

世界卫生组织药品标准专家委员会 第41次技术报告

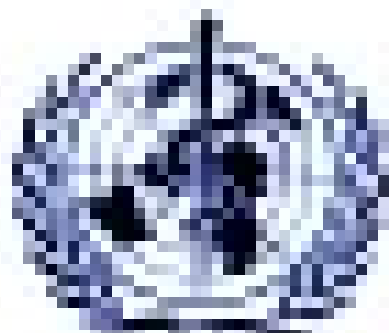
世界卫生组织 编
金少鸿 宁保明 主译



世界卫生组织药品标准专家委员会 第41次技术报告

世界卫生组织 编

世卫组织 1998年 12月



报告汇集了国际专家组的观点
并不代表世界卫生组织的决定和主张的政策

世界卫生组织技术报告丛书

943

世界卫生组织药品标准专家委员会 第 41 次技术报告

世界卫生组织 编
金少鸿 宁保明 主译

中国医药科技出版社



世界卫生组织



图书在版编目 (CIP) 数据

世界卫生组织药品标准专家委员会第 41 次技术报告/
世界卫生组织编; 金少鸿, 宁保明译. — 北京: 中国
医药科技出版社, 2010. 9

(世界卫生组织技术报告丛书)

书名原文: WHO Expert Committee on
Specifications for Pharmaceutical Preparations
Forty – First Report

ISBN 978 – 7 – 5067 – 4729 – 5

I. ①世… II. ①世… ②金… ③宁… III. ①药品管
理 – 质量管理 – 技术报告 IV. ①R954

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 158419 号

Published by the World Health Organization in (*publishing year of the
English version*)

under the title (*Please see attached exhibit I*)

© World Health Organization (*publishing year of the English version*)

The Director General of the World Health Organization has granted translation
rights for an edition in Chinese to the National Institute for the Control of
Pharmaceutical and Biological Products, which is solely responsible for the
Chinese edition.

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

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.cmstp.com

规格 787 × 1092mm^{1/16}

印张 10

字数 165 千字

版次 2010 年 9 月第 1 版

印次 2010 年 9 月第 1 次印刷

印刷 北京市地泰德印刷有限责任公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 – 7 – 5067 – 4729 – 5

定价 45.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

主 译 金少鸿 宁保明
译 者 (按姓氏笔画排序)
牛剑钊 李 婕 刘 毅
许明哲 余振喜 陈 华
张才煜 林 涛 岳志华
姚 静 庾莉菊

序

1948年第一次世界卫生大会批准建立了统一药典的专家委员会 (Expert Committee on the Unification of Pharmacopoeias), 1951年更名为国际药典专家委员会 (Expert Committee on the International Pharmacopoeia), 1959年再次更名为药品标准专家委员会 (Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations), 该委员会最初的作用是起草和编纂《国际药典》。随着世界卫生组织在全球疾病控制和预防方面的协调能力和影响力的不断增强, 尤其是在艾滋病、SARS、禽流感、结核、疟疾等严重威胁人类健康和安全的全球性疾病方面, WHO更是发挥了不可替代的作用。作为成立最早的委员会之一, 药品标准专家委员会的工作范围也不断扩大, 涉及药品生产质量管理规范 (GMP)、药品管理方面的法规性指导文件 (比如药品的可互换性、固定剂量复方制剂和药品稳定性研究)、假药和劣药的处理。另外, 该专家委员会还制定了大量的有关质量控制和质量保证体系方面的专门指导意见。

本人于1996当选为WHO药品专家委员会委员, 作为该委员会的现任中国籍委员, 参加了2001年以来的历次专家委员会会议, 从2003年起WHO药品标准专家委员会每年举行一次会议并出版技术报告。

