

辽宁省医疗机构制剂注册中存在的问题及对策探讨

黄森*, 胡春丽, 汪丽, 沈文娟(辽宁省药械审评与监测中心, 沈阳 110003)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2608-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.05

摘要 目的:促进医疗机构制剂注册的规范化。方法:结合辽宁省2010—2014年医疗机构制剂申报注册新品种的技术审评情况,分析医疗机构制剂注册申报资料中普遍存在的问题,并提出解决对策与建议。结果与结论:医疗机构制剂注册申报资料中主要存在制剂名称不规范、立题目的书写不清楚与表述不恰当、说明书及标签不规范、配制工艺研究不完善等问题。为了规范医疗机构制剂注册申报资料的真实性和完整性,建议应加大现场核查力度、加强5年临床使用历史检查、提高医院制剂申报单位研发水平、强化医疗机构是制剂配制质量安全第一责任人的理念,以确保医疗机构制剂安全、有效。

关键词 医疗机构;制剂注册;存在问题;建议

Discussion on the Problems and Countermeasures of the Preparation Registration in Medical Institutions in Liaoning

HUANG Sen, HU Chun-li, WANG Li, SHEN Wen-juan (Liaoning Center for Drug and Device Evaluation and Monitoring, Shenyang 110003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To standardized declaration of preparation registration in medical institutions. METHODS: With the combination of registration review of new varieties in the preparation registration in medical institutions in Liaoning province from 2010 to 2014, the existing problems in drug registration information of preparation in medical institutions were introduced, and the solutions and suggestions were proposed. RESULTS & CONCLUSIONS: The main problems of registration information of preparation in medical institutions included non-standardized preparation name, unclear topic and writing, inappropriate instructions and labels, and imperfect preparation process, etc. To standardize the preparation registration authenticity and integrity of registration information of medical institutions, it is suggested to increase on-site verification efforts, strengthen the five years clinical using historical inspection, improve the level of research and development of hospital preparations declaration units, and strengthen the idea that the medical institutions should be responsible for the quality and safety of preparations to ensure the safety and effectiveness.

KEYWORDS Medical institution; Preparation registration; Existing problems; Suggestion

《医疗机构制剂注册管理办法》(简称《办法》)对医疗机构制剂有明确的定义,是指医疗机构根据本单位临床需要经批准而配制的、自用的固定处方制剂^[1]。该《办法》于2005年由国家食品药品监督管理局发布,是建国以来我国第一次针对医疗机构制剂注册管理的法规文件,使医疗机构制剂的研发、审批实现了规范化和科学化管理,推动了医疗机构制剂注册的全面发展。但与药品注册相比,国内医疗机构制剂注册的法规尚不完善,申报单位的研究尚处于较低水平,申报资料试验数据的溯源性仍较差。为了进一步规范我国医院制剂注册申报技术资料的真实性和完整性,笔者调查了辽宁省2010—2014年制剂注册申报资料的审查情况,从制剂名称、配制工艺研究、说明书标签、质量稳定性研究等方面对审评中存在的问题进行总结、分析并提出解决方案,以规范我国医疗机构制剂的注册申报。

1 辽宁省2010—2014年医疗机构制剂注册审评情况

根据辽宁省药械审评与监测中心制剂注册申报资料接收统计数据显示,该省2010—2014年共接收新医疗机构制剂60个。其中,2010年17个,2011年13个,2012年3个,2013年15

个,2014年12个,平均每年12个。经过技术审评通过注册品种43个,撤回和未通过品种17个,审评通过率约为71.7%。从申请类别上看,全部为中药制剂。所有品种中申报临床试验的1个,占1.7%;其余均为减免药效学、毒理学和临床试验,直接申请配制的品种。

上述注册申报品种中,数量最多的为申请治疗消化系统疾病(包括胃溃疡、肠炎等)的品种,共13个,占21.7%;其次为申请治疗呼吸系统疾病的品种(包括呼吸道感染、支气管炎、肺炎等),共9个,占15%。申报品种涉及的剂型十分广泛,其中最多的为散剂,有13个,占21.7%;其次为颗粒剂和丸剂,分别有11个和10个,占18.3%和16.7%。

申报品种数量2010—2012年呈年度递减,2012年申报品种数量为5年中最少,仅为3个;2013—2014年品种数量呈稳步递增,2014年达到平均数12个。这些与辽宁省食品药品监督管理局2012年发布《辽宁省医疗机构制剂注册技术指南》^[2](简称《指南》)细化了制剂注册要求有很大关系。随着申报单位对《指南》理解的加深,医疗机构制剂注册在申报数量回升的同时,申报资料质量也有所提高。但与现行相关法规要求相比,注册申报资料中仍存在制剂名称和说明书标签不规范、立题目的表述不当、试验研究不完善等问题,这些问题都影响到了品种审评的通过率。

