

YAOPINJISHU
PINGJIAWENJI

药品

技术评价文集 (第三辑)

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

YAO PIN JI SHU

TECHNICAL EVALUATION

药品

技术评价文集

1993-2003

国家药品监督管理局药品审评中心编 中国医药出版社

药品审评中心药品审评技术评价文集

（1993-2003）

药品技术评价文集

(第三辑)

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. 第3辑/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, 2009. 3
ISBN 978 - 7 - 5067 - 4186 - 6

I. 药… II. 国… III. 药品管理: 质量管理—文集
IV. R954 - 53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 036654 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 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 www.cspyp.cn

规格 787 × 1092mm $\frac{1}{16}$

印张 29 $\frac{1}{2}$

字数 477 千字

印数 1—3000

版次 2009 年 3 月第 1 版

印次 2009 年 3 月第 1 次印刷

印刷 北京市顺义兴华印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 4186 - 6

定价 68.00 元

本社图书如存在印装质量问题, 请与本社联系调换

前 言

药品作为预防、治疗、诊断疾病的医用产品，在社会发展和国民健康事业中发挥着越来越重要的作用。国家为了保证上市药品的安全、有效、质量可控，更好地发挥药品在提升全民健康方面的作用，设立了严格的药品注册技术审评、审查批准和监督管理制度。

药品审评中心是国家食品药品监督管理局的药品注册技术审评机构，承担着按照药品注册管理相关法律法规，对药品注册申请进行技术审评的职责。在长期的工作实践中，药品审评中心始终坚持依法审评、科学审评的原则，不断研究和思考药品技术审评原则、方法、规律和要求，不断总结药品研发中常见问题和解决方法，并以多种途径与药品注册申请人探讨、交流和沟通，从而促进医药产业科学发展，服务人民健康。

在2006年、2007年相继出版《药品技术评价文集》第一辑、第二辑的基础上，我们再次总结和整理了药品审评中心2007年的各类技术论文，并编辑出版《药品技术评价文集》第三辑，供业界参考，以期对提高我国药物研发和创新水平发挥一定作用。对其中的不妥或可商榷之处，敬请各界专家和业内人士批评指正。

国家食品药品监督管理局
药品审评中心

主任



2008年12月

目 录

中药、天然药物篇

中药、天然药物质量控制	(3)
当前妇科常见外用剂型检查要求及现状分析	(3)
《欧洲药典》中两个植物来源药品的质量标准简介	(8)
将挥发油作为新的有效部位存在的问题及如何控制产品质量	(13)
关于口服中药固体制剂溶出度测定有关问题的探讨	(16)
中药、天然药物非临床研究	(20)
治疗细菌性阴道病中药临床前药效学研究思路浅析	(20)
中药有效部位新药研发应重视有效部位有效性的筛选和确定	(24)
抗糖尿病中药新药临床前有效性评价与思考 (一)	
——糖尿病 (DM) 动物模型	(26)
抗糖尿病中药新药临床前有效性评价与思考 (二)	
——药效学常见问题分析及有效性评价思考	(32)
新药研究中的非临床药物依赖性研究与评价	(38)
中药、天然药物临床研究	(44)
慢性肾衰竭中药新药研发中需要关注的问题	(44)
中药滴眼剂新药临床试验若干问题的思考	(47)
中药风湿、骨科、外科外用制剂临床前安全性评价中	
需关注的问题	(51)
浅谈溃疡性结肠炎中药新药临床设计要点	(53)
中药、天然药物综合评价	(60)
关于 FDA 批准的第一个植物药的体会和思考	(60)
FDA 批准的首个植物药的药理毒理研究内容介绍	
及有关思考	(62)
应充分重视创新类中药新药的研发风险	(66)
从指导原则相关要求谈中药、天然药物稳定性试验研究	
申报资料存在的问题	(68)

从药品属性谈中药新药研发	(70)
申报治疗银屑病中药新药现状及存在问题	(73)
口服中药制剂用于冠心病心绞痛申请临床试验研 发现状及存在问题	(78)
澳门特区中药安全监管现状介绍	(82)

