

固定剂量复方制剂注册指导原则

缩写	98
绪论	99
1.适用范围	100
2.总体考虑	100
3.定义	110
4.注册分类	113
5.衡量衡量固定剂量复合剂型的优缺点	113
6.固定剂量复方制剂上市许可所需要的数据	116
7.固定剂量复方制剂产品信息 <u>或说明书</u>	135
8.上市后研究和上市后的变动 <u>变更</u>	136
参考文献	138
附件1 组合包装的固定剂量复方制剂指导原则	139
附件2 判断科学文献数据是否可以 <u>被</u> 接受的原则	140
附件3 药品研发（或处方前研究）	142
附件4 优效性、等效性和非劣效性临床试验	144

缩写

AIHW	Australian Institute of Health and Welfare (澳大利亚卫生与福利研究所)
API	Active pharmaceutical ingredient (活性药物成分)
BCS	Biopharmaceutics Classification Scheme (生物药学分类系统)
BCS #1 一类)	Biopharmaceutics class number 1(the most favourable) (生物药学分类系统第一类) (受欢迎 <u>最有利的</u>)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use; see also CPMP (人用医疗产品委员会) (参见 CPMP)
CPMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), formerly the Committee for Proprietary Medicinal Products (人用医疗产品委员会(CHMP), 前身为专利药品委员会)
CPP	Certificate of pharmaceutical product (药品证书)
EMA	European Medicines Agency, formerly the European Medicines Evaluation Agency (欧洲药品局, 前身为欧洲药品评审局)
EU	European Union (欧盟)
FDA	Food and Drug Administration of the USA (美国食品药品监督管理局)
FDC	Fixed-dose combination (固定剂量复方治疗)(见词汇表)
FDC-FPP	Fixed-dose combination finished pharmaceutical product (固定剂量复方药品)(见词汇表)
GCP	Good clinical practice (药物临床试验管理规范)
GLP	Good laboratory practice (药物非临床研究质量管理规范)
GMP	Good manufacturing practice (药品生产质量管理规范)
GTDP	Good trade and distribution practice (药品贸易和分销管理规范)
GSP	Good storage practice (药品贮存管理规范)
ICH	International Conference on Harmonisation (人用药品注册技术要求国际协调会议)
IUTLD	International Union of Tuberculosis and Lung Disease (国际抗结核病和肺病联盟)
MIC	Minimum inhibitory concentration (最低抑菌浓度)
PP	Per-protocol (a form of clinical trial design and analysis) 符合方案集 <u>符合方案集</u> (临床试验设计和分析的一种形式)

SPC	Summary of product characteristics (产品特点总结 药品说明书) (见词汇表)
TGA	Therapeutic Good Administration (澳大利亚药品管理局)
WHO	World Health Organization (世界卫生组织)

绪论

随着固定剂量复方治疗 (fixed-dose combinations, FDCs) 的发展, 它们在保护公众健康方面发挥了日益重要的作用。在很多疾病的治疗过程当中都需要应用 FDCs, 在控制当今世界最有威胁力的感染性疾病 (人免疫缺陷病毒感染/获得性免疫缺陷综合征、疟疾和结核) 的过程中, FDCs 的作用尤为突出。

如果对于特定的病人群体, 剂量比例固定的活性成分的联合使用是安全、有效的, 而且每个活性成分对整体治疗效果都是有贡献的, 在这种情况下使用 FDCs 是很有优势的。另外, 使用 FDCs 还可能有增加有效性和/或降低不良反应发生率等临床益处, 但是上述观点都需要临床数据的支持。

另外, 在资源有限的情况下, 使用一个固定剂量复方制剂 (FDC-FPP) 可能比同时使用几种药品的费用少, 并且简化了药品的流通环节。FDCs 另外可能的优势就是提高病人的依从性和减少在使用抗菌药物时的耐药性, 尽管要证明 [FDCs 的耐药性的这些优势](#) 是困难的。

即使有以上潜在的优势, 也必须证明 FDCs 对适应证[症](#)的安全性和有效性, 不能想当然地认为效益大于风险。对于任何一个新药来说, 都应该界定药物的风险和效益并对其进行比较。

世界卫生组织已经发布了一系列关于制剂 (Finished pharmaceutical products, FPPs) 上市许可的指导原则 (见表 1)。目前还没有专门针对 FDCs 的国际指导原则。一些国家的药品管理机构已经制定了本国的指导原则, 其中有些指导原则是专门针对特定类别的药物 (见表 2)。本指导原则的目的是为尚未建立指导原则的国家提供建议, 同时也为制药企业研发新产品和研究药品注册要求时提供指导。

在本指导原则的起草过程中, 我们参考了当前国际上的相关出版物和规定, 有时直接引用了一些内容。下面各节内容[各种分类](#)与 2004 年 4 月在博茨瓦纳会议由有关各方通过的《固定剂量复方制剂的科学和技术原则》基本相同。

1. 适用范围

1.1 本指导原则只适用于那些在大部分国家或地区属于处方药的药品。

虽然非处方药注册也需要遵守类似的原则, 但是处方药和非处方药的风险—效益评估以及所需的相应资料可能不同。

1.2 本指导原则中的规定也适用于由[含有](#)多种活性成分的[化学化合物复方](#)和复合物。

1.3 组合包装药品 (co-packaged medicines) 的注册不是本指导原则的主要目的。虽然不同[对于](#)组合包装药品的质量问题[要求](#)是不同的 (见附件 1), 但是在权衡风险—效益方面采取的很多措施是相同的。

2. 总体考虑

2.1 本指导原则不是唯一的。

2.1.1 很多一般指导原则也适用于 FDCs。表 1 列出了一些相关的 WHO 文件 (出版物)。

2.1.2 其他一些专门涉及 FDCs 的国际指导原则和其相关内容的简短注释列于表 2 中。其中一些指导原则与抗高血压等治疗组相关；另一些则与生物利用度等专门题目相关。

2.1.3 表 3 列出了在起草本文件时参考过的其他指导原则。

2.1.4 在起草本文件时，还没有适用的 WHO 指导原则，因此参考了人用药品注册技术要求国际协讨会议（ICH）的一些相关指导原则（见表 4 和表 5）。

2.1.5 对于在下文或表格中引用的任何指导原则，一般应使用其最新的文件版本。

2.1.6 如果申请者参考了这里没有引用的指导原则，只要申请者能证明这个指导原则的合理性，根据具体情况，采用该指导原则也是可以接受的。

2.1.7 附件 2、3 和 4 中列出了一些不仅仅局限于 FDCs 的指导原则，但是本文件十分重要的部分，关于这些问题 WHO 没有现成合适的指导原则。

2.1.8 表 1~5 中可能没有列出所有的相关指导原则。

2.2 重要的是应避免被不必要的规定延误获得有效的、新 FDCs。本指导原则并不是证明新 FDCs 优缺点的唯一方法。在有些情况下，其他的方法也适用，例如以下情况：

表1 WHO 有关药品上市许可的指导原则

Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority. A general text with relevant annexes (see below). Also known as “the Bluebook”^a 1999

National drug regulatory legislation: guiding principles for small drug regulatory authorities. Blue book, Annex 1. 1999

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report (WHO Technical Report Series, No. 863), Annex 10: Guidelines for Implementation of the WHO Certification Scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce 1996
and

Guidelines for implementation of the WHO Certification Scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce. Blue book, Annex 2. 1999

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report (WHO Technical Report Series, No. 863), Annex 9: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability 1996
and

Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Blue book, Annex 3.^a 1999

Model guidelines on conflict of interest and model proforma for a signed statement on conflict of interest. Blue book, Annex 4. 1999

Model contract between a regulatory authority and an external evaluator of chemistry, pharmaceutical and bioavailability data. Blue book, Annex 5. 1999

Model application form for new marketing authorizations, periodic reviews and variations, with notes to the applicant. Blue book, Annex 6. 1999

Detailed advice on evaluation of data by the drug regulatory authority. Blue book, Annex 7. 1999

Ethical criteria for medicinal drug promotion. Blue book, Annex 8. 1999

Model marketing authorization letter. Blue Book, Annex 9. 1999

Model list of variations (changes) to pharmaceutical aspects of registered products which may be made without prior approval. Blue book, Annex 10. 1999

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. (WHO Technical Report Series, No. 863), Annex 5: Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. 1996
and

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report (WHO Technical Report Series, No. 908), 2003
and

Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. Blue book, Annex 11^a. 1999 (and 2001rev)

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 4: Good manufacturing practices for pharmaceutical products and inspection: main principles 2003
and

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report (WHO Technical Report Series, No. 929, Annex 2) 2005
and

Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Volume 2, updated edition. 2004

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth report (WHO Technical Report Series, No. 917), Annex 2: Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials. 2004

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth report (WHO Technical Report Series, No. 917), Annex 3: WHO pharmaceutical starting materials certification scheme (SMACS): Guidelines on implementation. 2004

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 9: Guide to good storage practices for pharmaceuticals 2003

The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products^a 2002

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report (WHO Technical Report Series, No. 902), Annex 11: Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products (under revision). 2002

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report (WHO Technical Report Series, No. 902), Annex 3: Good practices for national pharmaceutical control laboratories. 2002

Handbook: good laboratory practice: quality practices for regulated non-clinical research and development (WHO document TDR/PRD/GLP/01.2, WHO-TDR) in collaboration with the United Nations and World Bank. 2001

Establishing the bioequivalence of rifampicin in fixed-dose formulations containing isoniazid with or without pyrazinamide and/or ethambutol compared to the single drug reference preparations administered in loose combination: model protocol. 1999

Quality assurance: protocol for assessing the rifampicin bioavailability of combined formulations in healthy volunteers: WHO/IUTLD joint statement. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 3, S284-S285. 1999

Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. In: The use of essential drugs. WHO Technical Report Series, No. 850. 1995