*高级工程师。研究方向:新药研发、药品注册审评。电话:024-31602660。E-mail:huangsen2004_2000@163.com

2 辽宁省医疗机构制剂注册申报资料和试验研究中存在的问题

2.1 制剂名称不规范

2.1.1 制剂名称不符合医疗机构制剂命名原则 如“天贝×××合剂”,其中“天”代表天麻,为处方中的佐药,非主要药材,不符合命名原则。

2.1.2 功能主治与制剂名称不符 如“前列康×××”,从名称上看用于治疗前列腺炎、前列腺增生,而注册申报资料中的功能主治为“清热燥湿、利水通淋,用于尿路感染”,两者明显不符。

2.1.3 制剂命名未采用中医术语 如“×××降糖丸”,其中“降糖”为西医术语,中医治疗糖尿病对应的疾病名称应该是消渴症。

2.1.4 制剂名称夸大疗效宣传 如“×××灵”和“×××速效胶囊”等。

2.2 立题目的书写不清楚、表述不恰当

2.2.1 立题目的书写太过简单 如立题目的仅写为“由于目前门诊×××患者日益增多,为满足患者服用方便的要求,申请院内制剂”,并非从开发药物角度进行系统的阐述。品种立题的合理性和必要性对于通过审评具有重要意义,申报单位至少应当提供国内相关疾病发展现状、相关药物及同类药物治疗现状的综述。

2.2.2 立题目的表述不恰当 如申请治疗高血压的“×××降压片”,立题目的中只是简单罗列出了处方中单味药材在药典中的作用,并未说明组方配伍后的功能主治。

2.3 说明书及标签不规范

2.3.1 功能主治过于宽泛 如某一治疗咳嗽的制剂,其功能主治为“宣肺止咳、清热化痰,用于急性慢性支气管炎、肺炎、哮喘及慢性支气管炎急性发作等”,几乎囊括了所有咳嗽的常见病。以上不同的疾病,其发病机制和部位不同,相应的治疗方法也应有所不同,一个制剂不可能同时治疗所有病因引起的咳嗽。

2.3.2 功能主治与处方中药味的功用相悖 如某制剂的功能主治为治疗甲亢,而处方中含有海藻,海藻中富含碘,碘会加重甲亢的病情^[9]。

2.3.3 用法用量表述不合理 如“×××合剂”,每次用量为50~150 ml,每日2~3次。其最大用量450 ml和最小用量100 ml相差4.5倍。用量不同,药效也不相同,在临床使用过程中应固定每次的服用量和每日用药次数,以确保制剂相对稳定的疗效。

2.4 处方中药味书写不规范、处方组成缺乏理论依据

2.4.1 药材饮片名称未按法定标准规范书写 如将“焦山楂”写成“山楂”,将“炒栀子”写成“栀子”,将“苦杏仁”写成“杏仁”。药材饮片名称应按照2010年版《中国药典》(一部)规定的规范名称书写。

2.4.2 处方量不明确,未以科学的计量单位表示 如蜈蚣,处方中只写明了使用条数,未明确具体用量,也未写明克数。

2.4.3 处方组成缺乏理论依据 如申报资料中未说明处方中的君、臣、佐、使药味,对组方及配伍缺乏系统研究。

2.4.4 处方组成不合理 如处方中使用苦寒药龙胆治疗脾胃气虚和脾肾两虚病症,不符合“寒者热之”“热者寒之”“虚则补之”“实则泻之”的中医治疗原则。苦寒药会加重虚证^[9],应用温补类药材更为合适。

2.4.5 含野生濒危药材的制剂未进行严格管理^[10] 羚羊角、穿山甲等珍稀药材,国家明文规定仅限于定点医院临床使用和中药生产,不得在定点医院外以零售方式公开出售。如处方中使用“穿山甲(制)”,申报单位应提供允许其使用的相关证明性文件。

2.5 配制工艺研究不完善

2.5.1 工艺设计不合理 如处方中含有药材生山楂,工艺要求原粉入药,其粉碎困难,可操作性差。

2.5.2 工艺参数不详细 如缺少药材粉碎出粉率,缺少中试放大试验数据(包括试制批号、投料量、半成品量、辅料用量、成品量、成品率等),制剂成型工艺研究中未对辅料种类及数量进行筛选。

