度)的重点评价内容。

1 药品注册分类

按照药品注册分类分为以下3种:①创新药;②改良型新药;③仿制药,包括化学仿制药和生物类似药。化学仿制药分为通过质量和疗效一致性评价的药品品种和未通过一致性评价的药品品种;生物类似药分为首仿品种和非首仿品种。

资料来源包括中国和国外药品监督管理部门网站。

2 药品质量标准^[1]

2.1 药品制剂质量标准

药品在不同国家药典的收载情况:检索所评价药品在国内外药典的收载情况,特别是人用药品技术要求国际协调理事会(the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)的主要成员国家。被ICH成员国家,特别是发达国家药典收载的药品品种,通常认为其质量更可靠。

资料来源包括:药典(包括中国、美国、欧盟等发达国家的药典)。

企业内控标准与药典标准的比较:查询企业内控标准,与中国药典的标准进行比较,从而发现检测项目、各项目的检测方法以及各项目判定标准的差别(例如,杂质限量范围)。如果企业内控标准高于国家药典标准,通常认为其质量更可靠。应重点关注与药品有效性和安全性关系最为密切的检测项目,例如,含量测定、剂量均匀性、溶出度、崩解时限、有关物质、残留溶剂、不溶性微粒、微生物限度等。

资料来源包括:企业内控标准。

2.2 药品原料药和辅料质量标准

药品的质量与原料药及辅料的质量密切相关。

因此,药品质量评价不仅包括制剂的质量标准,还应包括原料药和辅料的质量标准。评价指标包括:含量测定、分子量分布、特性黏度、酸碱度、有关物质、残留溶剂、重金属、不溶性微粒、微生物限度等,可根据药品品种确定核心评价指标。

对不同厂家相同通用名的制剂进行评价时,需关注所用辅料在美国药物主文件(drug master files, DMF)库的备案情况,是否注明适用范围(给药途径)等内容,原料药、辅料变更后是否再注册,以及再注册的批准情况等。上述信息的完整性可反映所评价药品质量的可靠性及企业质量保证体系的完善性。

资料来源包括:药品说明书、企业内控标准、药典、公开发行的书籍、各国药品监督管理局药品查询系统、药品专利等。

2.3 药品质量标准及检测技术的提升

根据是否采用药典未收载的分析技术对制剂中活性成分的异构体(手性药物)或高级结构(生物制品)、可能存在的杂质、溶出度等进行研究,从而确定对药品有效性、安全性最为关键的质量指标,并提高质量标准。

资料来源包括:公开发表的文献。

2.4 药品质量标准的统一性

药品的销售范围,如销往国内、国外或国内外。如销往国内外,应注意不同地区产品质量标准的统一性。

资料来源包括:生产企业提供的资料。

2.5 产品质量提升研究

需关注是否开展对生产工艺、辅料、包装材料等进行技术改进的相关研究。

资料来源包括:公开发表的文献、全国会议交流论文集或研究生论文、生产企业提供的研究报告。

3 药品上市后质量检查和评价^[1]

3.1 药品质量抽检结果

3.1.1 国家药品质量抽检记录 近3年内,国家药品监督管理局和中国药品生物制品检定院(简称中检院)公布的质量抽检不合格的药品中是否包括所评价的药品品种或该企业生产的其他品种。

资料来源包括:国家药品监督管理局药品质量公

告、中检院质量抽检公告、飞行检查结果公告。

3.1.2 省级药品质量抽检记录 近3年内,省级药品监督管理局和药品检验所公布的质量抽检不合格的药品中是否包括所评价的药品品种或该企业生产的其他品种。

资料来源包括:各省药品监督管理局、药品检验所的网站、所办期刊,或通过其他途径获取的药品质量抽检相关信息。

3.2 药品质量评价研究

上市后药品质量评价研究结果可作为药品质量评价的重要参考资料。国内外公开发表的实验研究作为第一级证据,企业与第三方联合完成的研究报告作为第二级证据,企业独立完成的研究报告作为第三级证据。建议引用近5年发表的文献,特殊情况可以适当放宽至10年。

资料来源包括:公开发表的文献、全国会议交流论文集或研究生论文、生产企业提供的研究报告。

3.3 药品质量不良事件

3.3.1 企业针对药品质量的药物警戒体系 企业是否建立药品质量不良事件的管理体系,包括但不限于药品质量问题的信息收集、上报、分析评价、处理(如召回措施)等内容。

资料来源包括:生产企业官网介绍及生产企业提供的资料。

3.3.2 药品召回事件 近3年发生的因药品质量问题导致的药品召回事件(包括所评价的品种或该企业生产的其他品种)以及企业的处置措施;与药品质量相关的说明书修改事件。

资料来源包括:药物警戒报告或药品召回通知,含FDA、EMA、我国国家药品监督管理局、企业发布的召回通知,国家药品不良反应中心的数据库、药品评价中心发布的通知等。

4 特定类别或剂型药物需重点关注的評價项目^[1]

