附件1-3

国家药品计划抽验质量分析指导原则

# 探索性研究质量分析要点

探索性研究应当遵循实事求是、科学、合理的原则，本着发现问题、解决问题的态度，以客观评价药品质量为目的来开展研究。避免不切实际的过度研究。

开展的探索性研究应针对处方工艺、现行标准与质量存在的主要或重要缺陷、标准检验发现的问题开展，围绕质量评价、质量控制和质量提高来进行，并提出解决问题的办法或建议，探索性研究的内容应当是影响本品质量的关键因素。

探索性研究不是新药研究，不建议重复新药临床前研究与I期临床研究的内容，如：药物合成路径，稳定性试验（不包括影响因素实验），药理、毒理、生物利用度与生物等效性试验等。

## 1.1化学药品——口服固体制剂

重点关注溶出度或释放度与有关物质等。

**1.1.1溶出度或释放度**。与国外标准的异同；方法、介质类型、介质pH与体积、转速、取样时间与限度设置的科学性与合理性。

以桨法50转/分（或篮法100转/分），介质体积900ml，考察 pH1.2（可加适量氯化钠）、pH4.0～4.5醋酸盐缓冲液、pH6.8磷酸盐缓冲液和水4种介质，测定6～12个制剂单位的溶出曲线，取样点3～5个，并选择原研厂产品或合适的产品作参比制剂，分析溶出值的均匀性，以f2因子法或AV法（3.7）进行溶出曲线比较。分析标准中溶出度或释放度检查项的科学性与合理性；分析溶出度或释放度与处方工艺的关系，特别是制粒与压片工艺。

生物利用度与生物等效性不在评价性抽验的范围内。

**1.1.2有关物质**。与国外标准的异同；TLC方法的分离度与检出限是否符合要求，建议考虑将TLC修订为HPLC法。

HPLC法重点关注分离度、检出限与定量限；关注检测器参数设置（UV重点关注检测波长、ELSD重点关注不同类型参数设定等）、进样浓度、供试品与对照品制备用溶剂（特别关注部分特殊品种的溶剂效应）、杂质限度设定的合理性；对于面积归一化法大于0.1%的未知杂质，可采用LC-MSn法进行结构分析；对有关物质测定方法的合理性进行评价，如需测定相对响应因子，建议采用斜率比法（需对制备的标准曲线的有效性进行评价），优先考虑主成分自身对照法的可行性；需要时可进一步考虑其毒性影响。

分析杂质的来源，探讨降低杂质的办法。分析有关物质与处方工艺、包装材料等的关系，特别是制粒工艺、成型工艺等，并考虑辅料与有关物质降解的关系；分析水分与药物稳定性、有关物质产生是否有关，考虑有关物质与包装材料透水性的关系。

## 1.1.2化学药品——注射剂

重点关注安全性、有关物质、渗透压、添加剂（稳定剂、抗氧剂、助溶剂、等渗剂等）、pH值、溶液澄清度与颜色、不溶性微粒与可见异物等。

**1.2.1安全性**。分析灭菌工艺的合理性，关注F0值。对F0值小于8的工艺分析其是否还有其他手段来保证灭菌有效性，如：用0.22μm以下滤膜过滤、全密闭灌装与封口等。关注灭菌条件对药物稳定性的影响。关注细菌内毒素方法与限度。

**1.2.2有关物质**。同2.1.2。

**1.2.3渗透压**。关注小针剂的渗透压范围，处方工艺的改变、添加剂的加入等都会表现渗透压变化。

**1.2.4添加剂**。关注添加剂的品种、加入量、加入的必要性、合理性以及对药物稳定性的影响。

**1.2.5抗生素**。无菌分装的注射用粉针，重点关注晶型、溶液的澄清度与颜色、有关物质、溶剂残留、包材（如胶塞）相容性；对于有可能产生聚合物的品种，建议考察其聚合物的水平，并应评价测定方法的科学性和合理性，考察聚合物与有关物质之间的相关性，探讨有关物质测定方法取代聚合物测定方法的可行性，探讨采用高效GPC替代现行聚合物测定方法的可行性，并重点考察不同方法测定结果之间的相关性。

## 1.3化学药品——滴眼剂

重点关注渗透压、pH值或无菌。关注缓冲剂与防腐剂种类及其对药物稳定性的影响；适当考虑对滴眼液的黏度的评价，分析处方的合理性及工艺稳定性。

## 1.4化学药品——软膏剂、乳膏剂

重点关注微生物限度或无菌、防腐剂、混悬型乳膏剂的粒度。

## 1.5中药——口服制剂

**1.5.1药材**。关注药材的基原、产地，关注药材品质；考察是否存在投假劣药材或饮片的情况。如使用染色药材、硫磺熏蒸药材、增重药材，使用非药用部位，冒充贵细药材等。

**1.5.2生产工艺**。关注不同企业不同生产工艺对药品质量的影响，特别是药材前处理情况，是否切片或粉碎，切片的厚度及粉碎的粒度；药材煎煮或提取时间等；关注生产工艺中有效成分的转移率；考察是否存在未按批准的处方投料、不按批准的工艺生产等情况；蜜丸应关注蜂蜜用量与质量。

