

YAOPINJISHU
PINGJIAWENJI

药品 技术评价文集 (第一辑)

国家食品药品监督管理局药品审评中心 编

中国医药科技出版社

药品技术评价文集

(第一辑)

国家食品药品监督管理局药品审评中心 编

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药品技术评价文集/国家食品药品监督管理局药品审
评中心编. —北京: 中国医药科技出版社, 2006.10
ISBN 7-5067-3535-0

I. 药... II. 国... III. 药品管理—文集
IV. R954-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 109947 号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 010-62244206

网址 www.cspyp.cn www.mpsky.com.cn

规格 787×1092mm^{1/16}

印张 41^{3/4}

字数 713 千字

印数 1—3000

版次 2006 年 12 月第 1 版

印次 2006 年 12 月第 1 次印刷

印刷 北京昌平百善印刷厂印刷

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7-5067-3561-X/R·2937

定价 86.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

前 言

自药品审评中心在网站上开设“电子刊物”栏目以来，受到注册申请人的广泛关注和欢迎。我们认为，“电子刊物”上发表的文章之所以受到关注和欢迎，一个重要的原因是这些文章来自审评实践，因此更加切合我国药品研发之实际状况，也更加具有针对性的借鉴意义。

电子性质的介质具有其特有的传播和利用方式。为了丰富传播和利用的形式，我们认为有必要把经典的传播方式加以利用，以扩增交流的平台。这就是我们编辑出版《药品技术评价文集》的基本考虑。

《药品技术评价文集》第一辑出版了。本辑的文章是从既往的“电子刊物”中精选出来的。我们期望这个纸质的交流平台能够持续不断地被维护和发展下去，也期望大家能够提出宝贵的意见。

需要特别说明的是，该文集中的文章仅供大家思考和参考，其性质和定位与中心网站的“电子刊物”栏目是相同的。我们将继续努力，并将通过不断扩大的交流与开放，切实推动我国药品的研究与评价水平，造福于全国人民。

国家食品药品监督管理局

药品审评中心

主任 张象麟

2006年7月

目 录

中药、天然药物篇

(一) 中药、天然药物质量控制	(3)
1. 200 个中药新药品种概况及补充通知中常见工艺问题分析	(3)
2. 试谈中药制剂工艺研究中评价指标的选择	(9)
3. 超临界二氧化碳萃取技术在中药新药中的应用	(12)
4. 浅谈中药制剂含量测定及其限度制定	(16)
5. 大孔吸附树脂在中药质量分析研究中的应用前景	(18)
6. 试谈中药制剂研究中残留溶剂检查	(22)
7. 中药新药研究中软胶囊的崩解时限延迟现象分析	(25)
8. 对“莲必治”化学结构修正的建议	(27)
9. 浅谈治疗消化性溃疡中药质量标准中的制酸力检查	(29)
10. 浅谈多糖类中药有效部位新药的药学研究	(30)
11. 以提取物为原料的中药制剂提高质量标准需注意的问题	(37)
12. 重视中药改剂型品种的剂型选择及制剂检查项的研究	(38)
13. 浅谈苦参碱与氧化苦参碱的相互转化及其在中药质控中的意义	(41)
14. 对矿物药研究中相关问题的思考	(45)
15. 浅谈中药、天然药物第 8、9 类注册申请药学资料中的常见问题	(48)
16. 浅谈对照提取物在中药有效部位新药鉴别研究中的应用	(51)
(二) 中药、天然药物非临床安全性	(53)
17. 结合中药特点进行胸痹心痛证的药效学评价	(53)
18. 从抗肿瘤中药新药的长毒高发补率看中药的安全性评价	(57)
19. 中药注射剂与变态反应——关注临床前安全性评价	(63)
20. 关于中药注射液安全性试验中的被动皮肤过敏试验	(68)
21. 治疗老年性痴呆中药的药效学研究评价探讨	(70)
22. 中药新药长期毒性试验研究结果与评价	(78)