化学药物篇

化学药物质量控制	(89)
稳定性试验及药品有效期的确定	(89)
半合成抗生素的制备工艺特点及技术评价要素探讨	(94)
注射剂无菌安全存在的问题及对策思考	(100)
从药品质量控制模式的变迁看药学技术评价的重点	(105)
关于头孢孟多酯钠及其制剂含量测定问题的探讨	(107)
对眼用制剂灭菌工艺的思考	(110)
发酵来源的化学药物的菌种鉴别	(113)
细菌内毒素检查方法建立中应注意的几个问题	(116)
抗生素微生物检定方法学验证中的常见问题分析	(123)
对注射剂无菌检查及方法学验证共性问题的一些探讨	(129)
盐酸艾司洛尔注射剂有关物质检查方法和限度	(133)
杂质谱的分析	(137)
浅议制剂的残留溶剂研究	(140)
对原料药合成路线长短的一些思考	(142)
旋光度/比旋度研究与 β -内酰胺类抗生素 质量控制的相关性	(144)
谈如何保证申报工艺与大生产工艺的一致性	(148)
采用 f_2 因子法评价溶出曲线的相似性需注意的问题	(150)
元素分析中的常见问题分析	(152)
药品研发中多晶型问题浅议	(154)
化学药品普通口服固体制剂溶出度方法验证 易忽视的几个问题	(158)
对照品/标准品在研究和使用过程中的一般原则及常见问题 ——头孢菌素质量控制	(161)

抗生素研发中无菌验证检查法的问题与对策	(166)
对定量吸入气雾剂抛射剂变更的思考	(170)
浅谈我国药品质量控制模式的变迁	(174)
无菌生产工艺验证中的生物指示剂	(178)
头孢菌素常用合成起始原料及其质量控制	
——头孢菌素质量控制	(180)
软膏类外用药物改变处方补充申请应关注问题	(189)
从注册角度浅谈如何提高仿制药的质量	(194)
头孢菌素有关物质研究	
——抗生素质量控制	(198)
微生物来源药物制备工艺研究中质量控制要素探讨 (一)	
——菌种的源头控制	(209)
微生物来源药物制备工艺研究中质量控制要素探讨 (二)	
——发酵工艺的过程控制	(212)
微生物来源药物制备工艺研究中质量控制要素探讨 (三)	
——提取工艺的过程控制	(216)
浅谈溶出度检查方法的建立	(220)
复方制剂中有关物质的定性归属方法	(224)
对 β -内酰胺类抗生素高分子聚合物质量控制现状的分析	
及相关问题	(227)
有关物质的定性 (鉴定) 研究	(233)
杂质检查分析方法建立过程中破坏性试验的意义	
和存在的问题分析	(237)
注射剂灭菌工艺研究的几点思考	(240)
合成多肽药物有关物质研究的几点考虑	(243)
口服缓释制剂研发中需要关注的几个问题	(246)
化学药物临床研究	(251)
创新性复方抗高血压药物临床研究的思考	(251)
治疗急性缺血性脑卒中药物临床试验中的常用量表	(253)
治疗急性缺血性脑卒中药物临床试验的试验设计	
和观察指标	(260)
对内源性物质药物生物等效性试验的一些思考	(263)
关于高变异药物生物等效性研究的思考	(265)

创新药物临床药代动力学研究策略的探讨	(270)
细胞毒类抗肿瘤创新药非临床安全性评价的思考	(276)
抗肿瘤药物 I 期试验设计需关注的几个重要问题	(281)
促进烧伤创面愈合药物临床评价的一些特殊考虑	(283)
对流行性感冒治疗性药物早期临床研究的考虑	(288)
对流行性感冒治疗性药物确证性临床研究的考虑	(290)
抗菌药物临床试验“细菌培养阳性率”的调研和分析	(292)
我国抗菌药物临床疗效评价的现状 & 思考	(295)
对国内创新药健康志愿者 I 期临床试验的思考	(299)
对罗格列酮心血管安全性问题的综述以及思考	(301)
从技术审评角度谈长期治疗用药物的临床安全性评价	(307)
关于国内尼美舒利口服制剂说明书的有关安全性问题	(311)
ICH 新修订的 M3 技术指导原则对我国创新药 非临床评价引发的思考	(321)
化学药物综合评价	(324)
头孢菌素口服制剂改注射剂立题合理性的评价要素	(324)
药物研发在上市前终止的原因分析	(330)
Meta 分析与药物评价	(334)
妇科阴道局部用药制剂研发中常见问题分析	(339)
生物等效性试验中几个需要关注的问题探讨	(341)
肝病药物研发中需关注的几个问题	(346)
对国际多中心临床试验申请临床申报资料的要求	(348)
对我国创新性抗菌药物临床试验的思考	(349)
化学创新药有条件批准临床试验药学技术审评探索	(356)
自乳化药物传递系统审评的技术要点	(360)
化学药物人体生物等效性试验中分析方法的确证	(362)
心血管生物标记物与临床研究替代终点简介	(366)
透皮吸收促进剂在皮肤外用制剂中的应用	(369)
研发人工泪液过程中需关注的药学问题	(373)
欧美药品撤市与药物安全性的评价	(377)
上市前药物临床安全性评价与风险评估 (一) ——国内外药物不良反应监测的历史与发展	(382)
上市前药物临床安全性评价与风险评估 (二)	