**1.5.3质量控制**。重点关注标准中未控制的药味，包括定性与定量。可尝试用指纹图谱、特征图谱、一标多测、浸出物或固形物等项目来控制。

**1.5.4安全性**。如有药材原粉投料，应关注农药残留，重金属等。如有朱砂、雄黄等药味，应关注汞与砷的价态。如有易霉变药材，应关注霉菌毒素。

## 1.6中药——注射剂

**1.6.1药材**。同2.5.1。

**1.6.2生产工艺**。生产工艺的合理性、科学性；特别是分析灭菌工艺的合理性，灭菌条件对药物稳定性的影响。

**1.6.3外观**。关注溶液的颜色及其均一性、澄清度、不溶性微粒与可见异物。

**1.6.4添加剂**。重点关注表面活性剂的种类、来源与加入量，关注稳定剂、抗氧化剂与等渗剂等。

**1.6.5渗透压**。关注渗透压范围。影响中药注射剂渗透压较多，有机溶剂、无机杂质、有机杂质、添加剂都会导致渗透压升高，甚至渗透压测定时无法析出冰晶。

**1.6.6高分子杂质**。重点关注残留异性蛋白、鞣质等高分子杂质，可采用高灵敏度的方法进行研究。

**1.6.7质量控制**。除2.5.3中应关注的内容外，还应关注热原、无菌、异常毒性、过敏反应、降压物质等安全性项目。

## 1.7中药——软膏剂

**1.7.1药材**。同2.5.1。

**1.7.2生产工艺、添加剂、质量控制等**。关注微生物限度或无菌、防腐剂、含细粉软膏剂的粒度。

## 1.8生化药品

**1.8.1动物来源生化药品**。关注动物的种属，是否存在混用或代用；通过考察组胺、动物感染微生物的蛋白或核酸残留来验证使用的动物是否符合检疫的要求；关注生产工艺能否有效去除杂蛋白或核酸残留；关注添加剂与渗透压；关注高分子物质；考察辅料对含量测定的干扰；关注活力测定方法的专属性；关注标准中未涉及的安全性项目（如：过敏反应，异常毒性，热原或细菌内毒素等）。

**1.8.2合成肽类生化药品**。重点关注纯度与有关物质。

**1.8.3多糖类生化药品**。重点关注多糖的分子量与分子量分布及其测定方法的科学性，特别关注在水系溶液中多糖分子水合化对分子量测定的影响；对于取代多糖还应关注取代度；关注生物来源杂质。

## 1.9药用辅料

重点关注有关物质、细胞毒性（应用于注射剂的药用辅料）、制剂应用、不同来源产品质量对比。

**1.9.1有关物质**。同“2.1.2有关物质”。

**1.9.2 细胞毒性**。应用于注射剂的药用辅料应注意考虑细胞毒性与辅料使用浓度、辅料生产企业或工艺是否关联。

**1.9.3注射级药用辅料**。关注普通级药用辅料代替注射级药用辅料（注射剂或眼用制剂）使用或混用情况。

# 2统计学分析要点

合理应用统计学对药品评价性抽验数据进行分析，可以帮助发现药品质量的规律，结合专业知识得出科学的判断与结论。

## 2.1检验数据的统计描述

**2.1.1统计表**。统计表是以表格形式简明阐述数据关系的一种方式。一张表只表达一个中心内容。统计表标题表达的主词放在表的左侧，作为横标目；宾词放在表的右侧，作为纵标目；数字内容一般用小数点对齐，符号内容一般居中，无内容时用“－”表示，数据缺失时用“…”表示；表格一般不设纵线。

