

· 药事管理 ·

国外药品质量考察报告

(中国卫生部药品标准及药典考察组赴英国和日本考察)

编者按:

根据1985年世界卫生组织科技交流计划,中国卫生部于1986年5月11日至6月8日派出药品标准及药典考察组赴英国和日本考察。考察目的是:了解这些国家药品标准及药典组织机构及人员情况,制订药品标准及药典的程序及原则以及新药质量标准审批情况等,从中吸取有用的经验,以促进我国药品标准及药典的编制工作,提高药品标准水平,并通过考察,建立与国外同行的联系和有大的技术情报交流。

考察组由卫生部江焕波副局长领队,组员有药典委员会秘书杨岱、天津药检所所长黄乔书、辽宁省卫生厅药政处处长何毅人。现刊出此次考察报告摘要。

一、英国情况

(一)有关药品标准及药典组织机构人员情况

英国卫生及社会福利部下设药政局,药政局由三部分组成:一是药品监督员,二是许可证处,三是药典委员会的常设机构,这些都是政府工作人员。

另有药物委员会是卫生社会福利部的咨询机构,它包括5个委员会:①药物安全委员会、②药物再评价委员会、③牙科及外科材料委员会、④药典委员会、⑤兽药委员会。

药典委员会和专业委员会委员由卫生部长聘请,可以有药品生产部门的科技人员参加,而药物安全委员会和药物再评价委员会则不吸收药品生产部门的人员。

药典会实验室的主要任务是:(1)帮助专业委员会工作,对专业委员会提出需进

行实验的做具体工作;(2)修订药典标准,每年有计划进行一些方法学的研究;(3)标定和供应检验用对照品;(4)参加欧洲药典工作。

英国药学会与药品标准与药典有密切关系的机构。药学会三方面工作:一是药师的注册登记;二是检查员专门负责药房(药店)的药品质量检查(政府的监督员负责药厂的药品质量监督);三是药理学科学部,科学部下设药物实验室。该会有:①药学书籍编辑部;②科技服务处;③药理及药剂学杂志编辑部;④图书馆等。药理学试验实验室的主要任务是:(1)接受药政局的计划抽样品、监督员抽验样品及临时检验的任务;(2)药学会检查员抽样检验;(3)需法律仲裁时的检验;(4)海外样品(其他国家委托)检验。主要是为政府做工作,不进行商业活动,所以由卫生社会福利部拨给一定经费。

此外,在伦敦还有政府化学实验室,属于农业部门,是个综合性的实验室,包括香烟、酒、水果、肉鱼类食品、塑料包装等的检验,药物只是其中一部分。药物室的主要任务是:(1)政府交办的在新药审批上需做的工作(帮助药厂做些检验方法的研究等);(2)药典修订需做的试验工作;(3)仲裁检验(不做常规抽验),如监督员抽验结果与药厂自检发生矛盾时,由政府化学实验室仲裁;(4)也做些药物稳定性的探讨。所以,这个实验室对药品标准和药典的制修订,作用也很大。

(二)英国药典及药名标准的编制修订

和审批发布:

英国正式发布的法定药品标准,只有英国药典和英国兽药典。兽药典收载的品种之多及质量要求之严(与人用药一致),被认为是世界之冠。除法定标准外,还有非法定的标准。如:《马丁德尔大药典》、《英国国家药方集》、《药物分离与鉴定》、《英国草药典》等。英国药典有悠久的历史,从1618年开始编写,当时为《伦敦药典》(现在全世界仅存6本,英国博物馆及药学会各存一本,其他4本在美国),以后又有《爱丁堡药典》和《爱尔兰药典》,1864年合为《英国药典》,而1980年版英国药典是第13版。英国药典是欧洲最权威的药典之一,在世界上也是很有影响的。

药典的制订,首先由药品生产单位(药厂)起草标准,标准的审核包括药品的纯度、稳定性、方法的精确度、杂质控制以及剂量是否正确等。对发现需要改进的方法,由药典委员会实验室与药厂协作进行改进,不是完全推给药厂去做,因为实验室本身就应进行方法学的研究。