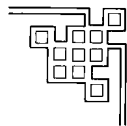
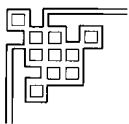
——上市前安全性数据库的规模	(389)
上市前药物临床安全性评价与风险评估 (三)	
——建立上市前安全性数据库的考虑因素	(394)
上市前药物临床安全性评价与风险评估 (四)	
——临床试验安全性数据的管理和报告	(397)
上市前药物临床安全性评价与风险评估 (五)	
——临床试验安全性数据的总结与评价	(402)

生物制品篇

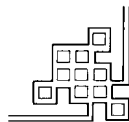
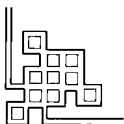
关于生物仿制药药学研究问题的思考	(411)
关于生物仿制药临床评价的探讨	(416)
关于肿瘤标志物联合检测的合理组合	(424)

综合管理篇

2006 年药审中心药物研发技术指导原则及技术评价要求	
相关工作整体动态介绍	(429)
谈药品技术评价中会议制度设置的必要性	(431)
药品技术审评相关工作情况途径和方式的简介	(434)
2007 年度药品审评中心药品技术评价讲习班	
工作整体思路介绍	(437)
筹划 2007 年药品技术评价讲坛工作的几点考虑	(441)
FDA 加强药品审评专家咨询工作的管理	(443)
美国 FDA 要求对用于睡眠障碍治疗的所有药品	
说明书进行更改	(446)
FDA 宣布成立产品风险信息发布与传播咨询委员会	(448)
美国、欧盟近年来已上市药物的撤市情况	(450)
美国 FDA 2007 年 1~5 月修订的已上市药品说明书信息	(456)
美国食品药品监督管理局批准第二代天花疫苗产品	(459)



中药、天然药物篇



中药、天然药物质量控制

当前妇科常见外用剂型检查要求及现状分析

妇科常见外用制剂有栓剂、凝胶剂、片剂（如阴道片和泡腾片等）、膜剂、洗剂、胶囊剂等。其他还有阴道环、乳剂、糊剂、微球等，但是这类药物较为少见。阴道给药系一种非侵入性的给药途径，可自身给药。阴道的渗透性大于直肠、皮肤，但小于鼻腔和肺。阴道对某些理化性质特殊的药物具有较高的渗透性。阴道中水解蛋白降解很少，药物不会被代谢而失活。除了上述优点外，该给药途径也有不足之处，如某些半固体系统的给药不便、局部耐受性差等。

妇科常见外用制剂的使用部位具有特殊性，要求药物对阴道黏膜、上皮细胞及正常的生态环境无有害的影响。因此，在药品上市前，应进行相关的研究。为保证不同批产品质量的稳定及药品的安全性，需要在质量标准中建立相关检查项目，其检查方法也因剂型不同而不同。现有剂型品种基本是按药典方法对规定的检查项进行检查，尚未见到《中国药典》之外的其他特殊检查方法。

一、妇科外用剂型检查项的现状分析

1. 多数妇科外用剂型未将 pH（酸碱度）检查列为常规检查项目

由于阴道具有特殊的生理环境，所以对阴道用制剂也就有相应的要求，如要求药物具有一定的水溶性，能溶于阴道黏液。另外，健康妇女的阴道黏液 pH 是 4.0 ~ 5.0。阴道中存在着正常菌群，这些菌群对于维持其生理环境起着重要的作用，但这些菌群的生长需要一定的条件，阴道正常的酸碱度适合嗜酸性乳酸杆菌等正常菌群的生长。而长时间较大幅度偏离正常 pH 环境会影响正常菌群的生长。故药品在阴道环境下的酸碱度对正常菌群有重要的影响。