^a 正在进行更新中的出版物

表2 与固定剂量复方制剂直接相关的国际指导原则

标题，出版者和日期

注释

Fixed dose combination and co-packaged drug products for treatment of HIV. Washington, DC, Food and Drug Administration, May 2004, DRAFT	21 页
Scientific and technical principles for fixed dose combination drug products. Botswana, 22 April 2004, DRAFT	21 页
Part 7. Report on bioavailability of oral dosage formulations of drugs used for systemic effects. Report C. Report on bioavailability of oral dosage formulations, not in modified release form, of drugs used for systemic effects, having complicated or variable pharmacokinetics. Canada, Health Protection Branch, December 1992.	约400 字。讨论了复方药品生物等效性研究中的相关报告、统计分析和判断标准的问题。 2004年六月向企业届发布通知，对判断标准进行了确定。
Fixed-combination prescription drugs for humans FDA, 2003 21CFR300.50	约250 字。主要从安全性和有效性角度讨论了可以在 将活性成分组合制成 固定剂量复方制剂中加入活性成分的条件。
Estrogen estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar vaginal atrophy symptoms recommendations for clinical evaluation. FDA, Jan 2003 DRAFT	共10 页。本指导原则不只局限于生物来源的雌激素。获得批准的两个条件： •如21CFR300.50 所述，每种成分都有利于提高安全性和有效性。 •固定剂量复方制剂中含有每个活性成分 对其所标示的适应症 单独使用时的 最低的有效剂量 。
Conjugated estrogens, USP-LC-MS method for both qualitative chemical characterization and documentation of qualitative pharmaceutical equivalence. FDA June 2000 DRAFT	共7 页。该指导原则仅针对生物来源的结合雌激素，通常源自含有多种雌激素的怀孕母马的尿液。仿制这类产品的等效品曾经很难。此指导原则详细规定了如何证明这类产品的化学等效品 性 。
Fixed-combination medicinal products. CPMP Apr 1996 - CPMP/EWP/240/95, III/5773/94 (formerly known as Testing and licensing criteria for fixed combination medicinal products)	共4 页： •每种组合都需进行验证 要求证明特定组合的依据合理性 ； •举例说明可以接受固定剂量复方制剂治疗的条件（安全性和有效性）； •给出 确定 适应症的原则； •需要考虑可能的药物代谢动力学和药效学方面的相互作用； •需要安全性和有效性证据（在一定条件下，允许使用文献数据作为支持性资料）； •关于用药剂量选择的安全性和有效性方面提供证据。 “此指导原则也适用于在体内降解为两种已知的活性成分的新化学物质。” “治疗指数非常窄或剂量范围窄的药物不适用于用于固定剂量复方制剂。”
Part 7. Fixed combinations in Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. CPMP Nov 1997 - CPMP/EWP/238/96 Rev1	共3 页： • 从安全性和有效性的角度 ，给出 描述了 了可 采用 固定剂量复方制剂治疗高血压的条件；和 并 •提供了固定剂量复方制剂作为治疗高血压的一线或二线用药的建议。
IV.3. The ratio and/or fixed content of one component of a combination drug product. In: Points to consider on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products. CPMP Jul 2000 - CPMP/EWP/2655/99	共7 页。此指导原则讨论了血浆药物浓度/时间曲线和临床治疗效果的关系。该文件的IV.3 部分讨论了固定

5.1.5 Fixed combination products. In Note for guidance on the investigation of bioavailability bioequivalence CPMP July 2001 - CPMP/EWP/QWP/1401/98

Part 6. Fixed combination products in ICH principles document for clinical evaluation of new antihypertensive drugs. ICH/CPMP/541/00, DRAFT Also issued by CPMP as CPMP/ICH/541/00, DRAFT

5.2.1 Fixed-combination products in Australian Guidelines for the Registration of Drugs, Volume 1. Australia, TGA, July 1994.

剂量复方制剂中药物剂量比例的选择问题（约100字）。

约50字。指出FDCs 应与同时服用多个单个活性组分制剂（新组合）或已有的药物联合用药复方制剂的每个活性成分的生物利用度和生物等效性进行总体评价，设计的试验应能检出任何药代动力学方面的药物间相互作用。

约250字。阐述抗高血压固定剂量复方制剂安全性和有效性试验的两种试验设计，即：

- 因素分析试验；和
- 将对单一给药反应不好的病人作为研究对象。

约250字。讨论如何从药代动力学或治疗效果方面判断固定剂量复方制剂中的组合是否合适。

2.2.1 科学的进步使得其他的方法也可以达到相同的目的。

2.2.2 证明适用FDCs 的条件。

2.2.3 设计可以接受的新方法。

2.2.4 进行了充分的替代研究，虽然与指导原则要求的不是完全相同，但是却满足了质量、安全和有效等方面的标准。

当上述指导原则（或本文中的其他参考指导原则）规定需要证据，申请者可以：提供所要求的证据，或者提供可以说明同一问题的其他形式的证明。如使用其他方法，申请者应提供解释和对选用方法的依据。

2.3 并不总是需要提供新的（原始）数据。申请者也可以因引用具有相当学术水准的科学文献中作为依据（附件2 列出了判断科学文献中的数据是否可以被接受的原则）。

表3 起草WHO 指导原则时参考的其他指导原则

Consort E-checklist. Available at: www.Consortstatement.org (2004)

The Cochrane Collaboration. Available at: <http://www.cochrane.org/index0.htm> (2004)

Literature-based submissions: points to consider. Available at: <http://www.tga.gov.au/docs/html/litbsubs.htm> (TGA, Australia, 2003)

Bioanalytical method validation Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> (FDA, 2001)

Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Washington, DC, US Food and Drug Administration. Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> (FDA, 2000)

Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances. Available at: http://www.ich.org/UrlGrpServer.jserv?@_ID=276&@_TEMPLATE=254 (ICH, 1999)

Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. CPMP/EWP/482/99 (CPMP, 1999)

Points to consider on the choice of non-inferiority margins. EMEA, CPMP/EWP/2158/99, DRAFT (CPMP, 1999)

Statistical principles for clinical trials. EMEA, CPMP/ICH/363/99, DRAFT (CPMP, 1998)

Development pharmaceuticals and process validation, Eudralex 3AQ1a, <http://pharmacos.eudra.org/> (CPMP, 1988)

上市许可的申请可以有以下几种组成情况：

2.3.1 全部数据均为的原始数据。

2.3.2 所有数据均来自文献的所有数据。

2.3.3 既有原始的数据，又有从文献中获得的数据（混合型）。

对于固定剂量复方制剂，提供混合型资料是最常见的方式。

科学文献很难提供足够的经过充分验证的有关质量方面的信息，所以仅仅从依靠文献，中通常不能获得完整的质量数据。特别是文献极少会提供详细描述完整的处方和生产方法。所以质量数据通常是全部的原始数据或混合型数据。

表4 可作为指南来源的人用药品注册技术要求国际协调会议临床前实验指导原则
可以从ICH 官方网站 www.ich.org 下载相关文件。

致癌性试验

- S1A 药物致癌性试验必要性的指导原则
- S1B 药物致癌性试验
- S1C 药物致癌性试验的剂量选择
- S1C(R) S1C 附件：补充剂量限度和有关注释

遗传毒性试验

- S2A 药物遗传毒性试验的特殊性特殊控制试验遗传毒性试验指导原则
- S2B 药物遗传毒性试验标准组合

毒代动力学和药代动力学

- S3A 毒代动力学指导原则：毒性研究中全身暴露的评价
- S3B 药代动力学：重复给药的组织分布研究指导原则

毒性试验

- S4 单剂量给药的毒性研究
1991年，ICH 第一次会议决定取消测定药物半数致死量（LD₅₀）。这一建议发表在ICH 第一次会议会刊（184页）上（Proceedings of the First International Conference on Harmonisation.）
- S4A 动物慢性毒性试验的周期（啮齿类和非啮齿类）

生殖毒性

- S5A 药品的生殖毒性检测
- S5B(M) 关于雄性生育能力毒性的补充（修订指导原则）

药理学试验

- S7A 人用药物安全性的药理学试验
- S7B 评价人用药物延迟心室去极性（QT 区间延长）安全性的药理学试验

安全性/有效性的联合（多学科的）话题

- M3(M) 遵守ICH 临床前安全性试验指导原则，为进行药物临床试验做好准备

2.4 当上述指导原则要求申请者对不符合规定与上述指导原则要求不一致的资料给出解释和/或依据时，应在申报资料中提供适当的答辩文字，讨论复方制剂的优缺点（见下文），并给出给出指明参考交叉引用的申报资料中引用的相关数据的文献来源。

2.5 当申请者不了解能确定注册的具体要求或希望背离指导原则里的某些要求，最好预先向相关政策管理部门咨询。但是但在咨询前，应在阅读所有的相关指导原则和WHO 的《多来源（仿制）药品上市批准：药品管理机构手册（1999）》或之后更新的版本之前，申请者不应提出咨询要求。表1~5 中的所有指导原则并不都和每一个具体的查询相关；应考虑到个案的特殊性。

2.6 固定剂量复方制剂的风险-效益评估应该包括考虑预期病人群体的任何所有差异，因此不同国家的药品管理机构对于相同的数据资料可能会给出不同的结论。

表5 人用药品注册技术要求国际协调会议临床实验指导原则
可在ICH 的官方网站 www.ich.org 下载相关文件

临床安全性

- E1 人群暴露程度：评价无生命威胁条件下长期治疗药物的临床安全性
- E2A 临床安全性资料的管理：速报的定义与标准
- E2B/ M2 临床安全性数据的管理维护包括个体病例安全性报告的电子传输维护
- E2C 临床安全性资料的管理：上市药品的定期安全性更新报告
- E2CA E2C 附件：上市药品的定期安全性更新报告
- E2D 批准后药品的安全性数据管理：速报的定义与标准
- E2E 药物警戒 [药品不良反应监测](#) [药物警戒](#) 计划

临床研究报告

- E3 临床研究报告的结构和内容

量效关系研究

- E4 药物注册所需的量效关系资料种族因素
- E5 影响接受国外临床资料的种族因素

临床试验管理规范

- E6 临床试验管理规范—简明[统一](#)的指导原则

临床试验

- E7 特殊人群的研究：老年医学
- E8 临床研究的一般考虑
- E9 临床研究的统计学指导原则
- E10 临床试验中对照组的选择
- E11 儿科人群中的药品临床研究

不同治疗药物的临床评价原则

- E12A 抗高血压新药的临床评价原则

临床评价

- E14 导致QT/QTc 间期延长和有导致心律失常可能的非抗心律失常药物的临床评价
-

3.定义

下面给出的所有定义仅适用于本指导原则中涉及的术语。它们在其他文本中可能具有不同的含义。

活性药物成分 (API)