从2003年起, 我国已分别翻译出版了第36次、第39次和第40次WHO药品标准专家委员会技术报告, 本次报告是国内翻译出版的第四本WHO技术报告。

2010年6月21日至24日, 由世界卫生组织 (WHO) 和国际药学联合会 (FIP) 联合主办, 中国药品生物制品检定所 (NICBP) 承办的儿童用药研发培训班在京举行。参加培训的50名代表分别来自于中国、印度尼西亚、泰国、韩国、越南、中国香港等6个国家和地区的药品监管部门、制药厂商和临床研究机构。WHO的技术报告作为培训的教材之一, 受到了与会代表的肯定。

感谢WHO授权翻译出版本技术报告的中文版。对本次报告的翻译出版过程中, 我的同事沈甸甸博士、魏京京博士、程奇蕾副研究员以及魏宁漪副研究员给予的支持和帮助, 表示感谢。

特别感谢中国药品生物制品检定所李云龙所长、丁丽霞研究员、杨腊虎研究员等对技术报告翻译工作的大力支持。

衷心感谢给予支持和帮助的中国药品生物制品检验所的有关领导和同事们。

本报告供国内药品研发、质量控制和质量保证、药品检验、药品注册和监督人员参考使用。

金少鸿

2010年7月

世界卫生组织药品标准专家委员会

日内瓦, 2006 年 10 月 16 ~ 20 日

专家委员会委员

Dr D. L. Crawford, Drug Inspector, Barbados Drug Service, Bridgetown, Barbados

Mr M. Dauramanzi, Director – General, Medicines Control Authority, Harare, Zimbabwe

Professor J. Hoogmartens, Laboratorium voor Farmaceutische Chemie en Analyse van Geneesmiddelen, Leuven, Belgium

Professor R. Jachowicz, Head, Department of Pharmaceutical Technology & Biopharmaceutics, Jagiellonian University Medical College, Faculty of Pharmacy, Kraków, Poland

Professor Jin Shaohong, Executive Deputy Director, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Ministry of Public Health, Beijing, People's Republic of China

Dr J. A. Molzon, Associate Director for International Programs, Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA (*Chairperson*)

Dr F. N. Rathore, Drugs Controller, Ministry of Health, Government of Pakistan, Civil Secretariat, Islamabad, Pakistan

Ms Metta Treebamroong, Bureau of Drug and Narcotics, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand (*Co – chairperson*)

Dr A. J. van Zyl, George East, South Africa (*Rapporteur*)

临时顾问

Dr B. Chen Bloodworth, Director, Centre for Analytical Science and Quality Assurance Manager, Health Sciences Authority, Singapore

Professor T. G. Dekker, Scientific Support, Research Institute for Industrial Pharmacy, North – West University, Potchefstroom Campus, Potchefstroom, South Africa

Professor J. B. Dressman, Biozentrum, Institut für Pharmazeutische

Technologie, Johann Wolfgang Goethe – Universität, Frankfurt/
Main, Germany

Dr E. Ehrin, Director, Centrallaboratoriet, ACL, Apoteket AB, Kungens
Kurva, Sweden

Mr R. Kuwana, Medicines Control Authority, Harare, Zimbabwe

Dr J. H. McB. Miller, Head, Division III (Laboratory), European
Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe, Stras-
bourg, France

Dr J. – L. Robert, Service du Contrôle des Médicaments, Laboratoire
National de Santé, Luxembourg

特别顾问 (预认证)

Dr B. Schmauser, Federal Institute for Drugs and Medical Devices,
Bonn, Germany

Dr J. Gordon, Health Canada, Therapeutic Products Directorate,
Ottawa, Ontario, Canada

来自联合国机构的代表^①

United Nations Children's Fund (UNICEF)

Dr P. S. Jakobsen, UNICEF Supply Division, Copenhagen, Denmark

来自专门机构和有关组织的代表^②

Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria

Dr J. Daviaud, Technical Officer, Pharmaceutical QA
and

Ms S. Logez, Global Health Supply Policy Analyst, Procurement
Team, Vernier, Switzerland

International Atomic Energy Agency (IAEA)

Dr K. K. Solanki, Technical Officer, Nuclear Medicine Section, Divi-
sion of Human Health, Vienna, Austria

①缺席会议的机构: United Nations Development Programme (UNDP), New York, NY, USA.

