

附件 2

指导原则编号：

【	Z	】						
---	---	---	--	--	--	--	--	--

中药新药质量标准研究技术指导原则

(征求意见稿)

2019 年 6 月

目 录

一、概述	1
二、基本原则	1
(一) 标准应能反映中药质量	1
(二) 质量标准研究的关联性	2
(三) 根据产品特点进行研究	2
(四) 检测方法应科学、规范	3
(五) 质量标准研究的阶段性	3
(六) 合理采用新方法新技术	4
三、主要内容	4
(一) 处方	4
(二) 制法	5
(三) 性状	5
(四) 鉴别	5
(五) 检查	6
1. 与剂型相关的检查项目	6
2. 与安全性相关的检查项	6
3. 与药品特性相关的检查项	7
4. 检查限度的确定	8
(六) 浸出物测定	8
(七) 指纹/特征图谱	8
(八) 含量测定	10
1. 含量测定指标选择	10
2. 含量测定方法	11
3. 含量限度或范围	11
(九) 生物活性测定方法	12
(十) 规格	12
(十一) 贮藏	13
(十二) 质量标准的起草说明	13
四、参考文献	14
五、著者	15
六、附件	15

正文

一、概述

本指导原则旨在为我国中药新药质量标准研究提供技术指导。基于中药多成分复杂体系的特点，本指导原则结合当前我国中药、民族药以及天然药物（以下简称“中药”）新药研发的实际，体现药品质量标准可行和质量切实可控的要求，以及药品全生命周期管理的理念。本指导原则重点阐述中药新药研究各个阶段质量标准研究的要求和质量控制要点。一方面引导研究者满足中药药用物质基本可控的要求，根据中药自身特点完善中药质量控制体系；另一方面与现代科学技术发展相适应，建立科学、合理、可行的质量标准，保障药品质量可控。

研发者应根据中药新药的处方组成、制备工艺、药用物质的理化性质、制剂特性和稳定性的特点，有针对性地选择质量标准控制指标；还应结合科学技术的发展，不断完善质量标准内容，保证药品质量的稳定均一，进而保证药品的安全性和有效性。全面的质量标准也为工艺变更提供重要的依据。

本指导原则主要用于中药新药的质量标准研究和制订；其他中药、天然药物的质量标准研究可参照本指导原则。

二、基本原则

（一）标准应能反映中药质量

中药质量标准中检测指标的选择应尽可能反映中药的质量，并与中药的安全性、有效性关联。优先选择有效成分、毒

性成分、能吸收的成分、君药所含指标成分等为检测指标。原则上对方中所有药味建立专属性鉴别方法。建议将合理的质控指标、科学的质控方法、适度的质控要求结合起来，从整体上、从多角度较全面地反映中药的质量。鼓励探索临床试验及非临床研究结果与试验样品中相关成分的相关性，开展与中药安全性、有效性相关的质量研究，为质量标准的建立提供良好基础。

（二）质量标准研究的关联性

中药制剂相关的中药材、饮片、中间体、制剂、辅料、包装材料等质量标准共同组成特定产品的标准体系。不同标准分别从不同角度反映药材、饮片、制剂等的质量特点，并相互补充，发挥不同标准的作用，为全过程质量控制提供基础。同时，需对中药材、饮片、中间体、制剂的量质传递进行研究，关注不同标准之间的关联。此外，质量标准还需体现与工艺路线、稳定性等的关联。如工艺中有原粉入药的药味，可建立其显微鉴别项。含挥发性或热敏性成分的，可建立相关成分的质控方法，以反映生产工艺及稳定性状况。

（三）根据产品特点进行研究

应结合研究对象的特点开展针对性研究，还应根据剂型特点进行相应研究。最终确定的质量标准的各项指标应以样品进行非临床和临床试验的研究数据为依据，结合多批生产规模样品的数据积累制定。有效成分、有效部位、复方中药制剂的物质基础不同，质量标准的指标、方法、要求等也应体现不同研