用于生产药物制剂的任何物质或混合物。当使用的API 变成了[为](#)下面定义的活性物质 (Active moiety 分子或基团) 时，英文通常简称为Active。API 可以是活性物质的盐，水合物或其他形式，也可以是活性物质本身。活性物质在疾病的诊断、治愈、缓解、治疗和预防发挥药理活性或其他直接作用，或者影响机体的结构和功能。

活性物质 (Active moiety)

活性物质是指在治疗性产品最终配方中具有治疗活性的物质。例如，如果API 是盐酸普萘洛尔，那么活性物质就是普萘洛尔。

申报者

递交新药上市许可申请或申请更新或变更已有上市许可证的人或公司。

药品质量证书 (GMP)

《WHO 关于实施国际贸易中药品质量认证方案的指导原则》(日内瓦，世界卫生组织，1998) 中由[所述的符合WHO 颁发格式](#)的证书。

对照药品 (Comparator)

与固定剂量复方制剂进行比较的一种制剂。这种比较可以通过[是指](#)生物等效性研究或[临床](#)安全性和/或有效性的临床研究来进行。一个研究可以有多个对照药品，如几种单组分制剂。对照药品也可以是安慰剂。

组合包装药物（板式药）

将两个或更多独立的药品的最终制剂组成一个药品包装包装在一起，以组合包装的形式向病人提供的药品。

药品

任何有益于改善和探测生理状态的人或兽用原料药物质或制剂。基于用户利益，用于调节或检查人或动物的生理状态物质和产品。

成品药物制剂成品（FPP）

是指已经完成了包括最终包装和贴签等所有药品生产工序的药物制剂产品，一个成品药物制剂可以含有多个活性物质。

固定剂量复方复合治疗（FDC）

将两种或更多活性物质以固定剂量比例的组合，制成的复方制剂组合。在使用时，一般可以将本术语理解为不考虑处方或品牌的特定活性物质的组合。服用药物时，此术语一般指活性物质的特定组合而不考虑处方或品牌。可以将是多个单组份药品同时服用，也可或以是一个复方制剂的形式服用药品的形式服用。

固定剂量复方制剂（FDC-FPP）

含有两种或更多活性物质的制剂成品。

仿制药品（Generic products）

在不同的国家或地区，仿制药品有不同的定义。因此，应尽可能避免使用这一术语，建议采用多来源药品（见下文定义）替代仿制药品。多来源药品可以采用批准的非专利名（通用名称）或商品名（专利名）上市销售。可以与原研发产品不同的剂型和/或规格上市。当采用仿制药品这一术语时，通常意味着该药品与原研发产品具有可互换性，在原研发药厂的专利和专有权到期后，不需要原研发药厂的授权就可以进行生产和销售。不应将本术语与APIs的通用名混淆。

微生物学

是研究包括细菌、病毒、立克次体、霉菌、朊病毒等所有类型微生物的科学分支，其衍生词汇（如微生物学的，microbiological）也有相近的意思。

多来源（仿制）药品

多来源药品是指药剂学等效的药品，它们可能疗效相同也可能是疗效不相同的药品，如果多来源药品的治疗效果相同，那么就是可互换的药品。

新化合化学的（或生物）物质

在申请国家从未作为人用药品获得上市许可的活性物质。

药剂学等效

药剂学等效的药品是指剂型相同、含有等量相同活性物质，并且符合相同或相当的质量标准，给药途径相同的药品。药剂学等效的药品并不意味着疗效相同，由于辅料和/或生产工艺和其他方面的差异，药剂学等效的药品在体内的疗效可能导致药品疗效的差异。

关键临床试验

为特定FDC药品的风险-利益评价的决定提供明确证重要依据的临床研究。

药品信息

由药品的供应商提供的确保处方者和消费者安全有效地使用药品的信息。如果上述信息是特别供处方者使用的，也称处方信息。

对照参比标准药品（Reference Product）

是指在临床实践中，准备用新药意图与其互换替代的药品欲被新的药品替代的已有药品。对照参比标准药品通常是原创药品，该药品的疗效、安全性和药品质量已经确切。如果不能获得原创药品，如果已有上市许可并且其疗效、安全性和产品质量确切并且有良好记录，可以将市场上的主导产品作为参比标准对照药品，但须证明其已经获准上市，并且其疗效、安全性和产品质量确切并且有良好记录。

产品特点简介药品说明书(SPC)

产品特点简介SPC是欧盟采用的一个术语。欧盟国家的药品信息或者数据表应以批准的SPC为基础。

优良疗效确切的药品 (Well-established drugs)

应符合如下条件:

—在实行药品上市后监督的国家已经上市至少5年的药品。

—已经有足够大量的临床病例应用使用并广泛应用的药品,可以认定其安全性和疗效是非常明确的。

—在上述上市的国家中,药品的给药途径、规格相同,或者有相近的适应证而且适应症相同或相近。

4.注册分类

FDC—FPP注册申请可以分为如下四类:此原则将对每种类别的要求进行阐述。

4.1 注册分类1 含有与已有FDC-FPP产品相同剂量的相同活性物质的新FDC-FPP产品;即为已有FDC-FPP产品的仿制产品;这类药品属于多来源药品。已有产品的质量、安全性和疗效已经明确。

4.2 注册分类2 含有与已有单组分药品组合具有相同的活性成分和剂量相同剂量的相同活性物质的新FDC-FPP产品;并且治疗剂量相同。另外,该类FDC-FPP已有单组份药品组合产品也可以是单个药物组分药品与已有FDC的组合,比如,一个单组分制剂与含有两个活性物质的FDC-FPP产品的组合。所有上述情况,已有处方组合应有非常确切的安全性和有效性评价,用于获得临床证据的药品应有良好的质量。

4.3 注册分类3

•所含单个活性物质的安全性和有效性已经得到确认,但作为复方制剂从未联合用于治疗该适应症的新FDC-FPP产品。

•复方的安全性和有效性已经得到确认,但是采用不同治疗剂量的新FDC-FPP产品。

4.4 注册分类4 含有1个或多个新化合物的新FDC-FPP产品。

5. 衡量固定剂量复合剂型 (Fixed-dose combination, FDC) 的优缺点

5.1 判断将多个活性物质制成复合剂型是否合理,需要考虑该制剂的疗效从医学、药品质量和生物利用度各等方面考虑。

5.1.1 关于药品质量问题,固定剂量复方制剂的质量标准可以与单组分制剂的质量标准一致,难以想象出现单组分制剂的质量标准不适用于复方制剂的情况。

5.1.2 关于医学方面的问题较复杂,有时候甚至互相矛盾。比如提高疗效的同时伴随着毒性的增加。所以,对于注册分类3和4中的固定剂量复方制剂(FDC-FPP),在确定是否批准其上市时,要从医学的角度衡量其疗效的优缺点后作出决定。

5.1.3 在对生物利用度和生物等效性试验结果进行分析时要同时考虑药品质量和疗效。比如由于处方不合理,在制成复方制剂后与原来的单组分制剂相比,生物利用度降低或者出现波动的情况是不能被接受的。但是由于两种单组分之间发生了相互作用而导致复方制剂生物利用度的提高,就是一个优点,在衡量优缺点时应予考虑。

衡量一个新的固定剂量复方制剂的优缺点,应该按照本指导原则成为提交材料中的主要部分。

5.2 属于注册分类2、3和4的新固定剂量复方制剂的上市许可申请材料中应该包括权衡新复方制剂的优缺点的部分。应列出所有可能的优点和缺点并进行讨论。根据获得的试验数据,按照科学和医学的原则进行讨论。对于欠发达的国家,尤其是那些在运输和运销物流方面有困难的国家,需要考虑以下的问题:

5.2.1 比较复方制剂和单组分制剂的价格。

5.2.2 是否由于新的复方制剂简化了流通过程，从而提高了药品供应的可靠性的证据。相对于将单组分药品简单组合包装在一个包装的形式，固定剂量复方制剂更容易获得，这也许是患者依从性提高的一个原因。

然而，如果仅仅有价格和采购方面的优势，而没有确切的试验数据以及根据科学和医学的原则证明固定剂量复方制剂的安全性和有效性合理性，该制剂是不能没有充分的理由获得批准的。

5.3 从科学和医学的角度来说，固定剂量复方制剂如果具有以下几个特点，该制剂就会更有用：

5.3.1 将活性成分制成复方制剂具有医学科学依据上的合理性。

5.3.2 具备适合于复方制剂治疗的明确的病人群体。病人群体越大，这一点就越重要。对于通常不会同时出现的症状，将那些用于治疗各症状的单个药物活性成分制成复方制剂是不合适的。

5.3.3 在给药剂量相同的情况下，复方制剂的疗效比任何一个组分单独给药的疗效都好。

5.3.4 复方制剂比任何一个组分单独给药治疗时的不良反应发生率都要低。比如：因为其中某个组分的剂量有所降低或者某个组分的保护作用，尤其是当该不良反应十分严重时。

5.3.5 对于抗微生物药物，复方制剂可以降低耐药性的发生率。

5.3.6 一个药物作为另外一个药物的增强剂（booster）（比如有些抗病毒药物）。

5.3.7 各组分之间具有一致的药物代谢动力学和/或药效学特性。见6.6.2部分“药物代谢动力学和药效学”项下的规定。

5.3.8 治疗过程得到了简化，尤其是现有的治疗复杂或者繁琐时。（比如需要服用多片药）。

5.3.9 某个成分的使用可以将其他成分的滥用降到最低（比如：地芬诺酯和阿托品的复方制剂，丁丙诺啡和纳洛酮的复方制剂）。

5.3.10 药物活性成分之间在化学和物理化学特性方面具有相容性。或者采用了特殊的制剂技术，用来解决出现的任何不相容问题。

5.3.11 如果FDCs产品和各单组分制剂的给药剂量相同，那么前者相对于后者的潜在优点可能包括以下几点：

5.3.11.1 为医生和病人提供了便利。

5.3.11.2 病人的依从性更好（但是这方面的证据大部分没有科学依据）（参考文献1和Hanyes RB的个人通信，2003年）。

5.3.11.3 药品采购和分配过程的简化。

5.3.11.4 降低了成本。

以上这些因素很重要。但是可以不需要证据来支持这些因素；当有特定的证据能够来支持一个特殊的情况时，以上因素也许就会显得更加明显。

5.4 从科学和医学的角度来看，固定剂量复方制剂如果具有以下几个某个或某些特点，该制剂就很可能没作用很少有使用价值：

5.4.1 药物活性成分通常都是单独给药满足病人的需要，因此：

5.4.1.1 对不同的病人来说，每个成分的剂量和/或不同成分之间的比例是因人而异的。

5.4.1.2 在治疗的不同阶段，病人很可能需要服用不同的剂量（比如初始治疗和长期治疗的剂量不同）。

当一个或多个药物成分的治疗指数窄和/或比较陡的剂量反应效应曲线时，以上两个特点就会特别明显。

5.4.2 复方制剂比任何一个组分单独给药的不良反应发生率和不良反应的严重程度都要高，或者复方制剂在治疗时产生了在单组分治疗时没有观察到的不良反应。

5.4.3 不同组分之间产生了不利的药物代谢动力学相互作用，

比如：一个药物改变了另一个药物的代谢、吸收和排泄。但是，在有些情况下希望发生这种相互作用，请参见6.6.2节中“药物代谢动力学和药效学”项下的规定。

5.4.4 对有些特殊的病人群体来说，有必要进行剂量调整，比如对那些肾功能或者肝功能受损的病人。

5.4.5 药物制剂（片剂或胶囊）的体积太大，病人难以吞咽。

6. 固定剂量复方制剂上市许可所需要的数据

6.1 概述

6.1.1 固定剂量复方制剂上市许可的审批程序与单组分制剂的上市许可相同，并且总结在WHO的“蓝皮书”——《多来源药品（仿制药品）上市许可：药品管理机构手册（1999年）》或者其更新版本中。计划在下一版“蓝皮书”中收录有关新制剂研发的信息，这些信息总结在附录3中。

