

【中成藥註冊】

品質性資料

技術指引

目錄

	頁數
(A) 引言	3 !
(B) 個別品質性資料內容	
(1) 製造方法	3
(2) 原料理化性質資料	4
(3) 品質標準、化驗方法及化驗報告	6
(4) 加速穩定性試驗	7
(5) 常溫穩定性試驗	8
(6) 一般穩定性資料	8
(C) 進行試驗的場所水平要求	9
附錄一 中成藥的各種劑型一般檢查項目	ii
附錄二 穩定性試驗的技術指引	iii !

(A) 引言

申請中成藥註冊時，申請人須提交充分有關其藥品的品質性資料供中藥組審核。藥品品質性資料包括：

- 製造方法；
- 原物理化性質資料；
- 品質標準、化驗方法及化驗報告；及
- 穩定性試驗報告。

(B) 個別品質性資料內容

(1) 製造方法

(i) 目的

中成藥的製造方法與藥品品質有密切的關係，其製造過程中的每個步驟，所用材料及份量，以及溫度、濕度等都會影響製成品的質量，從而影響藥品的安全性及成效性。因此，申請人所提交的中成藥製造方法，對保證藥品的品質有重大的意義。

(ii) 內容要求

中成藥的製造過程應以保證藥品的品質為首要。要求提交以下資料：

【製造過程】

須根據各製備工藝寫出簡明的製造過程，每種藥材原料處理的工藝，及輔料的名稱和用量等。對質量有影響的工藝，應列出控制的技術條件，例如：藥材煎煮的時間和次數等。舉例如下：

1. 龍膽瀉肝丸：配方內各味藥材，粉碎成細粉，過篩，混勻，用水泛丸，乾燥，即得。
2. 牛黃解毒片：配方內之藥材中，雄黃水飛；大黃粉碎成細粉；牛黃、冰片研細，其餘黃芩等四味加水煎煮二次，每次二小時，合併煎液，過濾，濾液濃縮成稠膏，加入大黃、雄黃粉末，製成顆粒，乾燥，再加入牛黃、冰片粉末，混勻，壓製成片，即得。

(2) 原物理化性質資料

(i) 目的

申請人提交的中成藥的原物理化性質資料，目的是能準確鑒別藥品原料及確保藥品原料之品質，並證明該原料已達到應有的標準。

(ii) 內容要求

a) 如該中成藥的原料屬於以下四類，申請人須提交中成藥的原物理化性質的文獻或科學研究資料：

1. 新發現的藥材
2. 藥材新的藥用部位
3. 藥材中提取的有效部位
4. 複方中提取的有效部位群

具體內容可包括以下四方面或其他適合的方法：

1. 性狀觀察：

– 所提供的資料對藥品原料的形狀、大小、色澤、質地、斷面特徵及氣味等性狀作出描述。

2. 原料鑒定：

– 原料鑒別一般應視乎原料的理化性質而選用適合的鑒別方法，所選用的鑒別方法應能對該藥品的原料及其含有的化學成分進行分析和鑒定。

– 鑒別方法可包括顯微鑒別、一般理化鑒別、色譜分析法和光譜分析法，以及其他適合的方法。

i. **顯微鑒別**：利用光學或電子顯微鏡對藥品原料的內部組織進行觀察所得的資料，例如：澱粉形狀、晶體形狀。

ii. **一般理化鑒別**：透過一般物理和化學分析方法，對藥品原料及其含有的化學成分進行鑒別試驗。

iii. **色譜分析法(chromatography)**：透過各種色譜分析法，對藥品原料及其含有的化學成分進行分析所得到的圖譜，可提供鑒別和含量測定資料。常用色譜分析法包括薄層色譜法(TLC)、氣相色譜法(GC)、高效液相色譜法(HPLC)。

iv. 光譜分析法(spectrometry): 透過各種光譜分析法對藥品原料及其含有的化學成分進行分析所得到的圖譜，可提供鑒別和含量測定的資料（例如：紫外—可見吸收光譜、紅外光譜等）。

- 在情況許可下，色譜及光譜分析應選用適宜的對照品或對照藥材做對照試驗。

3. 原料檢查：檢查混入藥品原料中的雜質的種類和含量。製造商須釐定雜質含量可接受的標準，並提出其支持理據。原料檢查包括以下三項：

i. 雜質檢查：對藥材有機雜質(例如：摻雜的藥材)和無機雜質(例如：泥沙)的檢查，可以用肉眼或放大鏡觀察，將雜質揀出，並計算其含量。

ii. 灰分檢查：對藥材總灰分或酸不溶性灰分(acid insoluble ash)的檢查。

iii. 水分檢查：對藥材水分含量的檢查。

4. 含量測定：

- 有效成分或指標成分含量的高低是藥材品質的重要標誌。含量測定方法可以色譜分析法、光譜分析法或一般物理和化學方法等進行。如該中成藥的含量測定方法屬於自行研究所建立，申請人應闡明該等方法的原理並提供有關資料，當中應包括方法學的考察(method validation)等。

- 製造商須釐定含量測定項目中有效成分或指標成分含量的水平，並提出其支持理據。

- 申請人除需要就以上的檢測項目確立相應的化驗方法外，還須提供該等方法的實驗條件及選用的理據，以及有關的化驗報告。

(b) 如有關中成藥的原料並不屬於上述(a)內所列的四類，申請人一般只需要提交該中成藥的藥品原料理化性質的文獻資料，並清楚說明有關資料的出處，例如：中國藥典內所收載的藥材有關性狀、鑒別、檢查和含量測定等的資料，而不需要提交有關中成藥的原料的化驗報告。

