

中药新药质量研究技术指导原则

(征求意见稿)

2020年8月

目 录

| | |
|-------------------------------|---|
| 一、概述 | 1 |
| 二、基本原则 | 2 |
| (一) 遵循中医药理论指导..... | 2 |
| (二) 传统质量控制方法与现代质量研究方法并重 | 2 |
| (三) 结合安全性、有效性研究结果进行质量研究 | 2 |
| (四) 药用物质研究是质量研究的重要内容..... | 3 |
| (五) 质量研究应贯穿中药质量控制全过程..... | 3 |
| 三、主要内容 | 3 |
| (一) 药材/饮片..... | 3 |
| (二) 关键中间体 | 4 |
| 1.理化性质..... | 5 |
| 2.化学成分或组分 | 5 |
| 3.与安全性有关的因素..... | 7 |
| 4.生物活性..... | 8 |
| (三) 制剂..... | 9 |
| 1.剂型特点..... | 9 |

| | |
|----------------------|----|
| 2.制剂处方、成型工艺 | 9 |
| 3.微生物控制..... | 10 |
| 4.其他..... | 10 |
| (四) 药品质量研究的关联性..... | 11 |
| 1.与安全性、有效性的关联性 | 11 |
| 2.与工艺研究的关联性..... | 11 |
| 3.与稳定性研究的关联性..... | 11 |
| 四、主要参考文献..... | 11 |
| 五、著者 | 12 |

1 中药新药质量研究技术指导原则（征求意见稿）

2

3 一、概述

4 中药新药的质量研究是在中医药理论的指导下，利用各
5 种技术、方法和手段，研究影响药品有效性和安全性的因素，
6 确定药品关键质量属性的过程。质量研究的目的是确定质量
7 控制指标和可接受范围，为药品生产过程控制和质量标准建
8 立提供依据，保证药品的安全性、有效性和质量可控性。

9 基于中药多成分复杂体系的特点，中药新药的质量研究
10 应以临床价值和需求为导向，遵循中医药理论，坚持传承和
11 创新相结合，运用物理、化学或生物学方法从多角度研究分
12 析药品的质量特征。同时，质量研究还应体现质量源于设计、
13 全过程质量控制和风险管理的理念，通过对药材/饮片、关键
14 中间体、制剂的药用物质及关键质量属性在不同环节间的量
15 质传递研究，不断提高中药的质量控制水平。

16 本指导原则不具有强制性的法律约束力，仅代表药品监
17 管部门当前的观点和认识，根据科学研究和中医药发展将不

18 断完善本指导原则的相关内容。

19 二、基本原则

20 (一) 遵循中医药理论指导

21 中药尤其是复方制剂的物质基础复杂，在进行质量研究
22 时应尊重传统中医药理论与实践，根据不同药物的特点，采
23 用各种研究技术和方法，有针对性地开展质量研究，反映中
24 药整体质量。

25 (二) 传统质量控制方法与现代质量研究方法并重

26 传统经验方法对中药的质量研究和质量控制具有重要意义，
27 同时鼓励运用现代科学技术对传统方法进行研究，建
28 立可量化的识别和控制方法。中药新药质量研究应创新研究
29 思路和方法，根据药物特点研究适宜的方法，运用物理、化
30 学或生物学等现代研究方法分析药品的质量特征，研究质量
31 评价方法、质量特征表征、关键质量属性和量质传递规律，
32 有效地反映药品的质量。

33 (三) 结合安全性、有效性研究结果进行质量研究

34 中药新药的质量控制方法和指标应能反映药品的安全

35 性和有效性。药材/饮片、关键中间体、制剂的药用物质及关
36 键质量属性、量质传递规律是质量研究的主要内容，应围绕
37 安全性和有效性选择研究方法和质量控制指标，以客观表征
38 中药质量特征，为中药质量控制提供科学依据。

39 (四) 药用物质研究是质量研究的重要内容

40 药用物质研究应以中医药理论和临床实践为指导，体现
41 在中药新药质量研究的过程中。通过药用物质及相关研究，
42 基本阐明中药新药安全性、有效性，为生产过程控制和质量
43 标准制定提供科学依据。

44 (五) 质量研究应贯穿中药质量控制全过程

45 中药质量研究应体现在原辅料质量、生产工艺及设备选
46 择、过程控制与管理、制剂质量标准制定等环节，构建符合
47 中药特点的全过程质量控制体系，保证中药新药质量相对稳
48 定均一。