2.5.3 工艺路线不合理 如鹿角胶,属于动物药,为鹿科动物梅花鹿和马鹿的角煎熬而成的胶块,采用水煎煮提取后溶液黏稠,过滤困难。

2.5.4 关键工艺的控制参数不明确 如工艺中只写明“干燥”“浸膏浓缩至相对密度1.02”等,应具体描述干燥方式、时间、温度等参数,相对密度应注明测量时的温度。

2.5.5 剂型选择不合理 如“×××合剂”治疗糖尿病合并肾病,每次100 ml,每日2次。糖尿病肾病需要控制饮水量,使用含水量较大的合剂,不利于患者病情的康复,宜采用浓煎液或片剂等其他剂型。

2.6 质量、稳定性试验研究不充分

2.6.1 药材检验报告中检查项目不全 如2010年版《中国药典》(一部)规定黄芪应检测农药残留量、金银花应检测重金属及有害元素等,申报资料未提供该项试验检测数据。

2.6.2 薄层色谱鉴别药味过少、专属性差 如处方中药味较多,但只进行了1、2味药材的薄层鉴别。申报单位应尽量对方中的君药、臣药、毒剧药、贵重药等进行鉴别,通常至少为处方中药味总数的1/3。

2.6.3 薄层鉴别图谱不符合要求 如薄层色谱图采用手绘。应提供薄层鉴别彩色照片,至少应提供质量研究和稳定性试验首尾两次检查的照片,并标注样品、对照品或对照药材。

2.6.4 质量标准内容与质量研究结果不一致 如长期稳定性试验考察条件为10~20℃,是阴凉贮存;而质量标准中【贮藏】项内容为“密封”,是室温贮存,两者不一致。质量标准中的贮藏条件应根据稳定性试验考察条件及结果来确定。

2.6.5 质量标准中检查项设置不全 如处方中 Toxic 药材(川乌、草乌等)未按药典规定进行乌头碱限量检查,或者检测的限度指标与现行版药典不一致。应按照最新版药典的方法对其进行检测。

2.7 药效学试验结果不正确

2.7.1 药效学试验结果不能支持临床适应证 如用于各种病原性微生物所致外阴炎及阴道炎的制剂,试验结果为该制剂仅对耳肿胀模型动物有一定的抗炎作用,对大肠埃希菌感染及金黄色葡萄球菌感染模型动物未见显著抑制作用。

2.7.2 药效学试验结果与疗效不相符 如药效学试验结果为阴性,不能证明申报制剂具有相应的临床疗效。

2.8 临床试验方案不符合相关技术指导原则的要求

2.8.1 临床评价指标不明确或不符合相关指导原则 如某抗高血压制剂的临床试验方案中仅写明主要疗效评价指标为舒张压,既没有明确评价的时间点在给药后第几周,也没有明确

是舒张压降低值,还是舒张压达标率^[5]。

2.8.2 中医临床疗效指标主观化 如中医症候改善指标以“好”“良好”和“一般”来表示,不能客观评价疗效,应采用具体分值给予量化。

2.9 申请免报药效学、毒理学、临床试验中存在的问题

《办法》规定,制剂名称、配制工艺、质量研究、稳定性研究等资料为必须申报项目,而药效学试验、急性毒性试验、长期毒性试验、临床研究方案、临床研究总结等5项申报资料可根据品种的具体情况确定是否免报或免报其中部分项目。

2.9.1 申报单位提供的免报申请太过简单 如免报申请中未能具体描述符合法规中的哪些免报条件,申请免报哪项申报资料。

2.9.2 非传统工艺配制品种申请免报药效学、急性毒性试验 如使用乙醇作为溶剂进行提取的制剂,属于非传统工艺配制,应提供药效学、急性毒性试验资料。

2.9.3 不符合条件的品种申请了免药效学、毒理学和临床试验 如处方中同时含有丁香和郁金、芒硝和三棱,属中药配伍中的“相反”范畴,两种药物合用,能产生或增强毒性反应或副作用^[6],必须提供药效学、毒理学、临床试验资料。

3 对医疗机构制剂注册申报的建议

3.1 加大现场核查力度,保证申报资料的真实性

从2007年开始,我国大部分省、自治区、直辖市食品药品监督管理局陆续发布了《医疗机构制剂现场核查及抽样程序规定》,对医疗机构制剂提升了现场核查力度。目前,我国医院制剂现场核查往往针对的只是试验原始记录和使用设备等情况真实性和一致性的检查。随着制剂注册要求的逐步提高,监管部门应继续加大制剂注册现场核查力度,特别是对制剂处方、工艺研究、试验样品代表性、稳定性等与医疗机构制剂室匹配情况^[7]的核查,以确保申报资料的真实性。