4.1 化学药品

化学药品重点关注:①多组分的天然药物原料溯源。除国家保护品种外,天然药物制剂应提供活性成分,注明主要辅料成分。②添加剂重点关注表面活性

剂的种类、来源(合成、植物或动物提取)与加入量,关注增溶剂、抗氧化剂、抑菌剂、有机溶媒与渗透压调节剂等。③对杂质或降解产物的控制程度与相关药效研究。重点关注残留异性蛋白、鞣质等高分子杂质、遗传毒性杂质。④药材、粗提物、成品的质量标准中所控制成分的一致性。⑤注射剂应考虑灭菌工艺的合理性、灭菌条件对药物稳定性的影响、所用包材对药物的影响。⑥复方制剂是否明确注明有效成分及其含量,质量标准是否包含含量或定性指标。

4.2 生物制品

生物制品重点关注:①生物类似药与原研产品的一致性,具体参见《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》。②质量稳定性,同一企业产品的批间质量一致性及药品在有效期内不同时间点的质量变化。③运输贮藏条件,运输时间和存放温度对产品质量的影响,说明书规定的存放条件,存放条件与有效期的关联性(例如是否存在通过改变贮藏温度实现延长有效期的现象)。特别关注同一通用名药品不同厂牌产品之间的贮藏条件差异。

4.3 缓控释制剂

缓控释制剂重点关注:①缓控释机制对药物释放速度及持续时间的控制效果,以及临床给药的便利性和灵活性(例如,是否允许掰开、嚼碎、研磨后给药)。②释放曲线重现性。

4.4 口服常释剂型

口服常释剂型重点关注溶出度、有关物质和降解产物、小剂量制剂的均匀度和脆碎度(可从医院药库或药房获得信息,特别是有单剂量包药机的药房)、给药便利性(如分剂量)、鼻胃管给药的一致性指标的差异,并关注外包装的变更,特别是包装相似的问题。

4.5 注射剂

注射剂重点关注不溶性微粒、粉针剂的复溶速度、混悬剂的粒度、溶液的澄清度与颜色、特殊溶媒系统(有或无,是何类溶媒,溶媒有无药理作用),管线的吸附及(或)释出、药物与丁基胶塞的相容性、渗透压、添加剂(增溶剂、抗氧化剂、助溶剂、渗透压调节剂、抑菌剂等)的应用、包材的控制与外壁残留等。

对抗菌药物的注射用粉针剂,重点关注晶型、高分子杂质、溶剂残留、大包装保温性能对药物稳定性的影响,以及配制后的贮藏条件、时间等。

4.6 软膏或眼膏等外用半固体剂型

软膏或眼膏等外用半固体剂型重点关注粒度大小与均匀度、贮藏条件等。

4.7 吸入剂

吸入剂重点关注是否含有抛射剂、肺沉积率。

4.8 滴眼剂和眼用注射剂

滴眼剂和眼用注射剂重点关注混悬型制剂的粒度与沉降体积比,渗透压、缓冲剂与抑菌剂种类及其对药物稳定性、临床用药安全性的影响,以及贮藏条件。

资料来源包括:药品质量标准、药品说明书、药品注册证书、公开发表的文献、全国会议交流论文集或研究生论文、生产企业提供的研究报告。

5 说明书、标签与包装

说明书、标签与包装重点关注:①说明书信息丰富性、更新频率;②标签印刷的清晰度、可分辨性,特别是安瓿印字的清晰度、持久性、字号,看似听似药品或多规格制剂的标示清晰性;③包装材料的质量,药盒的厚度、尺寸、严密性、易开性、塑料托盘的硬度等;④包装数量的操作友好性,包装数量是否符合临床用药常规及通常的计数习惯。

6 药品质量评价技术路线

药品质量评价技术路线包括:①明确质量评价目的;②确定产品质量层次;③质量标准评价(根据药物

类别和剂型确定重点评价项目),内容包括质量标准统一性、质量标准比较、质量提升研究;④有无质量不良事件;⑤综合各方面资料,得出结论。药品质量评价技术路线见图1。实际开展药品质量评价时,可根据评价目的选择上述项目的一项或多项进行。