49 三、主要内容

50 (一) 药材/饮片

51 药材/饮片作为制剂源头，其质量直接影响制剂的质量，

52 应加强药材/饮片生产全过程质量研究与控制。鼓励应用现代
53 信息技术建立药材/饮片的追溯体系。

54 中药新药用药材/饮片的质量控制除应参考药材/饮片的
55 系统研究结果外，还应结合药材/饮片、关键中间体、制剂的
56 相关性研究结果，确定药材/饮片的质控指标，以满足中药新
57 药的质量设计要求。

58 应关注特殊情况下的药材质量问题，如处方中含有动物
59 药味，应关注引入病原体的可能性；同时，应关注动物药味
60 中激素、抗菌素使用的问题，以及一些药材霉变产生的真菌
61 毒素污染等，必要时建立专门的安全性控制方法；处方若含
62 雄黄、朱砂等矿物药时，还应研究可能存在的不同金属价态
63 对安全性的影响，必要时制定合理的限量要求。

64 (二) 关键中间体

65 关键中间体的研究是中药新药质量研究的重要内容，根
66 据药品的不同特点，研究关键中间体的理化性质、化学组分、
67 生物活性、药代动力学特点以及与安全性、有效性相关的影
68 响因素。应关注关键中间体中与安全性相关的物质的保留或

69 富集情况。若研究对象为多个关键中间体时，建议根据其制
70 备工艺特点对每一个关键中间体分别进行质量研究。

71 1.理化性质

72 理化性质的研究对于关键中间体的质量控制、后续的制
73 剂研究等具有重要意义。对于化学成分复杂、有效成分不明
74 确的中药复方制剂，应关注其整体的理化性质研究。

75 对于液体和半固体，应根据后续制剂的需要和药用物质
76 组成研究情况，从性状、相对密度、pH 值、澄明度、流动性、
77 含固量等质量信息中确定影响药品质量的关键质量属性。

78 对于饮片不经提取直接粉碎入药的，应重点关注药粉的
79 粉碎粒度和粒径分布等。

80 对于浸膏粉，在普通粉体研究（包括流动性、吸湿性等）
81 的基础上，还应对浸膏粉的整体特征进行研究，根据药物本
82 身的性质和后续制剂的要求，确定其关键质量属性。

83 2.化学成分或组分

84 中药的化学成分复杂多样，应根据中药新药的特点，进
85 行有重点的系统研究。

86 2.1 中药复方制剂

87 中药复方制剂的质量研究应在中医理论指导下，结合功
88 能主治、既往使用情况开展化学成分研究。充分重视处方药
89 味化学成分文献研究，了解各种成分的化学类别、结构、含
90 量以及分析测定方法等。重点关注与中药安全有效性相关的
91 化学成分，关注处方中君药、贵细药或用量较大药味的化学
92 成分或组分。对确定的工艺路线所得的药用物质进行有针对
93 性的研究，研究关键质量属性。

94 2.2 从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取 95 物及其制剂

96 此类中药在制备过程中有目的地富集了与药效有关的
97 化学成分/成分群，应重点系统研究提取物的组成、含量及其
98 比例，并通过单一成分含量、大类成分含量及组成、指纹/特
99 征图谱等多种方式予以充分表征。同时还应对提取物中有效
100 成分之外成分的种类和含量进行研究，以保证药用物质稳定
101 可控。

102 3.与安全性有关的因素

103 3.1 内源性毒性成分

104 处方中若含有毒性药味时，应结合毒理学研究结果合理
105 分析内源性毒性情况，同时还应关注含有与已发现的毒性成
106 分化学结构类似成分的药味，以及与已知毒性药味相同科属
107 的药味。

108 对于药味毒性成分明确的，应建立毒性成分的限量检查
109 方法，明确安全限量或规定不得检出；若毒性成分同时也是
110 有效成分，则应根据文献报道和安全性、有效性研究结果制
111 定含量范围（上下限）。

112 对于毒性明确但毒性成分尚不明确的，应开展毒性成分
113 的深入研究，加强质量控制。

114 3.2 外源性污染物

115 外源性污染物主要包括由药材/饮片中引入的农药残留、
116 植物生长调节剂及其降解物、重金属等，关键中间体制备过
117 程中的有机溶剂残留、树脂残留，以及贮藏过程中（如适用）
118 滋生的微生物和真菌毒素等。

119 通过系统研究和分析关键中间体中所含外源性污染物
120 的情况，对于可能由药材/饮片中引入农药残留、重金属的，
121 应分析其在关键中间体和制剂中的保留情况，研究建立必要
122 的农药残留和重金属检查方法。