23. 关注中药注射剂非临床制剂安全性研究·····	(81)
24. 关于盆腔炎动物模型选择问题的探讨·····	(83)
25. 中药新药一般药理学研究技术要求和常见问题分析·····	(86)
(三) 中药、天然药物临床研究·····	(93)
26. 有关中药新药非临床与临床安全性评价的几点考虑·····	(93)
27. 中药新药临床研究及其总结报告中安全性方面常见问题分析·····	(97)
28. 应重视中药注射剂的立题研究·····	(100)
29. 浅谈中药新药 I 期临床试验要点和实施中存在的问题·····	(102)
30. 促孕、保胎、催乳相关中药品种申报中要重视生殖、遗传毒性的研究·····	(111)
31. 用于心脏神经症的中药新药有效性评价方法的探讨·····	(115)
32. 中药新药临床试验报告常见问题分析·····	(118)
(四) 中药、天然药物综合评价·····	(121)
33. 对于中药新药研究中若干问题的看法·····	(121)
34. 变更药品有效期补充申请中的若干问题·····	(125)
35. 对含有处于濒危状态药材药品注册的思考·····	(126)
36. 再谈质量标准与说明书的确认与校核·····	(127)
37. 加强药物毒性认识 注重安全性研究 ——浅析马兜铃酸肾毒性及含马兜铃酸中药研发中应 关注的问题·····	(129)
38. 浅谈申请生产已有国家标准中药注射剂的相关问题·····	(132)
39. 抗肿瘤转移药物研究进展与中药·····	(134)

化学药物篇

(一) 化学药物质量控制·····	(143)
40. 国外上市口腔崩解片剂特性及相关文献分析·····	(143)
41. 有关“晶型”问题的药学技术审评要点·····	(145)
42. 手性药物药学申报资料及审评要点·····	(147)
43. 进口药质量标准的有关事宜·····	(151)
44. 关于 HPLC 主成分自身对照法检查有关物质时检测波长 确定的讨论·····	(152)
45. 关于进口化学药品质量研究和质量标准资料的几点建议·····	(153)

46. 国际多中心临床研究申请中药学资料的一般要求	(154)
47. 浅谈小水针改大输液药学研究中需关注的问题	(156)
48. 为什么要控制药品中的 5-羟甲基糠醛	(158)
49. 浅谈防腐剂的应用及质控	(160)
50. 对药物研究中晶型问题的几点思考	(164)
51. 化学药品溶出度方法研究	(167)
52. 局部用凝胶剂药学审评中相关问题的探讨	(170)
53. 关于脂质体研发的一些建议	(174)
54. 关于口服缓控释制剂释放度的研究	(177)
55. 化学药物复方制剂杂质研究的考虑要点	(181)
56. 药物颜色研究中存在的问题及分析	(185)
57. 残留溶剂检查方法的选择和验证要点	(190)
58. 生化药物质量控制研究中应注意的问题	(194)
59. 关于药物溶出比较研究的一些建议	(201)
60. 关于口服缓控释制剂释放度比较研究的一些建议	(205)
61. 已有国家标准化学药品稳定性研究和有效期确定的一般原则	(207)
62. 对已有国家标准化学药物杂质检查方法学研究的认识	(209)
63. 眼用制剂药学研究应关注无菌要求	(211)
64. 羟丙基 β -环糊精作为静脉制剂的增溶剂需要考虑的问题	(213)
65. 溶剂残留检查中检测条件选择错误的一个实例	(216)
66. 已有国家标准化学药品变更规格补充申请的药学研究资料中应关注的几个问题	(217)
67. 有机残留溶剂检查方法合理性评价的几点考虑	(220)
68. 难溶性药物开发为粉针剂中几个值得关注的问题	(222)
69. 开发口腔崩解片时需注意的一些问题	(225)
70. 对药品注册中对照品(标准品)有关技术要求的几点思考	(227)
71. 关于注册分类 6 原料药使用一类溶剂的几点考虑	(231)
72. 注射剂中辅料选择应注意的几个问题	(233)
73. 原料药申报生产合成工艺方面存在的一些问题及分析	(236)
74. 细菌内毒素检查方法以及限度要求浅识	(237)