**2.1.2统计图**。统计图是以图型直观阐明数据关系的方式。

**统计地图**：统计地图用于表述统计量在不同地域的分布情况，数据用散点或颜色来表示。

**饼图**：饼图是以圆形面积作为100%，以若干个（两个以上）扇形表示事物内部构成所占的比例。

**条图**：条图是用相同宽度、不同长度的直条表示相互独立的统计量的大小，条图横坐标一般为定性变量，纵标为定量变量。

**频数分布图（直方图）**：频数分布图是以各直方面积描述各组频数的分布情况。频数分布图直观简洁，是定量资料分析的重要方法，可以发现数据的分布情况，便于发现特异数据，估计正常值，初步评价限度设定的合理性等。

**散点图：**散点图表示两个定量变量之间的大致关系，判断两变量之间是否存在某种关联或分布模式。

**折线图**：折线图是用线段表示数据值的变化，用于描述统计量随另一连续变量变化的趋势，通常是随时间的变化趋势。

**箱式图**：箱式图是探索数据的重要分析工具，其给出的信息量更丰富。箱式图用于多组数据平均水平和变异程度的直观分析比较，每组数据均可呈现其最小值、最大值、中位数、下四分位数和上四分位数，可以反映数据的变异程度，观察数据的分布特征，如：正态分布、左偏分布、右偏分布还是其他类型的分布。简单的箱式图是以下四分位数和上四分位数为箱型方框的上下边，以最大值、最小值为线的上下端，在箱型方框中标出中位数的位置。

## 2.2两组数据均数比较的t检验

两组数据均数比较的t检验方法有：总体方差相等的t检验、总体方差不等的t’检验和配对t检验。

同一批样品在两个不同地方抽验数据的比较，或者同一批样品在两个不同时间的抽验数据的比较，应使用配对t检验。

## 2.3多组数据均数比较的方差分析

超过两组数据的均数比较应使用方差分析（F检验）。

两组以上完全随机设计数据的均数比较应使用完全随机设计资料的方差分析。完全随机设计资料的方差分析结果只能反映出各组数据均数是否有差异，如有差异，不能说明两两之间都有差异。如需进一步分析两两之间是否有差异，则应进行多组样本均数间的多重比较分析。

用完全随机设计资料的方差分析结果显示多组数据均数有差异时，用LSD-t检验和SNK-q检验进行两两之间的比较。

## 2.4聚类分析

聚类分析是将随机数据归类的统计学分析方法。适用于对数据规律尚不清楚，不知道应分为几类的数据分类分析。聚类分析的方法较多，应根据专业知识选择合适的聚类分析方法。

聚类分析常用于数据的探索性分析，其结果应密切结合专业知识，同时尝试多种聚类方法分类，才能作出比较科学的判断。

聚类分析的步骤一般有：①选择一种聚类方法进行计算，②对计算的结果用专业知识进行分析，③如果分类专业知识不能解释，尝试另一种聚类分析方法，直至分类结果符合专业知识的要求。

例如，中药材或中成药中某种成分定量测定的数据，由于中药成分的变化差异较大，可以用聚类分析将测定的数据进行分类。

## 2.5相关分析

相关分析是研究变量与变量之间关系的统计方法，包括二元线性相关分析、多元相关分析和典型相关分析。

二元相关分析是研究一个变量与另一个变量相关性的统计方法。药品检验中，样品溶液的颜色与有关物质是否相关，有关物质是否是与贮存时间相关等分析应使用二元相关分析。

多元相关分析是研究一个变量与多个自变量相关性的统计方法。上例中，有时样品溶液的颜色可能与原料的质量、晶型、有关物质、贮存时间、贮存的温度与湿度等因素存在关系，这时应使用多元相关分析。多元相关分析要求应变量是连续变量，自变量可以是连续变量也可以是分类变量或有序变量。

典型相关分析是研究两组变量之间相互关系的统计方法。例如，上例中，有时样品溶液的颜色、澄清度等可能与原料的质量、晶型、有关物质、贮存时间、贮存的温度与湿度等因素存在关系，这时应使用典型相关分析进行数据分析。

相关分析步骤一般有：①将需分析的参量输入统计软件进行分析计算，②对计算的结果中不相关的参量剔除，剩余参量重新输入统计软件进行分析计算，重复此步骤，直至剩余参量均相关。

## 2.6综合评分

综合评价是依据多个指标、多个因素对药品质量评价对象作出评价，并排出优劣顺序的统计学方法。综合评价的方法较多，药品评价性抽验采用综合评分法，药品评价性抽验综合评分法是基于检验结果的评分方法。

评价性抽验综合评分法的一般步骤：

**（1）**成立综合评分专家小组，小组成员不少于3名。

**（2）**专家小组根据法定质量标准、补充标准、探索性研究中拟作为修订或增订并报国家药典委员会审批的检验标准，或拟作为上报药品监督管理部门审批的补充检验标准，选择反映药品质量的主要检验项目作评价指标。

药品评价抽验中，选择可量化的、能区分不同企业产品质量差异的主要项目作为评价指标，评价项目应包括检出的不符合规定项目。口服固体制剂可选择的项目如：溶出度、有关物质、含量测定等。注射剂可选择的项目如：澄清度与颜色、有关物质、水分、干燥失重、含量测定等。对于所有样品检验结果全部符合规定的符合性检查项目，如鉴别、热原、无菌等可不选择，但一旦这些项目有不符合规定时，应选择并进行量化处理。评价指标一般选择3～5项即可。