研究对象的特点。中药复方制剂所含成分复杂，应在质量标准中建立多种方法的质控项目，如鉴别、检查、浸出物、多个单一成分或大类成分的含量测定、指纹图谱等。

（四）检测方法应科学、规范

中药质量标准应符合药典凡例、通则中检测方法、制剂通则等的要求。质量标准研究应参照《药品标准工作手册》，按照分析方法确认及验证指导原则的要求进行系统研究，并对质量标准进行复核，以证明分析方法的合理性、可行性。质量标准研究用样品应具有代表性，对照物的选择应有依据。无合法来源的标准物质，应进行结构确证、纯度分析等研究，并按《药品标准物质原料申报备案办法》向中国食品药品检定研究院报送标准物质原料及研究资料。应根据检测的需要合理选择对照物，鼓励采用对照提取物对照进行多成分含量测定等研究，检测方法应简便、可行。

（五）质量标准研究的阶段性

中药新药质量标准的研究是随着新药研究的推进而逐步完善的过程。申请临床试验时，重点在于建立包括毒性成分检测在内的初步质量标准，保护受试者安全，因此质量标准中涉及安全性的指标应尽可能全面。临床试验期间，重点在于研究建立反映产品质量的指标、方法，并根据临床试验用样品的质量状况制定合理的质量要求。新药申请上市生产时，生产上市药品的质量标准内容应重点考虑与确证性临床试验样品的质量一致性，为检验上市生产中药的质量与确证性临床试验用样

品的一致性提供依据。中药新药上市后，重点在于：采用新方法、新技术优化检测方法、增加新的检测项、修订完善标准中的质量要求、建立或完善安全性相关检测项等。

（六）合理采用新方法新技术

质量标准采用的方法应以简单、方便、经济为选择原则。现代科学技术的发展为质量标准的研究提供新技术、新方法。如新技术、新方法有利于更好反映中药的质量状况，且其实用性、可及性符合中药标准研究及检验实际，应在中药质量标准中合理利用现代科学技术成果。应对新方法、新技术进行系统研究，保证其科学性、合理性。如采用新方法替换老方法，应开展二者的对比研究，合理确定相关质量要求。

三、主要内容

（一）处方

处方包括组方药材、饮片和提取物等药味的名称与用量。固体用量单位为克（g），液体用量单位为毫升（ml），处方中各药味量一般以1000个制剂单位（片、粒、g、ml等）的制成量折算，各药味的处方量一般采用整数位。复方制剂的处方药味应按君、臣、佐、使的顺序排列。

处方药味应使用法定标准中的名称，避免使用别名和异名，详细要求参照《中国药典》现行版的凡例。若处方药味无法定药材标准，应在制剂标准后附该药味的药材和饮片质量标准；若处方药味为无法定标准的提取物，应在制剂标准后附该提取

物的质量标准，并列出生制备工艺及关键工艺参数。

（二）制法

制法为实际生产工艺的简要描述，一般包含前处理、提取、纯化、浓缩、干燥和成型等工艺过程，应明确工艺路线、加工方式及关键工艺参数。制法描述的格式和用语应按《中国药典》和《国家药品标准工作手册》的格式和用语进行规范，注意用词准确、语言简练、逻辑严谨，避免产生误解或歧义。

（三）性状

性状项下应按药品的实际性状描述其外观、臭、味、溶解度以及物理常数等。通常应规定制剂本身或内容物的颜色范围，对颜色的描述范围不宜过宽；复合色的描述应为辅色在前，主色在后。如黄棕色，以棕色为主。性状的其他要求可参照《中国药典》现行版的凡例。

（四）鉴别

鉴别试验应采用专属性强，灵敏度高，重复性好，快速和操作简便的方法。常用方法有显微鉴别法、化学反应法、色谱法、光谱法和生物学方法（如聚合酶链式反应、DNA 条形码）等。鼓励采用一种鉴别方法同时鉴别多个药味。