75. 5-羟甲基糠醛的检查方法及限度要求初探	(240)
76. 注射剂灭菌工艺的有关问题	(242)
77. 进口药稳定性研究申报资料的常见问题分析	(245)
78. 如何整理进口药的稳定性研究申报材料	(247)
79. 关于甘草酸二铵类产品药学研发工作的几点建议	(250)
80. 注册分类 6 原料药有机溶剂残留研究中存在的问题	(252)
81. 原料药合成工艺中复杂起始原料的质控要求	(253)
82. 对手性药物制备工艺研究中过程控制的几点认识	(255)
83. 药品质量标准中鉴别项目设置的几点考虑	(257)
84. 关于口服固体制剂增加规格的补充申请申报时需注意 的问题	(260)
85. 紫杉醇原料及其注射液有关物质检查中需注意的问题	(264)
86. β -内酰胺类抗生素高分子杂质与过敏反应	(266)
87. 药品注射剂质量标准中安全性检查的几点思考	(268)
88. 乳膏剂中难溶性药物加入方法的探讨	(271)
89. β -内酰胺类抗生素高分子杂质及分析方法	(274)
90. 含抑菌成分制剂的无菌检查中应关注方法学验证研究 内容	(277)
91. 手性药物稳定性研究的几点认识	(279)
92. 化学药品改剂型研究(申报)中在剂型选择方面存在的 一些问题	(281)
93. β -内酰胺类抗生素高分子杂质质量控制研究中需注意 的问题	(283)
94. 中国药典 2005 年版的改进对药品研发的影响分析 ——外用制剂部分	(285)
95. 无菌制剂的灭菌方法和灭菌工艺的验证	(289)
96. 低分子肝素类药品药学研究的主要内容	(293)
97. 微生物限度检查法及其方法学验证	(297)
98. 中国药典 2005 年版的变化对药品研发的影响分析 ——注射制剂相关改变带来的影响	(300)
99. 关于顺苯磺阿曲库铵结构、合成工艺和稳定性的讨论	(303)
(二) 化学药物非临床安全性	(308)
100. 对已有国家标准注射剂局部给药安全性试验相关问题	

的思考	(308)
101. 眼用药物(改剂型改途径)临床前安全性评价的 一些考虑	(311)
102. 浅谈化学药非临床安全性和评价的基本思路	(317)
103. 吐温 80 的安全性研究进展	(324)
104. 对抗风湿性关节炎(RA)药物的药效学评价	(330)
105. 浅谈儿科口服液体制剂设计中辅料的安全性	(333)
106. 非临床药代动力学研究在新药研发与评价中的作用	(336)
107. 抗肿瘤药物特殊给药体系动物药代动力学研究的考虑	(338)
108. 细胞毒类抗肿瘤药物脂质体制剂的药理毒理研究和 评价考虑	(340)
109. 对缺血性脑卒中恢复药物药效学研究的考虑	(342)
110. 药理毒理审评中病理学检查的常见问题及建议	(345)
(三) 化学药物临床研究	(350)
111. 生命伦理学研究课题及其在临床研究中的应用	(350)
112. 安慰剂和阳性对照药在临床研究中的选择	(351)
113. 试谈临床治疗与临床试验的区别	(354)
114. 谈谈国际多中心临床研究申请	(358)
115. 浅析临床研究中需要特别关注的几个问题	(362)
116. I 期临床耐受性试验的一般考虑	(365)
117. 对已上市药物改变剂型或用法用量问题的考虑	(367)
118. 对抗癌药物临床研究的思考	(371)
119. 吸入用布地奈德混悬液及类似品种相关临床问题的探讨	(379)
120. 新药临床研究的基本要求	(382)
121. 偏头痛预防性治疗药物的有效性评价临床研究设计初探	(384)
122. 关于序贯疗法药物开发的一些考虑	(386)
123. 化学药临床试验的目的和设计	(387)
124. 药物种族差异分析和评价的主要考虑	(395)
125. 皮肤科创新药医学研究应关注的问题	(398)
126. 验证性临床试验中适应症及剂量的选择	(400)
127. 关于生物等效性研究样本量的考虑	(401)
128. 阿尔茨海默病临床试验的困难和问题	(404)
129. 生物等效性试验中的统计学相关问题讨论	(408)