目前，除了凝胶剂外，大多数剂型未在质量标准中建立 pH 检查项，而 pH 对阴道用药来说，是一个重要的指标。如果用药后使得阴道的 pH 偏离正常范围，长期用药将有可能引起阴道内环境菌群失调。建议将 pH 检查列入妇科外用制剂的检查项，以保证用药的安全性。

2. 常见妇科外用剂型检查项概况

目前，常用的妇科外用制剂基本上是按照《中国药典》常规项目检查的，其检查方法也基本没有超出药典。需要根据妇科用药的特点，进行相应检查项目和方法的研究，如《中国药典》规定栓剂应进行融变时限检查，但融变时限检查结果往往难以反映药物溶出的真实情况。据文献报道，受不同基质或不同工艺的影响，不同厂家对乙酰氨基酚栓剂的溶出度差别很大。

现将《中国药典》收录的妇科外用剂型及其检查项归纳如下（表 1）：

表 1 2005 年版《中国药典》收录的妇科外用剂型及其检查项

剂型	剂型特点	顺应性	检查项	剂型来源
栓剂	工艺简单、应用方便、价廉	给药频繁、阴道保留性差、温度高时易变形	重量差异、融变时限、微生物限度	《中国药典》2005 年版一部附录 I W 《中国药典》2005 年版二部附录 I D
凝胶剂	由于生物黏附性、水凝胶提供较长的滞留时间、工艺简单、价廉	给药困难（半固体制剂）、给药频繁、如有不良反应难以除去、阴道保留性差	pH、微生物限度、粒度（混悬型凝胶）、装量 and 无菌（用于严重创伤）	《中国药典》2005 年版一部附录 I Q 《中国药典》2005 年版二部附录 I U
胶囊剂	硬胶囊 剂型要求同口服制剂	临床少见阴道用硬胶囊	水分、装量差异、崩解时限、微生物限度	《中国药典》2005 年版一部附录 I L 《中国药典》2005 年版二部附录 I E
	软胶囊 剂型要求同口服制剂	临床少见阴道用软胶囊	水分、装量差异、崩解时限、微生物限度	

续表

剂型		剂型特点	顺应性	检查项	剂型来源
片剂	阴道片	工艺简单、应用方便、价廉	辅料中不溶性成分排除困难，易引起不适	重量差异、融变时限、微生物限度	《中国药典》2005年版一部附录ⅠD 《中国药典》2005年版二部附录ⅠE
	阴道泡腾片	阴道内酸性环境易促进片剂崩解	辅料中不溶性成分排除困难，易引起不适	重量差异、发泡量、微生物限度	《中国药典》2005年版一部附录ⅠD 《中国药典》2005年版二部附录ⅠA
软膏剂/乳膏剂		由于生物黏附性、基质提供较长的滞留时间、工艺简单、价廉	给药困难（半固体制剂）、给药频繁、如有不良反应难以除去、阴道保留性差	粒度（一部药典规定含药材细粉的软膏剂；二部药典规定混悬型软膏剂）、装量、无菌（烧伤或严重创伤）、微生物限度	《中国药典》2005年版一部附录ⅠR 《中国药典》2005年版二部附录ⅠF
洗剂		工艺简单，不良反应较少	作用时间短，不易深入腔道深处	装量差异、微生物限度、无菌、细菌内毒素或热原	《中国药典》2005年版一部附录ⅠV 《中国药典》2005年版二部附录ⅠT
膜剂		工艺简单、在局部形成较高药物浓度，作用强而持久，稳定性好	载药量少，只适合于剂量小的药物；在阴道内分布不均；用棉球上药，易造成异物感染	重量差异、微生物限度	《中国药典》2005年版二部附录

二、对常用的妇科外用制剂特殊检查的思考和建议

近来，新的妇科外用新剂型不断涌现，针对这种情况，如何更好地控制药品质量成了一个关键的问题。虽然现在还很难将一般的检查项目同外用制剂的有效性和安全性进行全面的关联，但仅用药典附录制剂通则项下的一般

常规检查项已不足以达到很好地控制制剂质量的目的。因此，我们从妇科外用制剂的特殊性出发，除了《中国药典》在制剂通则项中规定的检查项目外，建议结合剂型特点进行研究，建立针对性强的检查项。现分别说明如下：

1. pH 检查（酸碱度）

如果药物在发挥局部治疗作用的同时，改变了阴道的酸碱度，长期使用将可能对正常菌群产生影响，使条件致病菌增殖而产生疾病。所以，阴道用制剂一般需要在研制时考虑制剂 pH 的影响，根据阴道用药的特殊性，增加一些特殊的检查项目，如酸碱度检查等。应注意在相应的质量控制中，提出相应的特殊检查要求。