6.1.2 固定剂量复方制剂上市许可申请所需的数据取决于申请的类别（见4.1~4.4节）。表6总结了申请要求的不同点。然而，需要根据每个申请的具体情况，通过科学的判断和符合逻辑的论据来考虑具体的申请。

6.1.3 对于列在WHO的基本药物目录中的复方制剂，上市许可所需的数据是相同的，也就是说：不论复方制剂或者其组分是否列在WHO的基本药物目录中，所需要的数据是相同的。

6.1.4 提交的材料中应该包括该固定剂量复方制剂在其他国家的上市情况介绍。

6.1.5 所有固定剂量复方制剂的注册申请资料应包括起草[针对其适应症](#)的“产品说明”[“产品信息”](#)或介绍适应证的“产品特点总结[药品说明书](#)”[草案](#)，以及任何的包装信息[说明](#)，宣传材料或病人须知。具体细节见第7节。

6.1.6 所有分类注册[类别](#)都需要一套完整的质量数据（见6.3节）。

6.1.7 通常，属于注册分类1的药品不需要临床前和临床安全性和有效性数据。如果风险-效益评估表明一个固定剂量复方制剂可行，那么就可以根据关键临床试验中的制剂生物等效研究结果，批准一个新的制剂（商品名）。

然而，如果提交的申报资料不能使药品管理当局信服，或者药品管理当局没有获得相关数据，就可能会要求申请人建立一个业[确定并提供已经对该药品过实践证实可行的进行了](#)风险-效益评价系统，[而且获得了可以被接受的评价结果的依据](#)。

表6 各注册分类所需数据小结

本表格是每一个方案中[列出了每一类](#)的固定剂量复方制剂上市许可申请最可能需要的数据列表。然而，应该根据每个申请的具体情况，用科学的判断和符合逻辑的论据来确定每个申请所需要的有关的数据。有些数据也可以通过文献研究的形式提供，这种情况的指导原则在正文和附录2中有所阐述。

需要提交的数据	注册分类1	注册分类2	注册分类3	注册分类4
建立复方制剂的依据	通常不需要	通常不需要	√	√
衡量复方制剂的优缺点	通常不需要	通常不需要	√	√
在其他国家的上市	√	√	√	√
对递交材料中文献数据的分析	制剂研发有可能需要	制剂研发有可能需要	√	√
制剂研发	√	√	√	√
生产地点的GMP认证	√	√	√	√
全套的质量数据	√	√	√	√
生物利用度数据 ^a	通常不需要	通常不需要	有时候需要	√
生物等效性数据	√	√	有时候需要	有时候需要
临床前药理和安全性	通常不需要	通常不需要	有时候需要	√
临床安全性和疗效	通常不需要	通常不需要	√	√
产品信息	√	√	√	√
上市后被动监测计划	√	√	√	√
上市后主动监测计划	通常不需要	通常不需要	√	√
质量保证 ^b	√	√	√	√

√ 需要

a 通常情况，对新化学物来说是指绝对生物利用度，对新剂型来说是指相对生物利用度。

b 申请人应该提供以下保证：

— “没有事先经过_____（这里此处填写药品管理机构的名称）的批准，不会改变该产品的信息，除非是根据更新后的安全性要求，需要进一步的限制本产品的使用的情況。任何有关安全性的改变应该在实施改变后5天之内通知_____（这里此处填写药品管理机构的名称）”；

— “没有经过事先批准，不得对产品作任何改变，除非所进行的改变包含在_____（这里此处填写药品管理机构的名称）所发布的‘不需要事先批准就可以进行的改变’的政策文件中并且符合文件所记述的条件”。

6.1.8 如果固定剂量复方制剂是直接替代已有的单组分制剂的组合，在全面考虑药物活性成分、剂量和适应证的基础上，进行的生物等效性研究就能在安全性和有效性方面提供充足的证据。这是注册分类2的固定剂量复方制剂。已有的单组份制剂组合治疗方案应该有非常明确的安全性和有效性，所有的制剂都应有良好的质量并在生产过程中符合适当的GMP。如果当然，申请者需证明申报的药品属于此种注册分类情况，也许不得不提供要求的资料。

6.2 药品生产质量管理规范（GMP）

6.2.1 采用适当和相关的GMP是保证当前和持续药品当前和持续质量的关键因素。应提供所有制剂生产地点的GMP证书，最好也能提供药物活性成分（APIs）生产地点的GMP证书。WHO制定的GMP是适宜的药品生产管理规范：包括药品生产和监督GMP检查的主要原则。这两点都在2004年WHO发布的《药品质量保证-指导原则和相关材料汇编（Quality assurance of pharmaceuticals A compendium of guidelines and related materials）》第二册更新版中以及以后补充并修订的文件中进行了论述，比如《WHO药品标准专家委员会第39次报告的附录2》（WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 929). Annex 2）。

关于提供符合GMP要求的证明，可以使采用WHO的认证方案（WHO Certification Scheme，包括WHO国际贸易药品质量认证方案实施的指导原则（Guidelines for implementation of the WHO Certification Scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce）和WHO药品标准专家委员会第38次报告附录3中“WHO关于药物起始物料的认证方案（SMACS）”，可能是保障获得GMP认证较便捷的办法，（WHO pharmaceutical starting materials Certification Scheme (SMACS)(WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth report. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO Technical Report Series, No. 917), Annex 3)。通过实施上述WHO的认证方案，可以方便地保证GMP的认证。

6.2.2 药品的储存和销售地点，包括公司的药品贮存设施，都应该进行GMP认证检查。相关的指导原则包括：WHO药品标准专家委员会第37次报告附录9中“药品贮存管理规范”（Guide to good storage practices for pharmaceuticals）（WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 9）；以及WHO药品标准专家委员会第38次报告附录2中“药物起始物料贸易和分销管理规范”（Good trade and distribution practices for pharmaceuticals starting materials）（WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 917), Annex 2）。

6.3 质量

6.3.1 关于药品质量，固定剂量复方制剂和单一成分制剂的原则基本相同。但是，和后者相比，复方制剂的成分复杂，由于复方制剂需要考虑两个或更多组分，从而情况不是一个更加复杂。复方的这种复方复杂性是主要的体现在，（但还不仅是唯一的限于），其复杂性还与含

量测定、稳定性、物理化学性质（比如：溶出度）和生物利用度/生物等效性相关。因此也有可能需要考虑与以下列方面（和其他方面）相关。

6.3.2 附件3 的标题为“制剂研发（或处方前研究）”。阐述了关于此类研究的几个总体原则。因为与单组制剂相比，固定剂量复方制剂在技术上的要求更多，所以制剂研究对固定剂量复方制剂来说特别重要。和固定剂量复方制剂相关的问题包括：

6.3.2.1 固定剂量复方制剂中的不同药物活性成分之间的化学和物理化学相容性，以及药物活性成分与可能采用的辅料之间的相容性。

6.3.2.2 在其他药物活性成分存在的情况下，每个药物活性成分在加速试验影响因素加速试验条件下的可降解性。

6.3.2.3 在压片（片剂）和灌装（胶囊、袋装粉剂和混悬剂）之前，每个活性成分的含量均匀度。此项研究可以确定生产过程中的混合是否充分。

6.3.2.4 分析检测方法。在建立制剂中每个活性成分的质量控制方法，（稳定性试验和溶出度试验）分析方法时，必须是该活性成分与在其他活性成分共同存在时，对该每个活性成分的质量控制方法进行验证。在对每个活性成分的质量控制方法验证时，必须是该活性成分与其他活性成分以及相关的合成杂质和潜在的降解产物共同存在的情况下进行验证。如果是采用常用的HPLC 分析技术进行分析，则通常采用峰纯度检查的方法来控制降解产物对含量测定中主成分的干扰。

6.3.2.5 对于试生产处方中每个活性成分的溶出度。应建立多点取样法，作为每个活性成分溶出度的常规的质量控制方法。对一些固定剂量复方制剂来说，不同活性成分的溶出度测定可以采用不同的溶出介质。

6.3.2.6 对制剂中所有不同的活性成分来说，出于不同的检测目的，可能需要采用不同的测定方法进行不同活性成分的检测（比如：溶出度测定和稳定性试验相比，也许溶出度测定更需要采用不同的检测方法）。

6.3.3 如果是对于固体制剂，对如果单个活性成分的含量 $\leq 25\text{mg}$ 或者活性成分的含量 $\leq 25\%$ 的制剂标示重量的制剂，都要规定需要进行含量均匀度的限度并进行检查。有些药品管理机构允许内容物为溶液的软明胶胶囊可以不进行含量均匀度的检查。通常特别地，当任何重量一个API的含量小于或等于 25mg 或重量比例小于或等于制剂总标示重量的25%时，需对所有的活性成分都要进行含量均匀度检查。