1. 药典品种收载原则

- (1) 临床常用,使用面较广的品种,但专业委员会不推荐的品种仍不上药典;
- (2) 对某种疾病有特殊疗效的品种;
- (3) 在其他国家(特别是欧洲)应用已有一定影响的品种;
- (4) 预防或诊断必需的品种;
- (5) 常用的外科敷料等。

新药的专利期为20年(包括研究试制7~8年,实际生产的专利期为12年左右),专利期间如药厂同意,经药典专业委员会批准,可以上药典。总之,药典品种的收载或删除,由“临床及剂量专业委员会”确定。

2. 标准内容的主要原则

(1) 鉴别反应:认为应尽量采用现代化仪器(如红外等)的方法。因滴定、颜色反应的方法,只是对一种药物的某基团的

检定。

(2) 检查项:根据生产和使用的实际情况,由有关专业委员会决定。但现在对杂质的控制很重视,含有什么杂质、多少量,这是研究的重点之一。

(3) 含量测定项:注意方法的专属性、精确性及灵敏度。现在高效液相法广泛使用,被认为是检验方法的一大革命,但药典收载仍要考虑广泛适用的经典方法。

3. 关于毒药问题

卫生及社会福利部有专门的办公室;管理毒剧药品,药典不注明“毒”或“剧”,如毒性大的品种,只在“注意”项加以说明,引起使用者的注意,但这样做也有问题,为什么有的品种注明,有的又不注明,不注明的品种,让人感到使用时可以随便些不加注意。故有人主张应在药典凡例中说明按各种品种的用法用量注意使用,而不在具体品种内注明“毒”、“剧”或加“注意”项。

4. 关于剂量问题

药品的剂量问题很复杂,不同病人,不同的病症,用药剂量也不同,所以1980年版英国药典对剂量只作一般使用量的规定。新版(1987年版)将取消剂量的规定,只注明制剂规格的含量;作用用途也只作简要的说明。关于药品的剂量和详细用途,将在药学会编著的《马丁德尔大药典》一书中作较详细的论述。

5. 英国药典的三大特点(根据英方介绍)

(1) 新药要经过几年的使用和有几个药厂同时生产后才考虑是否上药典,而美国新药只要批准生产后即可上药典。

(2) 英国主张少用(实物)对照品,多用红外标准图谱对照,可减少制备分发等繁杂工作,而美国则多用实物。

(3) 关于标准内容方面,如片剂的溶出度试验,英国主张根据具体品种情况而

定,溶出有问题的品种规定溶出度试验,而美国主张用溶度试验代替崩解度测定。

(三) 新药开发及质量标准

新药开发的研究及质量标准的制订紧密相关,在英国,药厂的研究机构人员很多,其中有新药分析实验室,与药典委员会密切结合,主要任务是:①对新药所用原料、中间体、成品及其制剂,建立分析检验方法;②提高质量标准水平;③结合国际潮流寻找新的方法;④研究和建立杂质(分解产物)的检测方法;⑤进行新药稳定性的研究;⑥向政府提供新药和老药的质量标准资料等。为了保证新药质量,对所用原材料、辅料及包装材料,药厂要向生产厂家提出质量要求,并派员到生产厂去监督质量。

药厂生物测定部门要进行药理、毒理(“三致”)、热原、灭菌等的试验,对试验用动物要求严格,政府有专门机构和人员进行动物养殖,养殖人员要有合格证才能从事此项工作。生产上用鲎试剂法检查热原,但成品最后出厂仍按药典规定的免法。

新药临床要取得政府的许可证,成品在市场销售也必须取得许可证。药厂报批新产品一般要向政府提供以下三方面的资料:

①药物的剂型、质量控制和分析方法。

②药理、毒性、药物动力学的资料。

③临床药理、生物利用度、临床应用及不良反应(副作用)的资料。

④新药审批由药政局的许可证处负责,技术咨询机构为药物委员会的药物安全委员会(CSM)。新药的质量标准在上药典之前均保密,由许可证处保存。

⑤关于检验用对照品:药厂还有一项重要任务是提供检验用对照品,药典中规定的标准品,一般由药厂免费提供,价格较贵的由药典委员会购买,这些标准品由药典委员会实验室标化后分发,并收取一定费用。对照品在贮存过程中要定期复核检定,以保证质量。英国药典1980年版约用350种对照品