处方中若有原粉入药的药味，一般应建立显微鉴别的方法；同时鉴别多个原粉入药的药味时，应分别描述各药味的专属性特征。化学反应法一般适用于矿物类药物以及有共同结构特征的大类化学成分的鉴别，包括显色反应、沉淀反应、盐类的离子反应等。色谱法主要包括薄层色谱法(TLC)、气相色谱法(GC)

和高效液相色谱法（HPLC）。可采用 TLC 法的比移值（Rf）和显色等特征以及 HPLC 法、GC 法的保留时间等进行鉴别。TLC 法鉴别还应对特征斑点的比移值（Rf）、斑点颜色及紫外吸收/荧光特征予以详细描述。光谱法主要包括红外吸收光谱法（IR）和紫外-可见吸收光谱法。紫外-可见吸收光谱法应规定在指定溶剂中的最大吸收波长，必要时规定最小吸收波长；或规定几个最大吸收波长处的吸光度比值，或特定波长处的吸光度。

若处方中含有动物来源的药味并且仅其蛋白质、多肽等生物大分子具备识别特征，可采用电泳法、酶联免疫法检测动物来源的氨基酸、蛋白质，研究建立特异性检测方法。

（五）检查

1. 与剂型相关的检查项目

除特殊情况外，制剂应符合《中国药典》制剂通则的相应规定。特殊情况下，应根据剂型特点及临床用药需要建立反映制剂特性的检查方法。若《中国药典》通则中检测方法有两种或两种以上时，应有采用方法的选择依据。

2. 与安全性相关的检查项

处方中饮片若源自毒性药材（药材标准的毒性包括大毒、有毒或含马兜铃酸类、吡咯双烷类生物碱等毒性成分的药材），相关毒性成分与有效性无关，应制定其限量检查项，同时进行方法学验证。

处方含可能被重金属或砷盐污染的饮片以及含矿物药（其主要化学组成中不含重金属或砷盐）的，应建立重金属和砷盐

的限量检查项，其限度应符合中国药典的规定，或参照 WHO/FAO 对于食品添加剂的相关要求。如药材、饮片质量标准中已建立重金属及有害元素检查项的，制剂质量标准可不建立。

中药有效成分、有效部位或复方制剂生产工艺中使用有机溶剂的，其残留限度应符合《中国药典》的规定，或参照 ICH 的相关要求。生产工艺中使用大孔吸附树脂的，应根据树脂的类型、树脂的降解产物和提取物中的残留溶剂等研究制定相应检查项，主要有苯、正己烷、甲苯、二甲苯、苯乙烯、二乙基苯等。若在原料药标准中已经建立了相关的检查项并加以控制，在制剂质量标准中一般不再要求。

若处方中含有易被农药、生物毒素及有害元素污染的药材和饮片，或此类药味的生药粉直接投料的，制剂质量标准中应根据品种情况，研究建立相关的检测方法和限度。若在药材和饮片质量标准中已经建立了相关的检查项并加以控制，在制剂质量标准中一般不再要求。

3. 与药品特性相关的检查项

应根据药品的特点建立有针对性的检查项目，如有效成分口服固体制剂应建立有关物质、溶出度的检查，单位制剂中含量较低的还应建立含量均匀度的检查；以多糖成分为主的制剂，可研究建立分子量分布的特征性检查方法；针对特征单糖组成、糖连接方式等多糖特征建立的检测方法，如还原糖的乙酰化测定、多糖甲基化水解后的气相色谱-质谱法（GC-MS）测定单糖

连接方式等。

4. 检查限度的确定

质量标准中应详细说明各项检查的检测方法及其限度。一般参照列入质量标准的检查项目，应从安全性方面及生产实际充分论证该检查项目及其限定制订的合理性。设定的检查限度尤其是有害物质检查限度不能高于安全性数据所能支持的水平，同时也要与生产的可行性及分析能力相一致。应基于临床试验用样品及中试规模以上样品的实测情况，确定相关检查项的检查限度。