如果一个固体制剂不需要进行含量均匀度检查，例如中所有活性成分的含量都大于 25mg 或大于制剂总标示重量的 25% ，就不需要进行含量均匀度检查，则应对上述固体制剂进行重量或装量差异检查。

6.3.4 固定剂量复方制剂中杂质含量的限度规定应以产生该杂质的母体药物活性成分的百分含量计算（而不是占该制剂中所有药物活性成分总量的百分含量）。如果两个药物活性成分之间的反应产生了一个杂质，则应将该杂质质量与生成该杂质的低其中含量较低的药物活性成分的百分比作为该杂质的限度。如果可以获得杂质对照品，应该用杂质对照品对降解产物进行定量，计算出降解产物于相对于母体药物活性成分的比例。同样，如果合理，也可以采用ICH—Q3B(R)(2003)“新药制剂中的杂质（修订版）”（Impurities in new drug products (revised) ICH—Q3B(R)(2003)）中记述的其他定量方法。

注：应遵循近似的质量平衡（mass balance）法则。降解后剩余活性成分的百分含量与降解产物占母体药物活性成分百分含量的总和应近似等于该制剂标示量最初含量的 100% 。

6.3.5 应该根据制剂中最“不稳定”的药物活性成分来制定制剂的质量标准和药品特性，比如应该根据制剂中最不稳定的药物活性成分的稳定性试验结果来确定制剂的有效期。

6.3.6 在建立质量标准的时候，应该考虑相关的药典质量标准、WHO 指导原则和ICH 的指导原则。如果没有相关的WHO 指导原则，ICH 关于《质量标准：新原料药和新制剂的检测方法和限度规定：化学物质（1999）》（Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances(1999)）的指导原则就是合适的参考。

6.3.7 在有些情况下，对药物活性成分来说，有必要增订相关药典质量标准中没有规定的粒度和粒度分布、残留溶剂以及合成过程引入的杂质等检测项目。

6.4 生物利用度和生物等效性

6.4.1 对于两个药剂学等效性（见词汇表）的制剂，当只知其中一个制剂的安全性和有效性数据时已明确，而另一个未知时，生物等效性数据就为这两个制剂提供了一个“桥梁”。通过证实两个制剂血浆中药时曲线相同一致，就可以将一个制剂的已知的安全性和有效性数据外推到另一个制剂。两个相互比较的制剂可以是不同品牌(商品名),也可以是同一品牌的不同批次。例如或者根据不同的处方、采用不同的工艺、在不同的地点生产的同一产品中不同的批次。

6.4.2 生物等效性数据对于比较同一制剂的不同给药条件也是十分重要的。例如，同一个制剂在饭前或饭后给药，不同的病人群体给药（比如儿童和成人）或者不同给药途径（比如皮下注射和肌肉注射）等不同的给药情况下的生物等效性数据也是十分重要的。

6.4.3 在这些指导原则内容中，如果符合指导原则所述的所有条件，那么，就有可能根据同时服用多个单组分制剂获得的安全性和有效数据，外推至属于注册分类2的固定剂量复方制剂。

6.4.4 对两个药剂学等效的制剂来说，通常在以下两种情况中，很可能需要生物等效性数据：

6.4.4.1 制药公司已用某个处方进行了了关键临床试验，但希望把另外一个同一本公司的另一处方投放到市场上（比如因为第二个处方比第一个处方更稳定或更容易上市）；

6.4.4.2 某药品的有关专利已过期，已经研发出了与该药品相当的多来源药品（multisource pharmaceutical equivalent）。

6.4.5 注册分类1和分类2的制剂需要提供生物等效性证据，注册分类3和分类4的制剂有时也需要提供生物等效性数据。比如当用于关键临床试验的制剂和用于注册的制剂两个制剂的处方之间存在重大差异和/或用于关键临床试验的制剂和用于注册的制剂之间的生产工艺有重大差异时。

6.4.6 如果在生物等效性试验表明两个相比较的制剂之间具有生物等效性，就可以认为药物活性成分之间的任何的药物代谢动力学相互作用都是相同的。即使是试验中一方是固定剂量复方制剂，而另一方是单组分制剂的组合。

6.4.7 属于注册分类4的制剂，通常需要提供绝对生物利用度试验数据。即比较静脉注射制剂和将要投放到市场上的剂型（比如口服片剂^①）给药后的血浆药时曲线下面积。

6.4.8 对于一个固定剂量复方制剂来说，要根据已知的食物对其中每个药物活性成分已知的影响作用和每个单一药物活性成分制剂产品信息中的有关建议，决定是否有必要测试食物对固定剂量复方制剂生物利用度的影响研究。属于注册分类4的制剂通常要进行食物的影响作用研究。

6.4.9 在可参阅WHO的指导原则《多来源（仿制）药品：建立可互换性注册要求的指导原则》（1996年版，或更新版）（Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (1996, or later updates)）。根据申请国家或地区的不同，可能还需要参考其他相关的指导原则。

6.4.10 在证明生物等效性时，并不总是必须要提供体内试验数据。根据申请的类型和剩余的数据组，需要提供的有关生物等效性证据（数据）也不同^②。

6.4.11 在分析一个固定剂量复方制剂的生物等效性或生物利用度研究试验结果时，需要报告和分析的参数是这些药物活性成分作为单组分制剂进行研究时通常需要提供的数据，不管是单组分制剂还是固定剂量复方制剂，这些参数的统计置信区间和限度标准都应该是一样的。

① 当无法制备静脉注射溶液或者制备静脉注射溶液不安全时，参见WHO的指导原则《多来源（仿制）药品：建立可互换性注册要求的指导原则》（1996年版，或更新版）（Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (1996, or later updates)）。

② 当无法制备静脉注射溶液或者制备静脉注射溶液不安全时，参见WHO的指导原则《仿制药品：建立可互换性注册要求的指导原则》（1996年版，或更新版）（Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (1996, or later updates)）。

6.4.12 另外一个近几年来建立的科学的做法是根据生物药理学分类系统

（Biologpharmaceutics Classification Scheme, BCS）对有些制剂可以免做豁免生物等效性试验（biowaivers）。关于这方面（领域）还有待于进一步发展和完善。目前有关的主要出版物是美国FDA于2000年发布的《根据生物药理学分类系统，关于豁免口服固体速释制剂免做体内生物等效性和生物利用度试验研究的规定》（Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system）（US Food and Drug Administration(2000)）。在目前还没有明确的关于固定剂量复方制剂的指导原则，仅能依靠生物药理学分类系统(BCS)作为唯一的判断标准的情况下，建议应十分慎重的考虑免除豁免生物等效性的研究。因为目前还没有指导原则来指导如何考虑不同药物活性成分之间可能发生的化学或药代动力学相互作用对生物等效性的影响。然而，在某些情况下，BCS仍可用于考虑固定剂量复方制剂。目前还没有关于固定剂量复方制剂的明确的指导原则，因为目前还没有指导原则来指导如何考虑不同药物活性成分之间可能发生的化学或药物代谢动力学相互作用，这些作用有可能会影响制剂的生物等效性，所以建议必须要十分慎重对待将生物药理学分类系统（BCS）来作为免做生物等效性试验研究的唯一判断标准。然而，在某些情况下，BCS分类系统与固定剂量复方制剂具有相关性，对这种情况，需要考虑固定剂量复方制剂中所有药物活性成分的BCS类别。比如：

6.4.12.1 对于一个新的多来源药品（multisource product），如果该药品中所有的活性成分都属于BCS分类系统中的第1类（也就是具有高溶解性和高胃肠道渗透性），而且每个活性成分在规定溶出介质中30分钟时的溶出度都不小于85%，就可以考虑免做豁免生物等效性试验研究。

6.4.12.2 批准一个所有活性成分都属于BCS分类系统第1类的新规格制剂时。

另外，对于处于BCS分类1边缘的药物某些边缘情况，BCS分类系统和体外溶出度数据就是很重要的可以作为考虑因素。比如当改变了生产地点或生产工艺，或者发生了其他较小的改变后，考虑是否需要一项新的研究来说明发生改变的制剂仍然生物等效。

即使其中一个或多个活性成分不属于BCS分类系统第1类，如果已经建立了体外/体内相关性，那么就可以比较制剂在多种溶出介质中的体外溶出行为来替代生物等效性研究。

6.4.13 生物介质中药物活性成分含量测定方法的验证对于一个成功的生物等效性和生物利用度试验研究是至关重要的。可参见美国FDA于2001年发布的《生物分析方法验证》（Bioanalytical method validation）（US Food and Drug Administration(2001)）等相关指导原则。

6.4.14 2002年WHO发布的《可互换仿制药品生物等效性评价对照药品选择的指导原则》（Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products）（World Health Organization (2002)）中阐述了生物等效性研究中适当对照药品的选择。以下列出了几点补充说明：

6.4.14.1 对照药品应有明确的质量、安全性和有效性。

6.4.14.2 对于注册分类1的药品上市申请，首先要看同一个制剂是否已有多个品牌产品具有可接受的安全性和有效性，如果只有一个产品具有可接受的安全性和有效性，那么这个品牌的产品就可以作为对照药品。在其他情况下，选择对照药品更困难些，这时候需要有说服力的数据和理由来证明所选择的参比制剂是合适的。

2002年WHO发布的《可互换多来源（仿制）药品生物等效性评价对照药品选择的指导原则》（Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence

assessment of interchangeable multisource (generic) products) (World Health Organization (2002)) 可为选择合适的对照药品提供参考。

6.4.14.3 属于注册分类2 的药品，如果单组分制剂将被用于关键临床试验。那么相同品牌的单组分制剂将作为对照药品并同时服用这些单组分对照药品。

6.4.14.4 属于注册分类3 和分类4 的药品（应提交安全性和有效性的证据），与那些进行关键临床试验的制剂相比，新制剂应该具有生物等效性。

6.4.14.4.1 如果一个固定剂量复方制剂曾用于大多数的关键临床试验，那么就应该将这个品牌的制剂作为对照药品。

6.4.14.4.2 如果一个单组分制剂组合曾用于大多数的关键临床试验，那么该这些单组份制剂就应该作为对照药品，但 (1) 必须是进行关键临床试验的那个那些品牌的药品，(2) 应同时服用。

6.4.14.4.3 如果一个固定剂量复方制剂与单一组分制剂所进行的关键临床试验的数量大致相等，原则上这两种制剂都可以作为参比制剂。但是在决定哪个作为参比制剂时需要考虑某一组研究是否比另一组研究的更严格，或者某一组结论是否更确切。