②缺席会议的机构: United Nations Industrial Development Organization (UNIDO), Vienna, Austria; World Intellectual Property Organization (WIPO), Geneva, Switzerland; World Bank, Washington, DC, USA; World Customs Organization (WCO), Brussels, Belgium; World Trade Organization (WTO), Geneva, Switzerland.

来自政府间组织的代表^③

Pharmaceutical Inspection Co – operation Scheme (PIC/S)

Dr M. Keller, Swissmedic, Berne, Switzerland

来自非政府组织的代表^④

International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA)

Dr M. G. Beatrice, Vice President, Corporate Regulatory & Quality Science, Abbott Park, IL, USA

International Generic Pharmaceutical Alliance (IGPA)

Dr M. Mikhail, Director, Head of Regulatory Affairs, Europe, CIS and Africa Ranbaxy, London, England

World Self – Medication Industry (WSMI)

Dr R. Torano, Pharmacopoeial Intelligence & Advocacy Specialist, Glaxo Smith Kline, Ware, England

观察员^⑤

Farmacopéia Brasileira

Professor L. D. Moretto, School of Pharmacy, University of São Paulo, Brazil

Pharmacopoeia of the Republic of Korea

Dr Young – Ok Kim, Senior Reviewer and Pharmacist, Drug Evaluation Department, Chemistry and Cardiovascular Drug Team, Korea Food and Drug Administration, Seoul, Republic of Korea

State Pharmacopoeia of the Russian Federation

Mr A. A. Gaiderov, Pharmacopoeia Committee, Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

③缺席会议的组织：Council of Europe, Strasbourg, France; European Commission (EC), Brussels, Belgium; European Medicines Agency (EMA), London, United Kingdom.

④缺席会议的组织：Commonwealth Pharmaceutical Association (CPA), London, United Kingdom; European Chemical Industrial Council (CEFIC), Brussels, Belgium; International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC), Strasbourg, France; International Pharmaceutical Federation (FIP), The Hague, The Netherlands.

⑤缺席会议的观察员：Farmacopea Argentina, Buenos Aires, Argentina; Pharmacopoeia of the People's Republic of China, Beijing, People's Republic of China; Indian Pharmacopoeia, New Delhi, India; Japanese Pharmacopoeia, Tokyo, Japan.

United States Pharmacopeia

Dr Nancy Blum, USP Vice President – International Affairs
and

Dr Karen Russo, USP Director, Small Molecules and Monograph
Acquisition, Rockville, MD, USA

来自 WHO 大区办公室的代表^⑥

Regional Office for the Eastern Mediterranean

Dr Abdel Aziz Saleh, Special Adviser (Medicines) to the Regional
Director

WHO 秘书处^⑦

Dr H. A. Zucker, Assistant Director – General, Health Technology and
Pharmaceuticals, WHO, Geneva, Switzerland

Dr H. V. Hogerzeil, Director, Medicines Policy and Standards, WHO,
Geneva, Switzerland

Dr L. Rågo, Coordinator, Quality Assurance and Safety: Medicines,
WHO, Geneva, Switzerland

Dr S. Kopp, Quality Assurance and Safety: Medicines, WHO, Geneva,
Switzerland (*Secretary*)

Dr R. Balocco, Quality Assurance and Safety: Medicines, WHO,
Geneva, Switzerland

Ms M. – L. Rabouhans, Quality Assurance and Safety: Medicines,

⑥缺席会议的大区办公室: WHO Regional Office for Africa, Brazzaville, Republic of Congo; WHO Regional Office for the Americas, Washington, DC, USA; WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; WHO Regional Office for South – East Asia, New Delhi, India; WHO Regional Office for the Western Pacific, Manila, Philippines.