（六）浸出物测定

浸出物测定法可根据所用溶剂的不同进行分类，主要有：水溶性浸出物、醇溶性浸出物及醚浸出物等测定方法。一般根据提取用溶媒及产品所含主要成分的理化性质选择适宜的溶剂。选择溶剂时应注意避免辅料的干扰。浸出物测定研究应系统考察各种影响因素对浸出物的影响。质量标准中应注明溶剂种类及用量、测定方法及参数等，并规定合理的限度范围。

（七）指纹/特征图谱

指纹/特征图谱在一定程度上可以反映中药的整体特征。研究内容包括：建立分析方法、确认图谱中的化学成分、建立对照图谱、数据分析与评价。

指纹图谱获取技术主要有 HPLC（含 UPLC）、TLC、GC 及其他色谱技术。应根据中药所含主要成分的性质研究建立合适

的供试品制备方法。若中药所含多种不同类型成分的理化性质差异较大，可考虑分别制备供试品，建立多个指纹图谱分别反映不同类型成分的信息。如一种方法不能完整体现供试品所含成分特征，可采用两种或两种以上的方法获取不同的指纹图谱进行分析。

指纹图谱的检测方法和参数等的选择，应以反映产品所含成分信息最大化为原则。一般选取容易获取的一个或多个主要活性成分或指标成分作为参照峰，如无合适的参照物也可选择图谱中稳定的色谱峰作为参照峰，并应阐明上述参照峰化学成分的结构和名称。一般采用色谱-质谱法，检测图谱中的各特征性成分色谱峰并进行化学结构分析。同时，参照文献数据进行比对，尽可能确认指纹图谱中各主要成分的化学结构和名称。

通过对代表性样品指纹图谱的分析，选择各批样品中均出现的色谱峰作为共有峰。可选择其中含量高、专属性强的色谱峰（优先选择已知活性成分、含量测定指标成分及其他已知成分）作为特征峰。

指纹图谱一般以相似度或特征峰面积等为指标。可根据稳定工艺制备的多批样品检测结果，采用指纹图谱相似度评价软件获取共有峰的模式，建立对照指纹图谱。采用计算机软件对供试品指纹图谱与对照指纹图谱进行相似度分析比较，根据测定结果，确定各特征峰的相对保留值及范围。应在样品研究数

据基础上进行相似度评价，制定合格样品指纹图谱的相似度及其范围。

（八）含量测定

1. 含量测定指标选择

含量测定指标的选择应遵循质量标准研究的基本原则。根据不同处方组成划分的不同类别的药物，其含量测定指标选择也不相同。有效成分制剂选择单一有效成分进行含量测定。组成基本明确的提取物制剂除应建立一个或多个主要指标成分的含量测定方法外，还应同时建立大类成分的含量测定方法。

复方制剂所含成分复杂，应研究建立尽可能反映处方中多个药味指标成分的含量测定方法，应首选与药品安全性、有效性相关联的化学成分，一般优先选择有效成分、毒性成分、君药所含指标成分等为含量测定指标。此外，需考虑与工艺、稳定性的相关性，并尽可能建立多成分或多组分的含量测定方法。如中药的生产工艺包含多条工艺路线，应针对每条工艺路线研究建立相关有效成分或指标成分的含量测定项；如有提取挥发油的工艺，应建立相应的指标成分的含量测定方法；含热敏感成分的，建立其含量测定方法可反映生产过程中物料的受热程度及稳定性。