(美国药典用900多种)。药典以外的品种,由药厂制备参考标准品或工作标准品,经政府认可后使用。如葛兰素药厂的工作标准品,需由厂内不同的实验室进行标化,如结果一致,由葛兰素集团分析中心的服务部(与政府药政部门联系)发给标化证明书才能使用。

(四) 英国药典(B.P.)以外的法定药品标准(均由药学会组织编著)

1. 《马丁德尔大药典》(Martindale The Extra pharmacopoeia)

这本书是在收集了约7000种药品资料的基础上,选载了5000种药品,包括英国的所有药物和世界上98个国家(也有中国)65种药典的药物,用拉丁名编排,内容包括药品的物理常数、鉴别法、定量法、药理作用及贮藏等,并对制剂的制备工艺有原则规定。

此书与药典的关系:①收集的品种多,包括了药典品种;②药典重点是质量标准,此书在用法剂量和作用用途等作了详细记载,如对成人、小孩和不同病症的不同使用剂量都予收载,药典只规定常用量。目的是面向临床,指导医师用药。第一版是1883年出版,到现在已有100多年的历史,现称为“马丁德尔大药典”,已出28版,五年左右改版一次,现正编写第29版,将于1988年出版。

2. 《英国国家药方集》(British National Formulary—BNF)

1930年开始编写《制剂处方集》,1947年国家实行保健服务后,为了指导医师正确用药并供管理部门和药师参考,于1949年出版第一版《国家药方集》(The National Formulary),1976~1978年改名为《英国国家药方集》(BNF),1981年政府指示出版新的BNF,把英国市场能买到的制剂都收入。此书与《马丁德尔大药典》的区别是只收制剂,不收原料药。内容包括临床使用知识、价格的比较、禁忌注意事项、标

签必需注明的内容、临床反应报告表等。从使用者的反应中进行分析,经专家讨论后出修订本,每2年改版一次。

二、日本情况

(一)有关药品标准及药典组织机构和人员情况

日本厚生省下设药务局,由药政理事辅助局长工作,分为8个课,药典(药局方)工作由药物安全课负责。

另有中央药事审议委员会(CPAC),这个委员会是厚生省最重要的咨询机构。主要任务是:1.制定和修订药典;2.审定药典外的药品标准;3.讨论新药是否批准生产或进口;4.确定药物再评价的范围和进行再评价工作;5.根据法律规定,提出药物不良反应所需支付的经济款项等。

与英国情况相似,药典委员会的委员可以有药品生产单位的专家参加,而审批新药及药物不良反应和发放许可证的专业委员会则不允许药品生产单位的人员参加。

有关药品标准的试验工作,主要由厚生省所属国立卫生试验所、国立预防卫生研究所进行。

(二)日本药局方(药典)的制修订和审批发布以及局方外的药品标准

日本药局方的历史也较悠久,第一版出版至今已有整整100年。今年4月1日起公布施行的新药典为第11版,收载中西药品等共1066种,其中新药81种,原定10年改版一次,后改为5年左右。

新药典的草案由各药厂分工起草,提交有关专业委员会。目前很多专业委员会的骨干是国立卫生试验所的专家,也有大学、科研单位及药厂的研究人员。专业委员会定期开会讨论审议后,由药局方调查会将草案提交药局方部会,部会同意后提交中央药事审议委员会,厚生省大臣在听取药事审议会意见后,根据药事法第41条1项的规定,批准颁布执行。

1. 药局方品种收载原则:

- (1) 常用或广泛使用的品种;
- (2) 虽不常用,但医疗必需的特殊药品;
- (3) 经过6年考验的新药;
- (4) 医药必需的卫生材料、制剂辅料等。

日本药局方第11版中,第一部收载常用药品及其单味制剂、医疗必需的药品共585种;第二部收载复方制剂、天然药物、制剂辅料及卫生材料共481种,合计1066种。

汉方药的收载品种,由厚生省根据药局方调查会的生药专门委员会的意见决定。

为了做好药局方品种的收载工作,药务局曾向全国500多个医院发出征求意见书,了解药物在临床使用中的情况,以供药局方品种增删的参考。

2. 关于药局方中的剂量问题

日本药局方从第9版以后就未收载药品的使用剂量,只收载极量,关于极量的规定是有法定性的,医师要超极量用药,必须在处方上超量处加注“!”符号,并重新签名。

3. 药局方外的药品标准

根据药事法的规定,除药局方外,厚生省还制定了一系列法定的药品标准,这些标准主要由国立卫生试验所、国立预防卫生研究所以及一些大学、科研单位和药厂提出初稿,经有关专业委员会审查后定稿。如:

(1)《日本药局方外医药成分规格》——全部是原料药(无制剂),都是经批准使用的药品,不少是较新的产品。其中有的品种质量标准逐步选入药局方。

(2)《日本抗生物医药基准》——包括药局方内和药局方外日本生产的全部抗生素标准。

(3)《生物学制剂标准》——是生物制剂品种的法定质量标准。

(4)《日本药局方外生药规格集》

——收载厚生省批准的210种汉方制剂的规格标准,药厂生产这210种以内的制剂,可不再经审批。

(5)《止咳药、解热镇痛药试验法》

——主要是非处方药物的规格标准。

(6)《血浆及血型检定标准》。

(7)《放射性药品标准》。

(三)药品质量监督及汉方药的质量控制

日本政府在加强药品标准制定工作的同时,也普遍推行“优良生产操作规程(GMP)”,质量主要由生产部门保证,药务局下设监督指导课,主要任务是检查GMP的执行情况,实行法定检验与抽验。

全国有2500名质量监督员,部级的监督员有20人,全部是药政人员,但都是有一定药品生产实践经验的药师。质量监督的范围包括药品、类药品、化妆品、医疗用具等。

监督员的主要任务:

1.对药厂进行常规抽验和深入检查——常规抽验每年一次,抽验品种由政府确定(一般4~5种),主要由各府的监督员执行,抽验样品送国立卫生试验所检验。深入检查由厚生省监督员结合各府进行。

2.法定检验——日本过去对抗生素、大输液、生物制品、避孕药等实行法定检验(即每批产品均须经政府检验机检验合格方准出厂),由监督员监督,样品由国立预防卫生研究所或国立卫生试验所检验。近几年由于推行GMP,产品质量未发现问题,故抗生素已取消法定检验,大输液也将取消,仅对生物制品实行法定检验。

3.对未经许可的药品进行监督管理(包括食品、化妆品中添加药物)。

4.进口药品的监督检查。

5.药品广告管理。

6.毒麻药品管理。

7.质量监督员体系及工作流程。

8.汉方药的生产也执行GMP的规定,在日本生产汉方药的原料80%依靠进口(其中大部分从中国进口),进口的药材必须是原形药材(个子货)而不是饮片,这样便于进行鉴别。外形的鉴别由有实际经验的人员进行,形态相符后,再按规定进行显微鉴别或水(醇)提取液做内在质量检查。日本药局方有收载的品种(药材),一般按药局方检查;药局方以外的药材,生产厂有厂订标准。对半成品和成品的质量也严格检查,成品多制成颗粒剂(用药材以水提取后浓缩制成)。颗粒剂检查的项目包括:性状、鉴别、纯度(杂质)检查、含量(有效成分或总提物)测定及微生物检查等。

国立卫生试验所对植物药料的鉴别也积极采用薄层层析(TLC)法,在新版(第11版)药局方汉方制剂,准备采用组成复方的几种药材的水浸液作为对照品进行鉴别试验。

(四)新药的再审查和药品的再评价

厚生省药务局对这一工作很重视,药务局下设了两个课(处)专门管理,这一工作必须密切结合药品标准的制订及临床使用的反映进行。

1.新药的再审查(Reexamination)

根据药事法的规定,新药在审批投产,还要进行再审查。这是由于新药在三期临床后,病例数还是比较少的,规定再审查制度可确保用药的安全。此制度规定新药批准投入市场后,6年内要对市售品进行质量监督和听取临床反映,实际是进行四期临床试验。这类新药包括:①新活性成份的药物,②新的复合制剂,③新的给药途径的药物。如不属于上述三类的新药,再审查时间可以缩短为4年。