⑦缺席会议的秘书处代表: Dr M. Couper, Quality Assurance and Safety: Medicines, WHO, Geneva, Switzerland; Dr O. Fontaine, Child and Adolescent Health and Development, WHO, Geneva, Switzerland; Dr O. Gross, Quality Assurance and Safety: Medicines, WHO, Geneva, Switzerland; Ms S. Hannula, Quality Assurance and Safety: Medicines, WHO, Geneva, Switzerland; Mr J. Hetzke, Health Technology and Pharmaceuticals, WHO, Geneva, Switzerland; Ms M. Hietava, Quality Assurance and Safety: Medicines, WHO, Geneva, Switzerland; Ms F. Jouberton, Procurement Officer, TB/HIV and Drug Resistance, WHO, Geneva, Switzerland; Dr T. P. Kanyok, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, Product Development and Evaluation, WHO, Switzerland; Dr V. Reggi, Anti – counterfeit Initiative Secretariat, Technical Cooperation for Essential Drugs and Traditional Medicine, WHO, Geneva, Switzerland; Dr B. Samb, Acting Coordinator, HIV Health Systems Strengthening, WHO, Geneva, Switzerland; Dr P. Vanbel, Quality Assurance and Safety: Medicines, WHO, Geneva, Switzerland.

WHO, Geneva, Switzerland

Dr M. Dugué, Manager, Malaria Medicines and Supplies Service,
RBM Partnership Secretariat, WHO, Geneva, Switzerland

Mr P. Graaff, HIV Health Systems Strengthening, WHO, Geneva, Switzerland

Dr S. Hill, Policy, Access and Rational Use, WHO, Geneva, Switzerland

Dr S. Lambert, Quality, Safety and Standards, WHO, Geneva, Switzerland

Mr R. Matiru, Manager, Stop TB Partnership Secretariat, WHO,
Geneva, Switzerland

Dr C. Ondari, Coordinator, Policy, Access and Rational Use, WHO,
Geneva, Switzerland

Dr A. M. Padilla, Quality and Safety of Plasma Derivatives and Related
Substances, WHO, Geneva, Switzerland

Dr M. Stahl, Quality Assurance and Safety: Medicines, WHO, Geneva,
Switzerland

Dr D. J. Wood, Coordinator, Quality, Safety and Standards, WHO,
Geneva, Switzerland

Dr X. Zhang, Coordinator, Traditional Medicine, WHO, Geneva, Switzerland

目 录

世界卫生组织药品标准专家委员会

1. 前言	(1)
2. 一般政策	(3)
2.1 药品质量保证中的共同问题	(3)
2.1.1 质量保证	(3)
2.1.2 植物药	(3)
2.1.3 疟疾	(4)
2.1.4 生物制品/疫苗	(4)
2.1.5 国际合作	(4)
2.2 药典协调组织	(6)
2.3 人用药品注册技术要求国际协调会议	(6)
2.4 药品管理机构国际会议	(6)
3. 质量控制——质量标准和检验方法	(7)
3.1 《国际药典》(第四版)	(7)
3.2 《国际药典》收载的新品种	(7)
3.3 溶出度试验要求	(7)
3.4 抗逆转录酶病毒的药典品种	(8)
3.5 抗疟药物的质量标准	(8)
3.6 抗结核药物的质量标准	(9)
3.7 其他药品的质量标准	(9)
4. 质量控制——国际参考物质	(9)
4.1 国际化学对照品	(9)
4.2 化学对照品指导原则	(10)

5. 质量控制——国家实验室	(10)
5.1 外部质量保证评价计划	(10)
6. 质量保证——药品生产质量管理规范	(11)
6.1 生物制品	(11)
6.2 无菌药品	(11)
6.3 新的指导原则	(11)
7. 质量保证——检查	(11)
7.1 检查员培训模式	(11)
8. 质量保证——分销和相关贸易	(12)
8.1 药品分销管理规范	(12)
9. 质量保证——风险分析	(12)
9.1 关于药品检查和生产的新思路	(12)
10. 质量保证——稳定性	(13)
11. 预认证	(13)
11.1 重要药物的预认证	(13)
11.2 正在进行预认证的药品质量监控	(14)
11.3 质量控制实验室的预认证	(14)
11.4 预认证的程序——药物活性成分的生产企业	(14)
11.5 对预认证文件的变更指南	(15)
12. 管理指南	(15)
12.1 儿童用药	(15)
12.2 关于选择等效评价用对照药品的指导原则的修订/更新	(15)
12.3 关于豁免常释口服固体制剂体内生物等效性研究的建议	(16)
12.4 WHO 认证计划	(16)
13. 命名和计算机化系统	(16)
13.1 关于药品国际非专利名称 (INN)	(16)