建议所有的阴道用固体和液体制剂均应建立 pH 检查，使之符合正常的阴道 pH 环境要求，特别是阴道泡腾片在制剂成型工艺中有酸、碱制粒成型的步骤，有可能影响最终的剂型 pH。具体的方法和酸碱度的范围需要根据研究结果的情况确定。

2. 融变时限

由于固体制剂阴道给药途径和使用的环境不同，融变时限检查也是阴道用固体制剂应做的检查内容。常见的阴道用固体制剂有阴道用栓剂、片剂、胶囊剂等。建议所有的阴道用固体制剂均建立相应的融变时限检查内容。《中国药典》2005 年版规定栓剂应进行融变时限检查，但融变时限一般不能真实反映药物的溶出情况。因此，改变剂型的品种由于基质或辅料改变过大，建议增加对溶出度的研究。

3. 溶出度检查

溶出度在一定程度上反应了有效成分从制剂中溶出的速度和程度，药物所用基质的不同是影响溶出度的主要因素。因此，选择合适的基质对于固体制剂来说是一个重要的因素。对于阴道特殊环境下的固体制剂（胶囊剂、栓剂和片剂等），建议在进行检查研究时，增加对溶出情况的考察研究，视情况在标准中增加溶出度检查项目。《中国药典》尚未对外用制剂进行溶出度检查的明确规定。溶出度检查限度也可根据实际情况拟定。对于栓剂，建议对溶出速度进行研究，作为一定条件下的基质中药物溶出速度的参考指标。

4. 粒度与黏度检查

一般来说，含药材细粉的软膏剂或混悬型软膏剂均需进行粒度检查并对其有较好的控制，这对提高产品稳定性、保持有效性和安全性在批间的稳定

性是有益的。对于阴道用凝胶剂而言，由于其黏度不同，药物在阴道中滞留的时间也不同，故建议将黏度检查列入质量标准，保证不同批次产品在局部发挥作用的时间相对稳定。如某个品种采用《中国药典》2005年版二部附录VI G 第二法检验，规定黏度范围为 $600 \sim 1200 \text{Pa} \cdot \text{s}$ 。建议在具体方法和限度确定时，尽可能缩小该项检查（粒度或黏度）的范围，以提高质量可控性。

5. 含量均匀度检查

对于主药含量较小而辅料相对较多的剂型，尤其是化药或中西复方制剂，含量上的差异较大可能会在有效性和安全性上产生问题，增加含量均匀度检查可以检查因辅料混合不均而造成的含量差异。建议视情况进行相应的研究，具体方法可参照有关成分的含量测定方法以及《中国药典》规定的含量均匀度检查方法研究确定。

6. 微生物限度检查

应根据妇科外用制剂的特点，进行针对性的微生物限度检查及方法验证。如抗菌、抗炎类制剂，可以研究建立针对药物抗菌、抗炎成分和阴道菌群特点的微生物限度检查方法，并对微生物限度检查方法进行验证。另外，建议视情况对长期稳定性研究中微生物含量的变化情况与抗菌、抗炎作用关系进行研究。

7. 其他

妇科外用制剂的辅料种类较多，对辅料的特殊影响不应忽视。应研究建立相应的辅料质量检查项，以保证辅料在物理和化学性质上不会对药品的有效性、安全性产生影响。对药品长期放置后物理性质的变化（如栓剂、膜剂的软硬度变化等）也可纳入检查范围。对于软膏剂、凝胶剂等如采用普通软管包装会产生定量给药困难的情况，一般在包装内应附加一次性阴道推注器，或直接接触药品的包材应为定量一次性阴道推注装置。因此，检查项应增加与阴道推注器使用时对剂量准确性影响方面的检查。

总之，阴道制剂以其独特的使用方法和疗效已越来越被研究者们关注。以上建议的合理性和全面性还需要进一步商榷。本文的主要目的是希望研发者不要仅限于《中国药典》制剂通则规定的内容，对妇科外用制剂的质量控制，尤其是制剂检查，进行针对性的研究，并使检查方法标准化，从而全面提高其质量可控程度，以增强药品的质量可控性与有效性和安全性之间的关联度，充分体现妇科外用制剂的特点。

（张永文 连云岚）