再审查期间,药厂要按规定填写报表,提供关于疗效和安全方面的数据和资料。如按规定提出有效数据或伪造数据,厚生省可以吊销其新药许可证明。

2. 药品再评价 (Reevaluation)

日本自1970年提出对老药再评价, 1971年厚生省组织医药专家讨论, 1971年底在药务局指导下进行此项工作, 直至1979年作为一项制度, 在药事法中予以规定。再评价工作主要由中央药事审议委员会的再评价专业委员会(该委员会下设22个专业小组)负责进行。到目前为止, 日本对老药再评价的结果如下:

单方药物17334种, 再评价结果: 可继续生产使用的10084种, 需部分修改的6403种, 不能继续生产使用的847种。

复方药物1099种, 再评价结果: 可继续生产使用的608种, 需部分修改的302种, 不能继续生产使用的189种。

(1) 关于医疗用药(处方药物)及市售药物(非处方药物)

日本将医疗用药与可以在市场公开出售的药物(OTC药物)严格分开。医疗用药是指在医师指导下(有医师处方)才能使用的药物; OTC药物是指作用较温和, 在一定剂量范围内使用较安全, 可以直接在市场出售(不需医师处方可以购买)的药物。

(2) OTC药物必须符合下列原则:

- ①治疗作用较温和, 副作用小的药物;
- ②必须有使用说明, 注明适应症、用法、剂量、预防和治疗中可能出现的副反应等;
- ③如为天然药物, 必须是安全有效。治疗作用强烈、能成为习惯性或依赖性的药物, 不能作为OTC药物出售;
- ④适当的剂型, 便于使用。注射剂不能作为OTC药物出售。

(五) 体会

1. 日本厚生省药务局内有专职负责药典工作的官员, 象英国一样也有庞大的专家咨询机构, 充分发挥技术专家作用。

2. 日本的药政机构较健全, 工作比较细致, 在药品标准方面, 除药局方(药典)外, 还有一系列法定的药品标准, 药政部门搞新药再审查和老药再评价, 对保证和提高药品质量起了重要作用。

3. 有一套药事管理的法制, 从药品标准机构、人员的设置、药局方的编制、审批、公布以及质量监督体系(包括监督员制)都有法律规定, 一切依法办事。

(卫生部药政管理局)

· 文摘 ·

噻烷丙胺和双氢克尿噻抗高血压作用比较

噻烷丙胺(Tiapamil)是钙通道阻滞剂, 其化学结构与戊脉安相似。笔者用随机、双盲法比较噻烷丙胺和双氢克尿噻(HCTZ)抗高血压作用。

30名受试者, 年龄44~80伴有中度高血压病(世界卫生组织标准I~II期)参加并完成试验。试验前患者至少一周停止其它治疗, 再给安慰剂片二周。然后给予有效药物每日二次, 连续三周, 分次给HCTZ 25~50mg或噻烷丙胺300~600mg或给最大量, 直到仰卧舒张期血压不高于12kpa(90mmHg)。结果药物治疗后, 仰卧收缩期血压噻烷丙胺组比原来降低2.7kpa(20mmHg), HCTZ组降低3.6kpa(27mmHg); 仰卧舒张压中值分别降低1.9kpa(14mmHg)和2.4kpa(18mmHg); 两药治

疗后对仰卧收缩压无明显差异, 两药对心率, 均无明显影响。HCTZ组5人血清K⁺下降($\leq 3.5\text{mmol/L}$)而噻烷丙胺对实验室化验值无明显影响。噻烷丙胺组1人、HCTZ组3人出现头晕, HCTZ组1人发生急性尿酸性关节炎。

研究表明: 噻烷丙胺是有效的抗动脉高血压药物, 副作用小, 其降低血压效果与年龄无关。本品可以取代利尿药, 作为治疗轻度至中度高血压的首选药, 但还需进一步研究长期应用本品抗高血压的持续作用。

[J Clin Pharmacol《临床药理学杂志》, 27: 18~21, 1987(英文)]

张跃晨摘 王 茜校 张紫洞审