6.4.14.5 如果对任意注册分类的药品，根据以上建议还不能选择一个对照药品时（如不能获得该所需品牌的产品），这时候选择就会更加困难，需要有说服力的试验数据和理由来证明所选择的对照药品是合适的。有时候也许需要进行桥接临床实验研究（bridging clinical studies）。参见2002年WHO发布的《可互换多来源（仿制）药品生物等效性评价对照药品选择的指导原则》（Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products) (World Health Organization (2002))。

6.5 临床前药理学和安全性

6.5.1 注册分类1 和分类2 的药品一般不要求临床前数据。但是在有些情况可能需要临床前数据，比如制剂处方中使用了一种不常用的辅料或者制剂中的杂质情况与对照药品有显著的差异。

6.5.2 属于注册分类4 的任何新化合物需要临床前数据。所有与新化合物临床前数据的判断标准都要求是一致的。

6.5.3 属于注册分类3 的药品，如果制剂中所有的活性成分已经按照同样的组合进行了长期广泛的使用，上述活性成分组合后的安全性已经得到了充分的证明，可不需要提供临床前数据。在有些情况下需要进行桥接试验（bridging studies），比如对活性成分之间以新的比例混合的制剂。

6.5.4 如果还没有证明活性成分组合后对人体的安全性（比如注册分类3 和注册分类4），就要对药物活性成分按比例混合后的给药开展临床前研究，考察有可能出现的附加毒性或协同毒性作用。

根据已经获得的数据，注册分类3 和分类4 中需要的临床前数据也不相同。比如：根据注册分类3 中的阐述定义，每个活性成分的安全性和有效性应该已经得到证明，但没有涉及不明确活性成分混合物混合使用的安全性和有效性。在注册分类4 中，也许已经证明了一个或多个活性成分的安全性和有效性，但并不是所有的活性成分或这些活性成分混合物的安全性和有效性得到了证明。

6.5.5 当需要临床前数据时，试验的重点应该是研究制剂（药物活性成分混合物）在临床使用时预期会出现的药理作用和不良反应。

6.5.6 作为一般原则，临床前研究用的活性成分混合物中各成分的比例应该与研发的固定剂量复方制剂中各成分的比例一致，如果不一致，申请者应该解释并证明所采用的比例是合理的。动物和人体全身暴露量（systemic exposures）应该有相关性。

6.5.7 如果缺乏相关的WHO 指导原则，可以采用表4 中ICH 的《临床前指导原则》。

6.5.8 临床前试验研究应该遵循相关的药物非临床研究质量管理规范(GLP)；可以参考2001年WHO发布的《GLP：药物非临床研究质量管理规范》（Good laboratory practice: Quality practices for regulated non-clinical research and development）World Health Organization(2001)。

6.5.9 临床前微生物学研究

本部分通常适用于注册分类3和注册分类4，但不适用于注册分类1和分类2。但有一些例外，比如：如果遇到了不同的致病原或耐药模式，分类1和分类2就需要微生物学试验数据。

6.5.9.1 在注册分类3和注册分类4中，当研发一个新的复方制剂用来治疗微生物感染时，需要进行微生物学研究，以确定研制的复方制剂对有关的致病原的作用比单一组分的作用更强，尤其是当在临床试验中采用单一组分制剂进行治疗是不合适或不符合医学伦理的时候。

6.5.9.2 当采用单一组分制剂进行治疗的临床试验是不合适或不符合医学伦理的时候，固定剂量复方制剂的临床前微生物学研究数据就特别有用。

6.5.9.3 关于复方制剂，应该要有以下研究项目的试验数据资料：

6.5.9.3.1 对目标致病原的实验室菌株和临床分离菌株（包括地理区域相关菌株）的抑菌或杀菌作用。

6.5.9.3.2 在感染目标致病原的动物模型上的活性作用。

6.5.9.3.3 如果可能，阐述活性成分对目标致病原的协同或增效抑菌或杀菌作用机制。

6.5.9.3.4 不同成分之间可能潜在的拮抗作用。

6.5.9.3.5 诱导目标致病菌产生耐药性的潜在可能性。

6.6 临床有效性和安全性

本部分一般是适用于注册分类3和分类4的药品，但不适用于注册分类1和分类2。有些时候对属于分类3的药品可以进行桥接试验（bridging studies），比如各活性成分比例发生改变的新制剂或者治疗周期更长的制剂。

6.6.1 一般原则

6.6.1.1 可采用同时服用多个单组分制剂或者服用一个固定剂量复方制剂的方式，通过对数据的分析，完成对一个新复方制剂进行风险—效益评估。

6.6.1.2 关于一个特定复方制剂的任何理论上的优势都应该根据其疗效的比较进行确认。风险—效益评估不应该单纯根据理论或者根据其他数据外推的结果来进行。

6.6.1.3 如果一个固定剂量复方制剂中的各个活性成分是用来缓解一个疾病的不同症状，当这些症状通常同时出现，有相当强度的临床表现并能持续一段时间，在这种情况下对这些症状进行同时治疗是适当的。如果这些不同的症状在临床上是独立出现的，那么这就不应作为该固定剂量复方制剂的适应症。

6.6.1.4 临床试验的设计是以一定数量的病人群体为研究对象，确定复方制剂是否比每个活性成分单独治疗有优势。试验数据应该说明复方制剂中每个活性成分对该制剂总体疗效都有贡献。

也不必一定要表明每个组分单独给药时都要有治疗效果。比如单独给药克拉维酸时就只有很小或没有抗菌作用，但它可以增强β-内酰胺类抗生素的抗菌作用。

6.6.1.5 在有些情况下，对照临床试验不可行，比如不适宜采用单组分治疗或者不符合医学伦理时，可以用临床和临床前试验数据来进行[可以用以下数据](#)替代，这些试验数据包括以下内容：

6.6.1.5.1 过往临床数据，尤其[最好](#)是那些与建议的固定剂量复方制剂具有可比性的暴露值[公开](#)的数据。

6.6.1.5.2 药物代谢动力学桥接试验数据（bridging pharmacokinetic data）。

6.6.1.5.3 临床前药理和/或毒理学数据。

6.6.1.5.4 体外试验数据（比如：微生物学研究）。

6.6.1.6 如果一个固定剂量复方制剂有多种规格或多种处方比例，就要对每个规格或处方比例的制剂进行风险一效益评估。

6.6.1.7 需要证明用于安全性和有效性研究的对照药品的选择是合适的。对目标适应症来说，对照药品应该是公认的具有代表性的治疗此适应症的药品。应尽量保证对照药品是获得上市许可的产品，其产品质量、安全性和有效性已经得到证明。应避免选择未获批准的或新复方制剂作为对照药品，因为这些制剂会引入新的安全性和毒理学的问题，这样就会使对受试制剂的评价变得复杂。

6.6.1.8 如果是用于长期给药的复方制剂，通常就需要至少6个月的患者安全性数据。

6.6.1.9 如果复方制剂中一个或多个活性组分已有明确的用法与用量，可用于治疗的适应症与复方制剂的适应症不相关的病症，必须仍需考虑已有的与安全性相关资料，应注意这两组适应症的相对剂量。

6.6.1.10 临床试验中应该选择那些能够体现复方制剂优点和缺点的指标（end-points）。比如：如果是一个计划用来降低细菌耐药性的复方制剂，试验指标中就应该包括对新药的耐药性频率和总体临床治疗试验结果。

6.6.1.11 证明治疗效果的方法之一就是采用平行对照组。如果条件允许，试验中应该包括一个空白平行对照组，该组病人的应该具有和治疗组相同的症状（适应症）。另外一个方法是多因素试验设计，通过该方法可证明复方制剂优于单组分制剂。

6.6.1.12 有些情况，需要专门设计试验来确定复方制剂的最小有效剂量和常规有效剂量。此时也许需要进行多点的剂量一效应多剂量作用研究（multiple dose-effect studies）。

6.6.1.13 进行药品有效性和安全性试验研究的设计和结果分析时应考虑该复方制剂是作为一线或二线治疗用药。

6.6.1.14 一般来说，复方制剂中所有组分应有相近的作用时间。如果不相同，申请者就要对该复方制剂的合理性进行解释和说明。

6.6.1.15 一般来说，复方制剂中所有组分的药代动力学参数应该一致。如果不相同，申请者就要对该复方制剂的合理性进行解释和说明。

6.6.1.16 如果固定剂量复方制剂的不良反应数量和严重程度都高于单组分制剂单独给药，就要提供充分的试验证据和合理的分析，证明固定剂量复方制剂的优点大于缺点。上述资料可以附在题目为“衡量固定剂量复方制剂的优缺点”的递交材料中。

6.6.1.17 临床安全性和有效性研究中的试验数据应符合1995年WHO发布的《WHO关于药物临床试验管理规范（GCP）的指导原则》（WHO Guidelines for good clinical practice (GCP) for trial on pharmaceutical products(1995)）。

6.6.2 药物代谢动力学和药效学

本部分一般适用于注册分类3和分类4的药品，但不适用于分类1和分类2。在对于分类1和分类2的注册申请资料中，通常应包括下述这些信息一般已经具备：。

6.6.2.1 一般来说，期望复方制剂中每个组分之间没有药代动力学和药效学相互作用，但是在有些情况下，希望组分之间有相互作用，而且这些相互作用会对治疗效果有所贡献，比如：

6.6.2.1.1 利托那韦（Ritonavir）能够增强蛋白酶抑制剂的活性。

6.6.2.1.2 卡比多巴（Carbidopa）和苄丝肼（Benserazide）都能够抑制左旋多巴（Levodopa）在胃壁肠壁上的脱羧作用，从而降低左旋多巴的给药剂量。

6.6.2.1.3 克拉维酸（Clavulanic acid）能够抑制降低细菌对β-内酰胺类抗生素的水解作用，从而提高了抗生素在体内的浓度和延长了抗生素的作用时间。

6.6.2.2 对于药物组分之间任何的药物代谢动力学和药效学相互作用都要通过试验进行评价。可以根据药代动力学和酶学对某些相互作用进行预测，但还需要通过试验确认。任何相互作用都应该量化，这样相互作用对安全性和有效性的影响就可以预测或已经在临床试验中进行

了考察。这些相互作用包括竞争性代谢作用（competing metabolic effect）或者对胃肠道渗透机制的影响，另外还有对肾脏排泄和再吸收的影响。相互作用包括附加、协同或拮抗作用。