若处方中多个药味含有同一个或一类成分，应研究这一类多组分化学成分总含量的含量测定方法。此类成分既可为多

个药味共有的同一种（或一类）化学成分，也可为源自单一药味的多种化学成分的总和。

2. 含量测定方法

含量测定方法包括容量法、色谱法、光谱法等，其中色谱方法包括 TLC、GC 和 HPLC 等。单个或多个成分的含量测定大多采用色谱法，可根据需要，同时建立针对大类成分的比色法。推荐采用光谱法、色谱法以及生物学测定法建立大类成分的含量测定方法。矿物类成分可采用滴定法、原子吸收光谱法（AAS）、电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-AES）、电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）等方法进行含量测定。采用一标多测技术的，所用对照品的纯度、相对校正因子的测定等应符合要求。

3. 含量限度或范围

有效成分原料药一般应规定主成分最低含量或含量范围；其制剂应根据原料药的含量情况和制剂的要求，规定单位制剂中该指标成分相当于标示量的百分比范围。

组成基本明确的提取物应规定大类成分的含量范围，并规定一个或多个主要指标成分的最低含量或含量范围；制剂应根据原料药的含量情况和制剂的要求，规定单位制剂中大类指标成分的范围及一个或多个主要指标成分的最低含量或含量范围。

复方制剂中的大类成分和针对各药味建立的指标成分的含量测定指标，一般应根据临床试验用样品的实际情况规定合理的含量范围。含有毒性药材的制剂，均应对毒性药味的主要指标成分规定含量范围；对通过毒理学、药理学等数据确证为既有活性又有毒性的非主要指标成分，也应确定合理的含量范围。

（九）生物活性测定方法

生物活性测定方法是以药物的生物效应为基础，利用整体动物、离体组织、器官、微生物和细胞以及相关生物因子等为试验系，评价药物有效性或毒性等生物活性，从而达到评价药物质量的目的。对于结构复杂、不能以理化方法测定含量的药品，可采用生物活性测定方法作为替代或补充，其测定方法包括生物效价测定法和生物活性限值测定法。

建立的生物活性测定方法应符合药理学研究的随机、对照、重复的基本原则，具备简单、精确的特点，有明确的判断标准。试验系的选择与实验原理和制定指标密切相关，应选择背景资料清楚、影响因素少、检测指标灵敏和性价比高的试验系统。表征其活性强度的含量（效价）测定方法，应按生物活性测定方法的要求进行验证。详细要求可参照有关指导原则。

（十）规格

制剂规格内容设定和规范表述应参照国家食品药品监督

管理总局颁布的《中成药规格表述技术指导原则》的相关要求。

（十一）贮藏

贮藏项表述的内容系对药品贮藏与保管的基本要求。药品的稳定性不仅与其自身的性质有关，还受到许多外界因素的干扰。应对直接接触药材、提取物、制剂的包装材料和贮藏条件进行考察。根据稳定性影响因素和药品稳定性的考察结果，确定贮藏条件。

（十二）质量标准的起草说明

为阐述标准起草过程中药材和饮片及制剂质量标准中各个项目制定的理由及确定质控指标和检测方法的依据，研发者应撰写“质量标准的起草说明”。

质量标准的起草说明也是对新药整个研发思路的梳理和总结，是今后执行和修订质量标准的重要参考资料。在起草说明中应详细说明并列出具体的研究数据和文献资料等，未被采用的实验方法和结果也应详尽地记录和说明。

四、参考文献

1. 全国人大.《中华人民共和国药品管理法》，2015年.
2. 国家药品监督管理局.《中药新药研究的技术要求》，1999.
3. 国家食品药品监督管理局.《天然药物新药研究技术要求》，2013.
4. 国务院.《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44号)，2015.
5. 中共中央办公厅、国务院办公厅.《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字[2017]42号)，2017.
6. 国家食品药品监督管理局.《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》，2005.
7. 国家药典委员会.《国家药品标准工作手册》，2012年.
8. EMA. Guideline on Specification: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products Rev2. March, 2011.
9. EMA. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products Rev2. March, 2011.
10. WHO. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. 2007.
11. FDA. Botanical Drug Development. December, 2016.
12. ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development. August, 2009.