130. 细菌性阴道病及临床研究关键问题的考虑	(411)
131. 抗菌药物生物等效性试验的评价指标和检测方法	(416)
132. 对抗菌药物生物等效性试验一些相关问题的思考	(419)
133. 对新药立题依据与临床试验设计关系的一点看法	(422)
134. 从概率论浅析药品临床试验的安全性评价	(425)
135. 从抗真菌药物耐药性发展现状谈对新型抗真菌药物研发 的一点思考	(428)
136. 糖尿病及其治疗药物的研究进展	(431)
137. 抗乙型肝炎病毒新药临床试验的一般考虑	(435)
138. 化学药眼用制剂进行眼局部药物浓度检测情况的调研	(439)
139. 浅谈进口化学药品人体药代动力学资料的整理	(442)
140. 对治疗男性勃起功能障碍药物立题的理性思虑	(447)
141. 对已有国家标准的靶向乳剂品种临床试验的基本考虑	(449)
142. 抗乙型肝炎病毒治疗药物临床研究的关注问题 (一) ——关于定义和诊断标准	(451)
143. 抗乙型肝炎病毒治疗药物临床研究的关注问题 (二) ——关于治疗的适应症和目标人群的选择	(455)
(四) 化学药物综合评价	(461)
144. 复合维生素类口服制剂国内外注册管理情况介绍及 技术审评的考虑	(461)
145. 对口腔黏膜给药途径的认识	(466)
146. 关于 β -内酰胺酶抑制剂的复方抗生素研发及评价的 几点考虑	(469)
147. 注册分类五中的特殊情况	(475)
148. 关于静脉给药制剂中使用依地酸二钠有关情况调研 及分析	(477)
149. 药品含量测定方法设计中的几个问题	(479)
150. 对拟定进口化学药品说明书的几点认识	(481)
151. 氟喹诺酮类药物缓释制剂研究和技术审评中应考虑的问题 ...	(486)
152. 大小针互改品种的申报现状和常见问题分析	(491)
153. 关于喹诺酮类新药研发与评价的思考	(496)
154. 抗感染药物开发中临床研究的一般考虑	(498)
155. 浅谈药物的种族差异	(504)

156. 申报注册分类 5 和分类 6 化学药品制订说明书的 一般原则	(508)
157. 眼用即型凝胶特点及研发过程中需关注的问题	(510)
158. 皮肤外用药物增加规格品种研发与评价的一般考虑	(512)
159. 浅谈药物评价中的风险/效益评估	(516)
160. 生物等效性试验中样本保存及前处理应注意的几个问题	(518)
161. 生物等效性试验分析方法学评价应考虑的几个方面	(520)

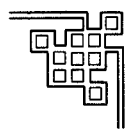
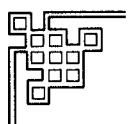
生物制品篇

162. 关于 BSE 与疫苗和血液制品安全性问题的近况简介	(527)
163. 关于病毒灭活血浆制剂的几点思考	(529)
164. 关于治疗用生物制品病毒安全性的思考	(531)
165. 有关体外生物诊断试剂包装、标签撰写的建议	(534)
166. 有关体外生物诊断试剂说明书撰写的建议	(537)
167. 对体外诊断试剂临床考核部分的审评体会	(550)
168. 关于对预防用生物制品注册标准的理解和拟定原则 的考虑	(553)
169. 关于体外诊断试剂制造检定规程的撰写	(555)
170. 浅谈体外诊断试剂临床考核中的对比研究和结果分析	(558)
171. 治疗用生物技术药物非临床安全性评价的特殊性	(562)
172. 关于用于筛检试验的体外诊断试剂	(566)
173. 关于体外诊断试剂质量研究工作的一些共性问题	(568)
174. 体外诊断试剂申报资料撰写的考虑要点	(572)
175. 关于体外诊断试剂的稳定性研究	(574)
176. 生物制品非临床安全性评价的 CASE by CASE 原则	(578)
177. 从临床评价角度谈疫苗的安全性问题 (一)	(581)
178. 从临床评价角度谈疫苗的安全性问题 (二)	(584)
179. 关于重组制品生产用细胞 DNA 残留量控制的思考	(589)