3.2 加大5年临床使用历史的检查,证明申请免报的合理性

根据《办法》的规定,依据中医药理论组方、利用传统工艺配制、且该处方在本医疗机构具有5年以上(含5年)使用历史的中药制剂,可免报药效学和临床试验资料。

目前,我国医疗机构制剂注册申报品种大多数为申请免报临床试验品种,多数医疗机构制剂提供的临床使用已超过5年的声明均为单纯的书面说明,并无相关资料作为佐证,这也是一直困扰着技术审评的一个问题。为了更好地贯彻执行《办法》中的相关规定,笔者建议在实际核查中加大5年临床使用历史的检查,同时要求申报单位提供申报品种“有5年以上临床使用历史”的以下证明性文件及资料:(1)申报单位声明申报品种“有5年以上临床使用历史”的,是指固定处方5年以上,即处方组成固定和处方中药味用量固定,并与申报资料一致。如处方药味用量确需变化的,需提供变化的理由或依据。(2)现场核查时需现场检查该申报单位药剂科的发药记录或划价单。申报单位如有伦理委员会的相关记录、科研课题、文献、门诊病历、住院病历、处方笺等,可作为辅助性证明资料。(3)申请免报药理学、临床试验资料的,申请注册时需提100例以上固定处方的处方笺或病历,每年至少20例以上。

3.3 对制剂申报单位进行培训,提高研究水平

医疗机构制剂审评审批部门应定期对医院等制剂申报单

位进行培训,指导其开展研究工作,特别是研究方法、试验要求和申报资料规范性等内容的讲解。申报单位应切实重视医院制剂的开发,指派具有专业知识的人员进行研究,并加大研发投入^[8],适当购置一些检验手段较强的先进仪器,加强原辅料检验及成品、半成品的质量控制^[9]。从源头做起,对医疗机构制剂质量进行充分的试验研究^[10],努力完善医疗机构制剂质量标准^[11],使医院制剂的质量从研发阶段起得到保障。

3.4 强化“医疗机构是医疗机构制剂配制质量安全第一责任人”的理念

虽然医疗机构制剂具有区别于上市药品的特性,但其属性首先是药品,不应总强调医院制剂的特殊性而降低对其管理的要求。医疗机构作为医疗机构制剂质量的第一责任人,应本着科学、责任、法律、道德和良知的要求进行制剂配制,严格要求制剂室必须符合药品生产的基本要求,确保医院制剂室的质量安全,确保公众用药安全。

4 结语

经过对辽宁省2010—2014年医疗机构制剂注册审评情况的调查结果表明,我国制剂注册申报资料中存在不符合《办法》规定的共性问题,希望注册申请人能加以关注,以免影响申报进度及成功率。只有保证了医疗机构制剂的研发质量和申报资料的真实性、完整性,才能使医院制剂不断向安全、有效、稳定的方向发展。

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[S].2005-06-22.
- [2] 辽宁省食品药品监督管理局技术审评中心.辽宁省医疗机构制剂注册技术指南:中药部分:试行[S].2012-11-09.
- [3] 贾娜,汪丽,张珂良,等.医疗机构制剂注册申报资料的常见问题及建议[J].中国药事,2011,11(25):1100.
- [4] 国家林业局,卫生部,国家工商行政管理总局,等.关于加强赛加羚羊、穿山甲、稀有蛇类资源保护和规范其产品入药管理的通知[S].2007-11-12.
- [5] 王瑾,柴栋.药物临床试验方案的常见问题分析[J].中国药物应用与监测,2009,6(6):368.
- [6] 樊东升.“十八反”和“十九畏”部分药物临床应用安全性观察[J].中国药物与临床,2010,10(6):715.
- [7] 谢正福,唐年忠.广东省医疗机构制剂申报资料存在问题讨论[J].今日药学,2013,23(7):465.
- [8] 王赛男,田侃.2008—2012年江苏省医疗机构制剂的现状分析[J].中国药房,2014,25(9):781.
- [9] 李连新,吴小琼.加强医院制剂质量管理的体会[J].中国药业,2012,21(4):9.
- [10] 贾娜,姜翠蕾,汪丽,等.医疗机构制剂再注册存在的问题及建议[J].中国药事,2014,28(2):147.
- [11] 沈文娟,张珂良,汪丽,等.对我国医疗机构制剂管理现状的思考[J].中国药事,2012,26(4):321.

(收稿日期:2015-01-19 修回日期:2015-04-20)

(编辑:杨小军)