123 对于关键中间体制备过程中使用有机溶剂和树脂的，应
124 研究分析其在关键中间体中的保留或富集情况，评估安全性
125 风险，并制定合理的控制方法。

126 对已发现的易受真菌毒素污染的药材/饮片，若采用原粉
127 入药，应结合关键中间体和新药稳定性研究结果，研究确定
128 药材/饮片的真菌毒素控制方法。若有包含发酵过程的药材/
129 饮片（如曲剂等），应对可能产生的真菌毒素制定相应的检测
130 方法加以控制。

131 4.生物活性

132 在物理化学方法表征控制质量的基础上，结合药理学或
133 毒理学研究结果，鼓励探索开展生物活性测定研究，建立生
134 物活性测定方法以作为常规物理化学方法的补充，提高与中
135 药新药功能主治（适应症）的关联性。

136 (三) 制剂

137 1.剂型特点

138 剂型是影响中药新药质量的重要因素之一。中药新药
139 一般基于临床使用需求，综合考虑药物处方组成、药用物
140 质的理化性质，参考不同剂型的载药量、临床用药剂量、
141 患者的顺应性等因素选择给药途径并确定剂型。

142 中药新药应根据不同剂型特点和要求，研究建立相应
143 的质控项目以表征所选剂型的特点。不同类型制剂的一般
144 要求可参照《中国药典》制剂通则的规定设定关键控制指
145 标。如口服固体制剂的崩解时限、栓剂的融变时限等。

146 2.制剂处方、成型工艺

147 制剂处方的确定应参考关键中间体的理化性质、化学组
148 分和生物活性研究结果，还应结合剂型特点综合考虑制
149 剂前药用物质的性质、所选辅料的作用及原辅料间的相互作
150 用，研究成型工艺过程对药用物质的影响和质量控制方法。
151 应关注药用物质在制剂过程中受到的溶剂、辅料以及各种加
152 工条件的影响，特别是易挥发性成分、热敏性成分、其他不

153 稳定成分在干燥、灭菌过程中由于温度过高和受热时间过长
154 造成的成分损失等质量影响。还应参考初步稳定性研究结果，
155 确定制剂工艺关键控制点和控制目标，以保证药品质量稳定。

156 3.微生物控制

157 药材/饮片及其制剂过程中可能会产生微生物污染(包括
158 初级污染、次级污染)，应结合制剂处方中药味、加工或工艺
159 特点、药品给药途径、药品特性等情况综合考虑，研究采取
160 适当的微生物的控制措施或采用适当的去除微生物的方法
161 (如热压处理、瞬时高温等)。去除微生物的方法应经过验证，
162 并保证其对药物成分无影响，且残留符合相关要求。对于制
163 剂必须进行微生物检验，其微生物限度取决于剂型和给药途
164 径。微生物限度检查方法应符合《中国药典》的相关规定。

165 4.其他

166 对从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物
167 新药，建议根据剂型的要求开展溶出度研究，建立相应的溶
168 出度检查方法，鼓励对其他类型创新药物开展相关研究。

169 对于药用物质在制剂中含量较少或者某一药用组分在

170 制剂处方中占比较少的药品，混合均匀度是保证药品质量均
171 一的关键步骤，应进行相关研究及验证。

172 (四) 药品质量研究的关联性

173 1.与安全性、有效性的关联性

174 中药新药的质量研究应围绕药品的安全性和有效性，选
175 择针对性的研究方法和质量控制指标，表征中药质量特征。

176 2.与工艺研究的关联性

177 不同制备工艺获得的药用物质组分和性质不同，直接影
178 响药品的安全性和有效性。质量研究应贯穿于工艺研究的全
179 过程，以采用适宜的质量控制方法和指标用于生产过程控制。

180 3.与稳定性研究的关联性

181 稳定性研究也是质量研究的重要内容，稳定性研究的考
182 察指标应能反映药品内在质量变化、反映质量研究的结果，
183 应关注挥发性、热敏性、易氧化水解等不稳定成分、有效成
184 分的变化，特别关注有毒成分的变化。

185 四、主要参考文献

186 1. 国家药品监督管理局.《中药新药研究的技术要求》，

187 1999 年.

188 2. 国家食品药品监督管理局. 《天然药物新药研究技术
189 要求》, 2013 年.

190 3. 国家食品药品监督管理局. 《中药注射剂研究基本技
191 术要求》, 2007 年.

192 五、著者

193 《中药新药质量研究技术指导原则》课题研究组