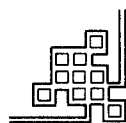
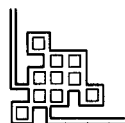
综合管理篇

180. 化学药仿制药品申报资料需注意的药学方面问题	(593)
181. 2004 年 FDA CDER 新药和仿制药的审批情况和审评时限	(595)
182. 如何有效利用 CDE 网站信息反馈栏目咨询问题	(601)

183. 药品技术审评工作程序	(604)
184. 药品技术审评会议制度的建立和完善	(608)
185. 药审中心接收省局受理的申报资料的工作流程	(612)
186. 关于药品质量标准、说明书和包装标签电子提交工作 的介绍	(614)
187. 关于药品质量标准、药品说明书及包装标签的审核 修订工作程序的调整	(617)
188. 对补充资料通知模板调整的思考	(621)
189. 简介美国实施药品说明书资料电子申报的管理进程	(623)
190. 注册申请人参加专家咨询会议要把握的关键环节	(627)
191. 从信息技术角度谈电子提交对技术审评目标和效果 的影响	(629)
192. 从审评的角度谈为什么要实施电子提交	(632)
193. 从“打”到“修订”的转变——从注册申请人的 角度看电子提交工作	(633)
194. 制定专业研究综述模板 服务于药品研究与注册——全面 实施电子提交措施之一	(634)
195. 药品质量标准和说明书“重新回炉”的启示	(636)
196. 全面实施信息化管理后药品质量标准、说明书和包装标签 修订审核工作的主要变化	(637)
197. 现阶段中药、天然药物注册申请中几类共性问题介绍	(641)
198. 关于化学药品质量控制的三个问题	(642)
199. 香港中成药注册介绍	(645)
200. 再论“关联品种”填写的重要性	(654)



中药、天然药物篇



(一) 中药、天然药物质量控制

1 200 个中药新药品种概况及补充通知中常见工艺问题分析

为了解近年来申请注册的中药新药药学研究资料的概况及常见工艺问题,我们对 2001~2002 年 200 个申请临床研究的中药新药的基本概况和补充通知中的工艺内容进行了统计分析,试图从中找出规律,发现新药工艺研究资料中常见的一些共性问题,以期为我国新药申报单位的产品开发提供借鉴,为今后新药技术指导原则的修订提供参考。

供本次分析用申请临床研究的中药新药为 2001 年下半年至 2002 年收审号连续的 200 个品种(其中,2001 年连续批号的品种 50 个,2002 年连续批号的品种 150 个),未经过人工挑选,具有一定的代表性,但是,因为只是阶段性数据,所以统计结果只能代表所统计的时间段内的情况。

一、200 个中药新药品种概况

(一) 新药的类别

200 个中药新药类别的分布情况见表 1。

表 1 2001~2002 年部分中药新药的类别分布情况

新药的类别	一类	二类	三类	四类	五类
品种数	2	60	85	45	8
百分比%	1.0	30.0	42.5	22.5	4.0

表 1 中,60 个二类新药中包括有效部位新药原料药 22 个,有效部位投料的注射剂 5 个,净药材投料的注射剂 7 个(其中 2 个为小针改输液,应为四类新药,按二类要求),有效部位的各种剂型 26 个。四类新药中包含 2 个四加五类新药。以上数据可以看出,现在申请临床研究的中药新药仍以三类