6.6.2.3 如果在药物组分之间有不希望出现的药物代谢动力学相互作用，就需要说明该复方制剂的治疗优势比由这些相互作用引起的任何缺点都明显。在衡量该复方制剂的优势和缺点这部分应该包括相关的论据和讨论中及引用的数据来源或文献，用以说明该复方制剂利大于弊。

6.6.3 注册分类3 的附加指导原则

6.6.3.1 对一个新的复方制剂的风险-效益评价，也许需要（至少部分需要）进行复方制剂与其他获得上市许可的药品对相同适应证的临床非劣效性试验。更多信息详见附件4，《优效性、等效性和非劣效性临床试验》。

6.6.3.2 通常应选择几个不同的活性组分剂量比例进行新复方制剂的药代动力学效学研究，除非申报者能提供不需要这样做的理由。

6.6.4 注册分类4 的附加指导原则

6.6.4.1 当固定剂量复方制剂中含有一个新化合物时，需要提供的数据与对新化合物的要求一致。在某些情况下，比如，当一个活性物质对制剂的副作用具有保护人体的作用或者活性物质具有协同作用时，某些临床前和临床的安全性和/或有效性数据可以来自复方制剂而不是单个化合物。

6.6.4.2 除非不将单独使用的新化合物作为活性物质单独使用是没有活性作用（比如克拉维酸），通常在进行复方制剂临床前，要对新化合物进行单组分治疗的剂量探索研究。如能提供合理的依据，选择其他方式也是可以接受的。

6.6.4.3 应对所有新化合物的药代动力学和酶谱特征进行全面的评价，如果该新化合物用于儿童（见6.6.6节中的儿童用制剂），还应包括预测儿童用药时可能的作用和药代动力学。

6.6.5 优效性，等效性和非劣效性试验以及固定剂量复方制剂合治疗。

附件4中定义了优效性试验（superiority trial）、等效性试验（equivalence trial）和非劣效性试验（non-inferiority trial），同时阐述了以上不同的试验的一般原则。

关于以上试验更多的信息收载在“人用医疗产品委员会（Committee for Medicinal Products for Human Use）（CHMP）”指导原则中（表3）。

6.6.5.1 在关于固定剂量复方制剂的内容中，等效性试验主要是指生物等效性试验。

6.6.5.2 一个固定剂量复方制剂应直接或间接表现出比单组分制剂单独给药更好的疗效。只有优效性试验才能给出需要的统计置信区间。在递交的材料中应该对试验结果的统计学显著性和临床相关性都要进行讨论。用来证明疗效优越的任何其他形式的证据（比如剂量反应效应曲线（dose-response surface））都需要用合适的统计学置信区间来进行解释和证明其合理性。

6.6.5.3 对用来检验优效性和/或非劣效性的临床试验来说，要慎重选择对照药品，有时候还需考虑医疗和伦理情况。对照药品可以是：

6.6.5.3.1 试验证据充分支持对照药品治疗效果的风险-效益分析评价，或者至少已经建立对照药品的风险-效益分析评价已很完善。

6.6.5.3.2 参比制剂可以是固定剂量复方制剂中的一个或多个活性组分单独给药治疗的形式。

6.6.5.3.3 安慰剂。

6.6.5.4 根据制剂所声明的临床治疗特点，应该就该制剂的每一个特定的临床疗效来说明优效性或非劣效性。比如制剂声明具有弱的骨髓抑制作用，在治疗作用相同的情况下但疗效相近，就需要证明治疗效果的非劣效性和安全性方面的优效性。

6.6.6 儿童用制剂

6.6.6.1 由于在儿童和成人中药物活性成分的药物代谢动力学和药效学曲线不同，另外由于制剂口感的原因儿童制剂需要调节口味，儿童需要使用与成人不同的固定剂量复方制剂。每个活性成分的儿童用药剂量会更高或更低，而且活性成分之间的比率也会不一样。

注册分类1 和分类2

6.6.6.2 在注册分类1 和分类2 中，当复方制剂和剂量已经在儿科病人中证明是有效和安全时，如果所有活性组分在两个人群中（儿童和成人）的药物代谢动力学已经很明确，并且已经知道不存在可以影响生物等效性试验结果的因素差异因素，那么在成人中进行的生物等效性研究就可以外推到儿童。如果要在不同年龄人群之间外推生物等效性数据，需要根据以上条件来证明其合理性。

注册分类3 和分类4

6.6.6.3 如果固定剂量复方制剂用于儿童，但是没有验证该制剂和剂量在儿童中的安全性和有效性，就需要确定适于儿童使用的用药剂量。在有些情况下，需要在不同的年龄组中确定用药剂量（见下表）。

儿科人群

婴儿	从出生到不满一个月
幼儿	1 个月~2 岁
儿童	2 岁~12 岁
青少年	12 岁~16 岁

本指导原则中，16 岁以上的个体就作为成年人。

6.6.6.4 应该在固定剂量复方制剂的使用年龄群体中建立每个活性组分的药物代谢动力学曲线。

6.6.6.5 对一个在成人中安全性和有效性已知的固定剂量复方制剂来说，如果可以确定该制剂在成人和儿科群体中的目标血浆浓度，就可以根据该制剂的药物代谢动力学特性，建立该制剂的儿科用药剂量。对于那些在成人和儿科中的目标血浆浓度相同的活性组分来说，更容易建立起儿科的用药剂量，比如那些已经建立最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentrations, MICs）并且在该浓度的安全性已知的抗微生物药物。

6.6.6.6 确定儿科用药人群的目标血浆浓度时，需要考虑浓度一效应关系（concentration-effect relationship）可能出现的差异。

6.6.6.7 如果没有确立固定剂量复方制剂在任何年龄群体中的安全性和有效性，同时不能根据药物代谢动力学数据在不同年龄人群之间进行外推，就需要获得新的临床安全性和有效性数据，可能还需要临床前的安全性和有效性数据。

7. 固定剂量复方制剂产品信息（或药品说明书产品特点总结）

固定剂量复方制剂的产品信息是由产品的供应者提供的，以确保处方者和消费者安全有效地使用该药品的保证。如果是仅供处方者参考的信息，那么这些信息也可以叫作处方信息。产品特点总结药品说明书

（summary of product characteristics (SPC)）是欧盟（European Union, EU）使用的术语。在欧盟，应该根据获得批准的SPC 来建立（药品）产品信息或者数据表格。

本节的指导原则适用于所有的注册分类。

7.1 产品信息中应该包含《WHO 关于医药产品推销的伦理标准》（WHO's Ethical criteria for medicinal drug promotion）（见表1）中列出的所有信息，还要包括以下所述信息。

7.2 产品信息应该是对固定剂量复方制剂的整体评价，而不是每个组分产品信息的汇总。

7.3 应该从复方制剂的角度而不是从每个活性组分的角度来说明使用本药品的合理性。

7.4 产品信息中只包括那些复方制剂中每个活性组分都有治疗作用的适应证。每个适应证应该是一个明确的疾病状态、生理状态的改变、功能失调、症候或病理学实体。

7.5 对每一个适应证，应该说明该复方制剂是一线还是二线治疗药物。

7.6 应该对活性组分之间出现的任何药物代谢动力学或药效学相互作用进行定性描述，尽可能的进行定量分析。

7.7 应该对该复方制剂与其他药物之间的任何相关临床相互作用进行描述，同时还要描述由于相互作用而导致的用药禁忌和注意事项。单个组分的预期已知相互作用以外的任何相互作用都应该强调。

7.8 当对固定剂量复方制剂的安全性了解仅限于与单一组分的比较时，应提供临床试验和上市后监督时该制剂及其每个组分的安全性资料，并且应对这两种安全性资料进行区分。

7.9 如果复方制剂的安全性数据与单个组分的不同，那么这一点需要重点强调。比如氯贝丁酯类药物（fibrate）与他汀类药物（statin）的复方制剂相对于单独给药氯贝丁酯类或他汀类药物，可能会有引起更频繁和严重的横纹肌溶解。

8. 上市后研究和上市后的变动变更

8.1 对药品管理机构和药品生产者来说，药品的上市后的[安全性](#)监测是很重要的一部分工作。在以下两种情况时监测工作显得尤其重要：没有完全解决安全性问题的药品和一个计划广泛[扩大](#)使用[人群](#)的新制剂，比如用于治疗结核、疟疾或HIV/AIDS的新抗微生物制剂。参见2002年WHO发布的《药物警戒的重要性：药品的安全性监测》[《药物警戒的不良反应监测的重要性：药品的安全性监测》](#)（The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products (2002)）。药品生产企业应该制定有并执行关于药品在批准上市后的安全性和使用情况持续评价的书面操作规范；在GMP检查过程中可检查这个标准操作规范。对抗微生物药物来说，耐药性监测是药物警戒[不良反应监测](#)[药物警戒](#)的很重要的一部分。需要注意的是不同的饮食、人种、共病[其他疾病共存](#)（comorbidity）以及其他因素的药物警戒结果也会[导致不良反应监测结果](#)不相同。

8.2 对于注册分类1和注册分类2的药品，被动监测（自发报告）是可以接受的。对于注册分类3和注册分类4的药品，应该考虑额外的主动（前瞻性）监测，尤其是当需要特别关注药品的安全性时。更多的信息可以参考ICH的指导原则《药物警戒计划》[《药物不良反应监测警戒计划》](#)（Pharmacovigilance planning）草案（见表5），或者更新版本。

8.3 在批准以后对产品信息提出的任何改变都需要进行验证，验证所遵循的原则与初始申请产品信息时的原则一致。

为保证药品管理机构了解这些关于产品信息的改变，建议在产品的批准上市通知单中应该包括以下声明：

“本产品信息未经批准不得进行任何改动，除非根据更新后的安全性数据，限制[更严格](#)了本产品的使用。任何关于此类和安全性相关的变化都应该在改动5天之内通知（药品管理机构的名称）。”

来源：1999年WHO发布的《关于多来源（仿制）药品上市许可：药品管理机构工作指南》的附件9。（Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority (WHO,1999)

8.4 [关于已注册复方制剂药剂学方面的变更可参阅](#)1999年WHO发布的《关于多来源（仿制）药品上市批准：药品管理机构工作指南》（Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority (WHO, 1999)的第四节和附录9[10](#)中有关于药品上市后变动的内容。注册后的固定剂量复方制剂的变动应该符合上述文件内容。该文件规定有些变动可以不用事先获得批准（“可自我评价”的变化）（“self-assessable” changes），而有些变动需要预先征求药品管理机构的意见。

为了保证药品管理机构了解这些微小变动，建议在产品的批准上市通知单中应该包括以下声明：

“本产品未经批准不得进行任何改动，除非所采取的改动是列在（这里写药品管理机构的名称）关于‘可以不经事先批准就可以进行的改动’（Changes to pharmaceutical aspects which may be made without prior approval）的有关规定中，且符合所要求的条件”

来源：1999年WHO发布的《关于多来源（仿制）药品上市许可：药品管理机构工作指南》的附录9。（Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority (WHO, 1999).