五、著者

《中药新药质量标准研究技术指导原则》课题研究组

六、附件

《中药新药质量标准研究技术指导原则》（征求意见稿）起草说明

附件

《中药新药质量标准研究技术指导原则》

（征求意见稿）起草说明

一、起草背景

为加快和完善中药质量标准体系和技术审评体系建设，药审中心（CDE）于2018年启动了一系列中药药学方面的指导原则起草工作。本指导原则是依据《药品管理法》、《中医药法》的要求，结合我国当前中药、民族药和天然药物的管理体系以及新药研发的实际情况而制定。

二、起草过程

2018年5月，CDE启动了《中药新药质量标准研究技术指导原则》制定工作，成立了由CDE技术审评人员组成的起草小组和外请专家组成的专家起草小组，在专家会的基础上形成了本指导原则的框架和基本要求。

2018年6月~8月，分别组织了专家组成员起草本指导原则的各个部分。8月底，CDE小组在专家草稿的基础上进行归纳、整理、讨论、修改，并与专家组组长进行多次沟通、交流，形成了指导原则初稿。

2018年9月~10月，CDE中药民族药药学部对初稿进行了讨论，形成了《中药新药质量标准研究技术指导原则》（二稿）。10月底，CDE召开了《中药新药质量标准研究技

术指导原则》专家审议会。会后根据专家讨论意见，CDE 小组对稿件进行了多次讨论和修改，并在部门内征求意见。

2018 年 11 月~2019 年 2 月，期间 CDE 小组在征求意见的基础上，进行了多次会议讨论，进一步对稿件进行修订，形成了《中药新药质量标准研究技术指导原则》（三稿）。

2019 年 3 月~6 月，通过将三稿发起草专家组成员和中药民族药药学部充分征求意见，CDE 小组根据各方意见进行讨论和修订，形成了《中药新药质量标准研究技术指导原则》（四稿）。经中药民族药药学部部门会议讨论，CDE 小组针对每一条意见和内容描述等进行梳理、分析、修订，形成了《中药新药质量标准研究技术指导原则》（五稿）。

2019 年 6 月，CDE 小组根据各方意见再次进行修订，并经中药民族药药学部部门会议讨论，形成《中药新药质量标准研究技术指导原则》（六稿）。将该稿提交 CDE 审定，作为征求意见稿上网征求意见。

三、主要内容

（一）本指导原则沿用和参考了国家药品监督管理局 1999 年发布的《中药新药研究的技术要求》和 2013 年发布的《天然药物新药研究技术要求》的思路；并参考其他有关质量标准和质量控制的指导原则和技术要求，借鉴了欧盟 EMA、WHO、美国 FDA 等相关指导原则、标准。

（二）本指导原则所包含的药品范围包括药材、饮片、

提取物和制剂，有的部分涉及提取物和制剂。对中药、天然药物的类别未明确区分。

（三）大毒药味是指国务院《医疗用毒性药品管理办法》（1988年）颁布的28种毒性药材及饮片，以及各版《中国药典》、部颁标准、进口药材标准、地方药材标准中标注为大毒（或剧毒）的药材及饮片。

（四）中药复方制剂的名称主要参考《中成药通用名称命名技术指导原则》。

（五）中药复方制剂的规格表述规定主要参考《中成药规格表述技术指导原则》。

（六）贮藏的名词术语（遮光、密闭、密封、熔封或严封、阴凉处、凉暗处、冷处、常温等）均按《中国药典》的有关规定执行。除另有规定外，【贮藏】项未规定贮藏温度的一般系指常温。

（七）医学内容（功能与主治、用法与用量等）在本指导原则中省略。

（八）关于“含量测定是否应规定含量范围”，“中药复方制剂是否应研究建立指纹图谱”等问题，可在征求意见后确定。