为最多,体现出中医临床多以复方治疗疾病的特色,二类新药上升幅度较大,反应出在中药多年研究积累的基础上,单味药材的新药开发力度加大,但是,也存在一些问题。

(二) 剂型分布

统计的 200 个品种中除 24 个原料药没有剂型外,其余 176 个新药的剂型分布情况见表 2。从表中数据可见,被统计新药的剂型相对较集中,以硬胶囊剂、颗粒剂、普通片剂居多,三种剂型之和占总品种数的 64.2%。其他剂型中,有软膏剂、咀嚼片、缓释胶囊、栓剂、灌肠液、橡胶膏剂、分散片、喷雾剂、微丸、膜剂、散剂、凝胶剂、泡腾片、液体胶囊等,一些新剂型也在新药中得到应用。从剂型的分布情况看,传统的丸剂、散剂等在新药中已很少见,硬胶囊剂、颗粒剂、普通片剂已成为新药剂型的主流,注射液及粉针剂也占有一定的份额,软胶囊、滴丸是近些年在中药新药中增加较快的剂型,反映出随着我国中药制药工业的发展,新药的剂型也在不断进步。其他剂型中有 22 个品种、14 种剂型,分布较分散,体现了剂型多样化的趋势。此外,大孔树脂、超滤、超临界萃取等技术在新药研究中的应用也时有出现。

表 2 2001~2002 年部分中药新药剂型分布情况

剂型	硬胶囊	软胶囊	颗粒剂	注射液	普通片剂	粉针剂	滴丸	合剂	其他
品种数	56	7	38	8	19	9	10	7	22
百分比%	31.8	4.0	21.6	4.5	10.8	5.1	5.7	4.0	12.5

(三) 适应症分布

2001~2002 年部分中药新药适应症分布情况见表 3。

表 3 2001~2002 年部分中药新药适应症分布情况

适应症	心血管	妇科	内分泌	泌尿生殖	风湿骨科	肿瘤	消化	精神神经	呼吸	五官其他
品种数	34	19	6	10	8	10	23	27	22	17
百分比%	19.3	10.8	3.4	5.7	4.5	5.7	13.0	15.4	12.5	9.7

200 个品种中,除原料药外的 176 个品种的适应症分布情况表明,新药的开发与临床疾病谱密切相关,心血管、精神神经、消化、呼吸是分布较多的适应症。心血管疾病中较多的是冠心病、心绞痛、高脂血症等;精神神经疾病中以中风、脑梗死、血管性痴呆等较多见;消化系统适应症较多见的有:肝炎、脂肪肝、胃炎、结肠炎等;呼吸系统适应症较多见的有:上呼吸

道感染、支气管炎等；妇科适应症中较集中的有妇科炎症、更年期综合征、痛经、月经不调等。

(四) 审评概况

在 200 个申报的新药中，仅从药学内容分析，直接因药学问题不批准或退审的品种有 7 个，占 3.5%；药学方面符合新药临床研究前要求，直接建议批准临床研究的品种有 28 个，占 14%；因药学方面存在问题需补充资料的品种 165 个，占 82.5%，其中需补充工艺研究资料的品种 128 个，占 64%，需补充质量标准研究资料的品种 156 个，占 78%。以上品种的药理毒理及临床研究资料的审评情况未予统计，故以上数据仅反映所统计新药药学方面的审评概况。

二、中药药学研究资料中的常见工艺问题分析

从以上品种补充通知的内容看，中药新药的申报资料中确实存在一些共性问题，以下就补充通知中的有关药学问题谈一些看法。

(一) 工艺中常见问题分析

补充通知中，工艺部分的问题较多分布在提取、中试、干燥、稳定性研究等方面。具体情况见表 4，其中，有些品种中同时存在多种问题。

表 4 部分中药新药补充通知中工艺内容 (128 个品种)

内容 分类	中试 数据	正交 实验	浓缩 干燥	稳定性	成型 工艺	挥发油	纯化 条件	辅料 标准	提取 条件	工艺 路线	出粉率	转移率	提取 方法
品种数	40	39	36	34	19	18	18	14	11	10	8	4	3
百分比%	31	30	28	27	15	14	14	11	9	8	6	3	2

表中的百分比是指：因该类问题需补充资料的品种数占因工艺问题需补充资料的品种总数 (128 个) 的百分比。

(二) 中试试验

中试试验中最常见的问题有：中试数据不全；对中试成品的考察指标少；投料量过低；成品率过低；无关键药材的含测数据，难以计算转移率等。中试研究是对实验室工艺合理性的验证与完善，是保证制剂 [制法] 达到生产可操作性的必经环节。由于种种条件的限制，实验室完成的新药生产工艺往往不完全适合于大生产的实际情况，需要在中试阶段予以调整。如中