13.2 质量保证用 WHO 术语	(16)
14. 其他事项	(16)
14.1 药典索引	(16)
14.2 有关专家委员会的文章	(17)
14.3 有关提高质量的资料	(17)
15. 总结和建议	(17)
15.1 新批准并推荐使用的标准和指导原则	(18)
15.2 需要完成的事项和下一次专家委员会会议的进展汇报	(19)
15.3 建议的新工作领域	(21)
致谢	(21)
附录 1 《国际药典》——有关物质检查：制剂指南说明.....	(43)
附录 2 国际化学对照品和国际红外对照光谱目录	(45)
附录 3 化学对照品建立、管理及销售的一般指导原则	(60)
附录 4 联合国机构对采购药品的质量评估一般程序	(81)
附录 5 联合国机构用质量控制实验室的评估程序	(93)
附录 6 预认证产品文件变更指南	(103)

1. 前言

2006年10月16日至20日，世界卫生组织药品标准专家委员会（The WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations）在日内瓦召开会议。总干事助理 Howard Zucker 博士主持会议并代表世界卫生组织代理总干事欢迎参加第41届会议的各代表。他赞扬了与会者对世界卫生组织药品质量保证工作的积极参与以及在专业技术上的贡献。参会代表包括国际原子能机构成员，全球对抗艾滋病、肺结核和疟疾基金会的成员以及联合国儿童基金会的成员；来自巴西、欧洲、韩国、俄罗斯和美国的药典委员会的代表；国际制药企业联合会代表；国际非处方药协会和世界自我药疗工业协会的代表；国际医药品稽查协约组织代表以及来自中国、德国、新加坡、南非、瑞典和泰国的世界卫生组织协作中心的代表。主持人同时也欢迎来自世界卫生组织东地中海地区主管的特别顾问。

Zucker 博士指出世界正在变化。随着贸易增加，新技术的发展和生活方式的多元化对公众卫生产生了直接的影响。新医药供应渠道的建立，需要新的能够适应世界范围内生产和销售的质量保证体系。他指出世界卫生组织的首要任务就是维护其常规职能来满足193个成员国的需要，提供药品和疫苗的质量保证支撑体系。无论是在发展中国家还是发达国家，关于假药和劣药的报道均呈不断增长趋势。假药导致整个卫生体系失去诚信，对企业、药房、医生和私人及公众研究机构产生负面影响。这就是为什么每个受影响的部门必须积极参与问题的解决。

Zucker 博士强调有很多专门生产出口药品的制药企业并没有受到本国监管部门的监控，有的企业利用法律上的漏洞将药品出口到一些法规监管不健全的国家。这就引起了对现有的国际药品管理系统以及如何改革这一体系的广泛关注。

需要解决的问题包括药物成分使用不当，有效成分含量不合格，药物处方不稳定，仿制药品未进行生物等效性试验，不恰当的剂量和不全面的安全信息。他指出这些问题已经越来越得到大家的共识，美国食品药品监督管理局和欧盟药品质量管理局也越来越关注来自发展中国家药品的安全性和有效性。

Zucker 博士强调，捐赠国不仅应提供高质量的药品，还应为建设当地的技术力量有所贡献。另外，专家委员会的建议和意见

可以帮助当地的监管机构（特别是药品监管机构），采购部门，国际组织分支机构和科研院所（例如联合国儿童基金会）来解决假药和劣药的监管问题。由专家委员会制定的各种国际指导原则，质量标准和命名规则将服务于各成员国、国际组织、联合国机构，为地区和地区间的协调以及药品预认证、击退疟疾、控制结核病等重大行动计划提供支持。