(3) 品質標準、化驗方法及化驗報告

(i) 目的

中成藥的品質標準是指製造商為其製成品制定的質量標準。製成品的化驗方法則根據品質標準中的檢測項目而制定。化驗報告則反映製成品所到達的質量水平。這些要求的目的是為確保中成藥具有一致及穩定的品質，並達到應有的質量水平。

(ii) 內容要求

【中成藥的品質標準】

中成藥的品質標準應由製造商制定並提交中藥組審核，品質標準應包括以下項目或其他合適項目：

a) 性狀：

- 指對製成品的外觀色澤、形態及氣味等作出描述。

b) 鑒別：

- 建立製成品的鑒別項目時，應首選處方中主藥、貴重藥及毒性藥。

- 鑒別方法可包括顯微鑒別、一般理化鑒別、光譜鑒別 (spectrometry) 及色譜鑒別 (chromatography) 等。

- 在情況許可下，色譜及光譜分析應選用適宜的對照品或對照藥材做對照試驗。應選用專屬性強 (specific)、靈敏度高 (sensitive)、重現性好 (reproducible) 的鑒別方法，並應說明該等方法的依據，及鑒別圖譜和數據的應用。

c) 含量測定：

- 建立製成品的含量測定項目時，應首選處方中的主藥、貴重藥及毒性藥的化學成分制訂合理的含量測定方法。

- 如有需要可選處方中其他藥味的已知化學成份或能反映內在品質的指標成分作測定項目。如技術上無法對單一化學成分作檢測，可以把總成分的含量或浸出物的含量作為質量標準。

- 製成品的已知化學成份或指標成份的含量測定的方法可參考有關文獻，也可自行研究建立。自行建立的研究方法，申請人應闡明其方法的原理並提供有關參考資料，當中應包括方法學的考察 (method validation) 等。製成品如含有毒性藥材，應規定其有毒成分的上限。

d) 檢查：

- 申請人應列明製成品中的雜質，如外來重金屬及有毒元素、農藥殘留及微生物污染等方面的標準。
- 申請人須就其製成品的不同劑型訂定相應的檢查項目，並列明該項目的品質標準。中成藥的各種劑型一般檢查項目請參考附錄一第 ii 頁。

【化驗方法】

申請人須就其產品在【中成藥的品質標準】中制定的檢測項目，確立相應的化驗方法，並提供有關依據(包括方法的實驗條件及選用的理據)。所選用的化驗方法應能以準確鑒別製成品及反映其品質為要旨。

【化驗報告】

化驗報告中所有的測試均應按照已制定的【化驗方法】進行，所得出之結果亦必須符合【中成藥的品質標準】內所訂明的要求。

(4) 加速穩定性試驗

(i) 目的：

加速穩定性試驗是推斷藥品有效期的方法。

(ii) 內容簡要：

加速穩定性試驗是指將產品放置於特定的溫度及濕度中(即於 37°C-40°C 和相對濕度 75±5% 的環境中)，定期考察藥物質量的改變以推斷有效期，但因應不同的劑型其聲稱的期限不能超過 2 年。

【有關試驗方法及各劑型的考核項目，請參看附錄二第 iii 頁。】

(5) 常溫穩定性試驗

(i) 目的：

常溫穩定性試驗是保證藥品在有效期內臨床應用的安全與有效，為確定產品有效期提供主要依據。

(ii) 內容簡要：

常溫穩定性試驗是指將產品在上市用包裝條件下，置於常溫下(即於 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 和相對濕度 $60\%\pm 5\%$ 的環境中)，定期考察藥物質量的改變，以釐定有效期。

【有關試驗方法及各劑型的考核項目，請參看附錄二第 iii 頁。】

(6) 一般穩定性資料

(i) 目的：

一般穩定性資料是於藥品擬定的有效期內，進行留樣觀察及檢驗，為確定藥品有效期提供依據。

(ii) 適用的產品：

所有於過渡性註冊申請截止日前，已在香港製造或銷售的固有藥類別及非固有藥類別的中成藥。

(iii) 內容簡要：

一般穩定性資料是指將藥品在上市包裝的條件下，置於室溫或該藥品建議的貯存環境下，保存於其廠內，定期進行檢驗，以確定藥品的有效期。

【有關試驗方法及各劑型的考核項目，請參看附錄二第 iii-vi 頁。】

(C) 進行試驗的場所水平要求

- 進行藥品原料化驗及品質標準化驗的場所，必須達到國際標準化組織所訂定的規範，即 ISO 17025、《藥物非臨床研究質量管理規範》(Good Laboratory Practice, GLP) 或須為獲中藥組接納的化驗所。內地國家食品藥品監督管理局及中藥組認同的內地藥檢所亦可被接納。

- 如化驗所已獲得 -

1. 重金屬及有毒元素含量測試；
2. 微生物限度測試；及
3. 農藥殘留量測試

三項安全性測試的 ISO/IEC 17025 認可，中藥組亦會接納其發出的製成品的品質標準化驗報告及穩定性試驗報告。

- 有關進行穩定性試驗的場所要求方面，至少第一批藥品的穩定性試驗必須於符合以上要求的場所進行，其餘批次藥品的穩定性試驗，可由藥品的製造商進行，而該製造商在中成藥的製造及品質控制方面必須符合《藥品生產質量管理規範》(Good Manufacturing Practice, GMP)的要求。