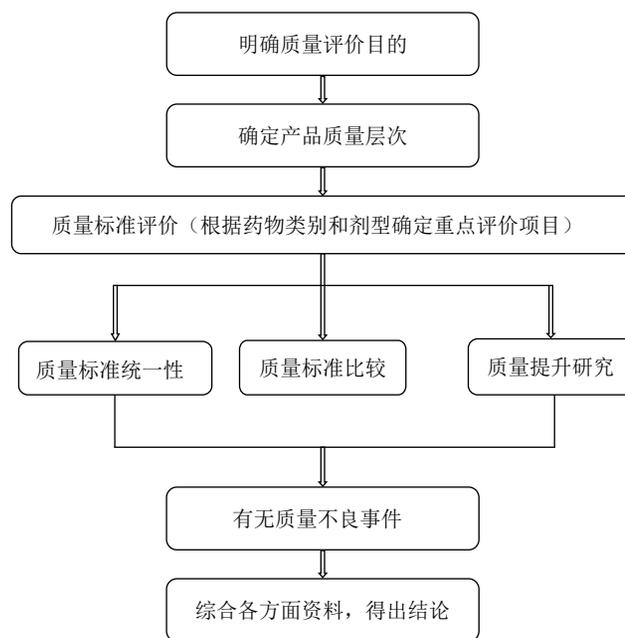
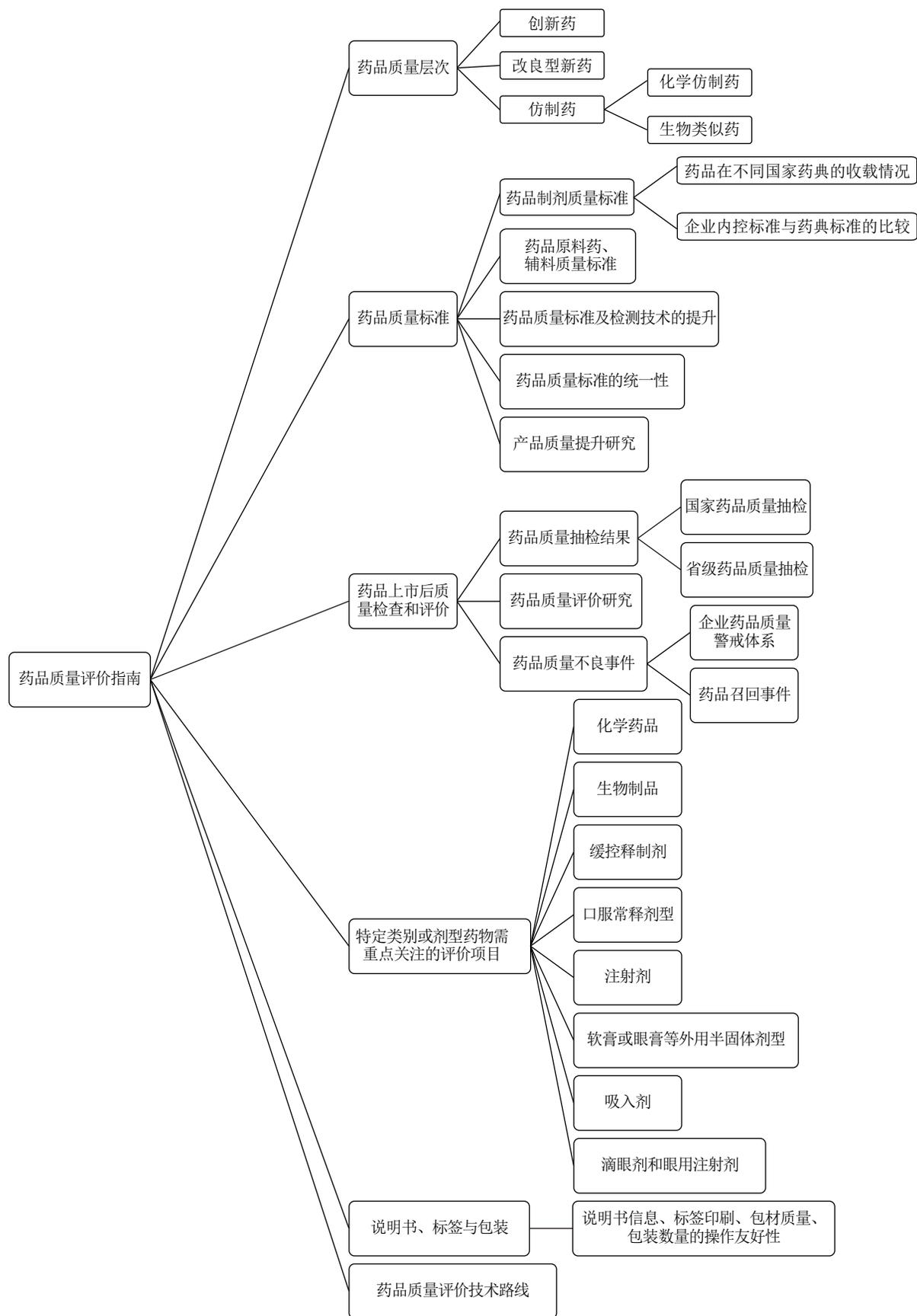


图1 药品质量评价技术路线

附:本章框架图见附图5。

【参考文献】

- [1] 中国药品综合评价指南项目组. 中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)[J]. 药品评价, 2015, 12(8): 6-26.



附图5 第五章 药品质量评价指南大纲框架图