他对完成的预认证项目表示肯定。药品和实验室的预认证离不开委员会按照例行严格评审程序制定的指导原则、标准和规范。预认证项目的另一个价值就是通过参加由发达国家和发展中国家组织的联合检查和联合管理水平评价活动，使参与这些活动的各国药品监管部门能够获得第一手的经验，还将在随后的培训中讲授如何在实际工作中应用这些经验。

请各位委员考虑到当前不断增长的药品国际贸易量以及处理跨国卫生的角度，协商制定清晰、独立和实用的药品标准和指导原则。委员会通过国际协商程序制定的药品质量保证领域的标准，将不仅服务于世界卫生组织的各个疾病项目计划，还将为其他国际组织、地区性机构和各国机构以及与药品相关的行动计划提供帮助。

药物政策与药品标准主管 Hogerzeil 博士欢迎来自各委员会的委员和其他来自六个世界卫生组织地区分部、相关国际组织、非政府组织、研究机构和各地区的世界卫生组织协作中心的参会代表，并感谢那些在专业技术和实验室研究工作中做出重要贡献的委员们。

他强调了专家委员会秉着非常专业和科学精神，承担的常规工作的重要性。他还感谢本届委员会的各位委员，有关组织、团体、研究机构、实体和政府机构所作的贡献，高度评价了预认证项目计划的工作。

他同时表示药品质量仍然是一个全球性的问题。向贫困国家出口不符合发达国家安全标准的药品，将造成比一场中等程度流行病更严重的后果。然而，他对此问题表达了乐观的态度，因为这个问题越来越得到重视。他强调质量不是靠检测样品获得的，而是需要建立一套综合的服务于质量保证的法律文件和标准，既有助于避免假药和劣药的发生，也有助于发现问题。

他简要介绍了本委员会取得的几项重要成就，包括由执行委员会完成的关于《世界卫生组织药品标准专家委员会第 40 次技术报告》（世界卫生组织技术报告系列第 937 号）的说明，第四

版《国际药典》（印行版和电子版）的出版发行，第二次更新后的《药品质量保证：指导原则和相关内容的摘要，第二卷，新版药品生产质量管理规范（GMP）检查的培训模块》。

他非常鼓励委员会的各位成员继续指导世界卫生组织未来的各项质量保证事务，包括风险评估和新技术的应用，完善药典质量标准、制定指导原则、预认证和国际非专利名称（INN）等项目。

质量保证和药物安全部协调员 Lambit Rågo 博士致辞欢迎出席会议的各位代表。他很高兴委员会的工作驶上了快车道，因为这个会议现在每年都要举行一次。他指出了在会议上讨论关于变更指导原则的重要性，因为很多进入新市场的产品随时间变化出现了变更，但是这些变更并不总是得到适当的管理和控制。

他告知委员会世界卫生组织经常会收到要求提供培训的请求，所以更新世界卫生组织关于药品生产质量管理规范培训模块，反映当前的指导原则是十分重要的。

Sabine Kopp 博士向大会介绍了关于专家的聘请程序和专家委员会会议的日程安排。

2. 一般政策

2.1 药品质量保证中的共同问题

2.1.1 质量保证

委员会将继续和其他 WHO 部门和组织开展愉快的合作。

2.1.2 植物药

向委员会通报了秘书处正在起草的若干技术指导原则：

- 植物药的质量控制，包括制定关于植物药质量控制用标准物质选择的 WHO 指导原则；
- 制定关于药用植物原料的 WHO 工艺质量管理规范；
- 制定关于顺势治疗药物质量控制的 WHO 指导原则；和
- 制定关于循证传统药物的 WHO 指导原则。

委员会高兴地宣布关于国际植物药监管合作计划（IRCH）的新工作正在进行中。这是一个旨在通过提高植物药的监管水平