**（3）**专家小组研究确定选择的评价指标的权重系数，权重系数一般在0.6～1之间。对药品质量贡献大的项目权重系数可以大些，对药品质量贡献小的项目权重系数可以小些。选择的评价指标中，对药品质量影响最大项目的权重系数设为1，对药品质量影响最小项目的权重系数设为0.6，其他项目的权重系数在0.6～1之间。

**（4）**药品评价抽验所选择评价项目的满分为100分，分越高说明质量越好。符合规定项目的最低分为60分，最高分为100分，不符合规定为0分。各检验项目评分可参考如下方法计算。

**（5）**先按法定标准计算综合评分，再按法定标准加探索性研究计算综合评分。

**①定量检验项目**

定量检验项目采用离差法计算评分值。首先确定量值的限度范围、限度均值，然后根据检验值与限度均值的差确定检验项目的评分，如含量测定、有关物质检查、溶剂残留等项目。

**具有上限与下限规定范围的检验项目**

假设该项目规定范围为a～b，a为下限，b为上限，测得值为C，其评分按下式计算：

**只有上限规定的检验项目**

假设该项目规定上限为b，默认低限一般为0，测得值为C，其评分按下式计算：

**只有下限规定的检验项目**

假设该项目规定下限为a，测得值为C，其评分按下式计算：

**②半定量检验项目**

对于半定量检验项目，应当根据专业知识将检验项目结果分成不同等级，依据不同等级用专家评分法确定评分。如重金属检查、澄清度检查、溶液的颜色等项目。

假设该项目可以分为L个等级，从0开始，每增加一个等级加1，例如，某项分5个等级，分别表示为0、1、2、3和4。等级越小质量越好，测得值为第C个等级，其评分按下式计算：

**③定性项目**

定性项目通常只有两种结果，如符合规定与不符合规定、呈正反应与不呈正反应等，如无菌、降压物质、过敏反应检查等。这类检验项目用专家评分法确定评分，按下式计算：

**④含量均匀度**

中国药典含量均匀度分为初试与复试，进入复试的说明产品的均一性可疑，应当与初试区分对待。计算AV值：

判定限度，L=15、20、25。

初试符合规定的，其评分按下式计算：

复试符合规定的，其评分按下式计算：

**⑤重（装）量差异**

RSDMax为所有符合规定批重（装）量差异RSD的最大值。

**⑥溶出度或释放度**

RSDMax为所有符合规定批溶出度或释放度RSD的最大值。

**（6）**计算每个批号样品综合评分：

式中：Mj为批的分值，wi为项目的权重系数，Mi为项目的分值。

**（7）**以各企业最低的样品批分值作为企业样品综合评分。

**（8）**根据综合评价结果，结合专业知识，调整、修改选择评价指标与权重系数，逐步实现科学评价。

复方口服固体制剂有N个溶出度（或含量测定）检查时，应当视为N个检验项目，应有各自的权重系数；有些检验项目有多个指标，如有关物质项有单杂、特定杂质和总杂的规定时，假设有关物质重权系数为0.9，可将有关物质拆分为N个检验项目，但此N个检验项目的权重系数之和为0.9，仍相当于一个检验项目；释放度检查多个取样点可类似处理。

## 2.7溶出曲线比较

**2.7.1 f2因子法**

式中：Rt为t时间参比制剂溶出百分值；Tt为t时间受试制剂溶出百分值；n为取点数。f2>50，认为受试制剂与参比制剂溶出过程一致。用f2因子比较时应符合下列条件：

①参比制剂与受试制剂剂型与规格相同，在同一条件下测定；

②每个制剂做12片（粒）样品；

③选择合适数据点：参比制剂与受试制剂数据点时间应相同，数据点数应在3个以上，溶出超过85%后只取一个数据点；

④数据的变异：参比制剂与受试制剂第1个时间点组内溶出值RSD小于20%，以后时间点组内溶出值RSD小于10%；

⑤含量的差异：参比制剂与受试制剂含量应一致，含量差异不得超过5%；

⑥参比制剂与受试制剂在15分钟内溶出均达到85%时，勿需进行溶出过程比较。

**2.7.2 AV法**

、分别为该时间点参比制剂与受试制剂的平均溶出值，、分别为该时间点参比制剂与受试制剂的标准差。n=6时，k=1.86；n=12时，k=1.64。

舍去参比制剂溶出小于10%或大于90%的时间点，参比制剂与受试制剂在15分钟内溶出均达到85%时，勿需进行溶出过程比较。

如果所有有效时间点的AV值均小于等于15.0，则认为两个产品溶出曲线整体相似。如果部分有效时间点的AV值小于等于15.0，但所有有效时间点AV的平均值小于等于15.0，则认为两个产品溶出曲线基本相似；如果AV的平均值大于15.0，则认为两个产品溶出曲线不相似