参 考 文 献

Haynes RB, McDonald HP, Garg AX Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications Cochrane Library: Update software Issue #2, 2002

附件1

组合包装的固定剂量组合包装复方制剂指导原则（Guidelines for co-packaged fixed-dose combinations）

一个组合包装的药品包括2个或更多的单独的制剂，这些制剂组合包装在同一个包装上供中供病人使用。

1. 组合包装的药品可以是注册分类1~4中的任意一类。每个注册分类要求的数据与本附件表6中列出的要求相同。

2. 对于组合包装药品中的所有药品，都要求一套完整的质量数据，那些已经获得上市批准的药品（见下文）除外，只有有限的数据要求。

3. 如果组合包装药品中一个或多个单独的药品已经获得了上市许可，那么用于支持该组合包装产品质量的额外质量数据通常就仅限于这些单独的药品组合包装在一起时的稳定性。但是组合包装产品药品中的每一个药品的生产者应该保证组合包装中的药品在处方和生产工艺上与已经获得上市许可的药品相同。当组合包装中的各药品的生产者与组合包装产品不是一个生产者时，这一点就尤其重要。

4. 组合包装药品的上报材料应该参考WHO药品标准专家委员会第36次报告的附录9中“组合包装药品药品报包装的指导原则”（Guidelines on packaging for pharmaceutical products）（WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO Technical Report Series, No. 902), Annex 9）

附件2

判断科学文献数据是否可以被接受的原则

如果符合以下原则，来自科学文献的有关FDC的数据是可以接受的。

1. 如果有原始数据，就不应该用文献中的数据代替。
2. 来自文献的数据的重要性由其质量、数量和结果的一致性决定。
3. 除非申报者另有依据能证明其合理性，活性物质的有关文献数据有更长的上市历史文献数据应主要适用于已有很长上市历史的活性成分。
4. 应提供所有与申请直接相关的文件。
5. 提交的文献数据应包括：
 - 5.1 检索策略的细节，包括所搜索的数据库目录及其提供者的目录服务器（网站）。
 - 5.2 文献检索的日期。
 - 5.3 检索策略的依据合理性，包括采纳或排除文献的判断标准和理由。
 - 5.4 未经编辑的检索策略及其结果。
 - 5.5 对收集的包括有利和不利的所有数据进行分析；这是含有科学文献数据申请资料中的关键组成部分。
6. 申请者对文献来源的数据分析应包括：
 - 6.1 对如下资料的评价：
 - 6.1.1 数据的质量。
 - 6.1.2 与本申请的相关性（包括文献报道的临床研究用药物与申请上市许可的药物配方和生产方法的比较）。
 - 6.1.3 文献数据与申报资料中的原始数据的一致性和兼容性。
 - 6.1.4 文献数据对FDC 风险—效益评价的影响。
 - 6.1.5 有利结果和不利结果之间可能存在的矛盾。
 - 6.2 包括标明所引数据的文献来源复印件和原始数据在申报资料中的位置。
 - 6.3 包括独立的临床，临床前和质量数据部分。
 - 6.4 包括对信息来源的评价，特别是资料中的数据来自独立的参考文献还是其它来源。
7. 如果申报资料中的文献检索和/或文献数据的分析是6个月前或更早时间的文献，应在申报资料中对引用的文献和对文献的分析进行说明，并且还说明没有引用更新的文献和数据的原因。也可以将申报日期前6个月内的最新文献综述附在申报资料后。
8. 申报资料中应附引用的所有参考文献的复印件。如果文件不是审批部门所接受的语言文本，那么除原始文件外，还应附上翻译件。
9. 理论上来说，综述文章也是可以接受的，但是需要考虑文章的水准。
10. 公认的公众出版物（consensus publication）原则上也是可以接受的，但是还需要考虑文章的质量以及是否附有原始数据和文件。
11. 只要符合相关规定，公司或者内部数据库（包括上市后的监督报告）的检索结果是可以被接受的，但须指明来自内部数据库。如有可能，应该按照患者年龄和种族将患者分组进行检索。
12. 临床文献数据的重要性按以下顺序排列：
 - 12.1 对照临床试验
 - 12.2 群体/病例—对照研究（Cohort/case-control studies）
 - 12.3 无对照研究
 - 12.4 病例描述
 - 12.5 专家意见
13. 遵循公认的指导原则（如Consort、Chchране等）进行的临床研究文献一般来说比没有报告所有相关数据（例如安全性数据）的研究更具有说服力。虽然规范的数据报告格式有助于评估，但格式本身并不是衡量数据质量的标准。

14. Peer-reviewed 期刊中的文章对评审机构决定的影响力大于非Peer-reviewed 期刊文章。
15. 符合当前标准的试验和对照的设计，遵守药品临床试验管理规范的临床研究更加令人信服。
16. 含有满足以下内容条件的临床前研究报告对评审机构的决定影响更大：
- 16.1 包含个体动物报告
- 16.2 遵守国际公认的指导原则进行报告。
- 16.3 遵守符合药品非临床研究质量管理规范（GLP）。如WHO 手册：药品非临床研究质量管理规范（2001）。

附件3

药品研发（或处方前研究）

药品研发过程包括鉴别，记录和控制影响产品最终质量的处方中活性成分的理化特性，以及影响产品最终质量的生产工艺中的关键参数。如果厂家没有进行上述研究，也未从文献中获得这些信息，结果就可能就是研制了一个差的处方。但是这个差的处方和生产方法仍会诱使厂家延续这个方向走下去，而不是失去时间和竞争力的优势而厂家会因不愿失去时间和竞争力继续使用此差处方和生产方法。所以从保证药品质量的角度出发，药品审批机构要求新药注册申请要包括处方前研究结果。

所以药品研发是药品上市申请不可缺少的部分。详尽的文献检索可以提供一些有用信息，通常这部分申报资料是由新数据和文献中已有的数据资料共同组成。

应对活性药物成分、药品的试生产处方和生产工艺进行系统的研究。应对每种药物活性成分进行如下研究：

- 物理化学性质；
- 化学和物理化学稳定性，包括加速影响因素加速稳定性研究（见下）；
- 杂质情况和批间差异；
- 活性药物成分和可能的辅料在影响因素加速加速条件下的化学和物理化学相容性；
- 生产工艺及其关键参数的定义和控制；
- 试生产处方中活性药物成分的溶出度；
- 试生产处方在加速稳定性试验条件和推荐的极端储存条件下的稳定性。

有了以上研究结果，药品才更可能：

- 符合含量测定、杂质检查和溶出度等药品质量标准的规定；
- 批内和批间质量稳定；
- 具有最佳的化学和物理化学稳定性；
- 用最小的生产成本获得符合质量要求的药品；
- 稳定性和生物等效性试验结果符合规定。

考察活性药物成分降解途径的典型试验方案：

活性药物成分的降解途径通常是水解反应、氧化反应、光解反应和/或与酸碱的化学反应。

为实现上述反应，按照表A1 所示的加速条件配制活性药物成分溶液。对于研究彻底成熟完善的药物，在文献中可以找到这方面的相关资料。

试验的目的不是完全降解活性药物成分；而是使一小部分，通常是使10%~30%的活性药物成分降解而失去活性。选择这个反应程度是因为此时降解反应已经发生，但是却不足以产

生次级二级降解产物。因此当活性药物成分对某一加速因子条件特别敏感时，试验的条件和时间可能会不同需调节。

如果在表A1所示的条件下10天之后检测不到降解产物，可认为活性药物成分是稳定的。如果有降解物产生但含量远小于10%，那么就可能需要增加增强破坏因素、加强破坏条件或破坏时间，以便对降解产物进行鉴别和监测。

也可以考虑固态降解物。将API暴露在提高的温度如 60~120℃或低于熔点5℃~10℃可以得到不同的降解曲线。

表A1 典型的处方前加速稳定性影响因素试验条件

加速因子 <u>影响因素</u> 时间	条件	活性药物浓度 ^a	
热	60℃	与稀释剂1:1混合 ^b	1~10天
湿度	相对湿度75%或更高	固体	1~10天
酸	0.1N盐酸	2:1(盐酸溶液)	1~10天
碱	0.1N氢氧化钠	2:1(氢氧化钠溶液)	1~10天
氧化	3%过氧化氢	1:1(3%过氧化氢)	1~3天
光解	卤化金属盐, 汞, 氙 或B 荧光紫外灯	与辅料1:1混合 ^b	1~10天
金属离子(任选)	0.05M Fe ²⁺ ,或Cu ²⁺	1:1(金属离子溶液)	1~10天

a 在考察复方中活性药物成分的降解情况时，各活性药物成分的比例应与FDC制剂中的比例一致。

b 表中的稀释剂是指与制剂处方中比例相同的一种或多种辅料。采用其他比例的稀释剂也可能是合适的，比如近似按照处方中原料药与辅料的比比例配制稳定性试验用样本。

还可以考查固体药品的降解情况，对于活性药物成分，将固体样本置于60~120℃或者低于熔点5~10℃的温度条件下，可以获得不同的降解产物信息。上述方法通常是用于考察分析方法对最坏的稳定性情况是否有良好的检测能力。

附件4

优效性、等效性和非劣效性临床试验

定义

等效性试验

等效性试验的主要目的是评价两种或多种治疗方案量效反应的差异在临床上是否重要是否从临床的角度可以忽略。这通常以真正的治疗差异是否在临床上可以接受的等效性差异上下限之间进行等效性评价。

非劣效性试验

非劣效性试验的主要目的是考察研发产品的临床疗效是否不低于对照药品。对照药品可以是活性成分药品或安慰剂。此试验的目的是通过检测新产品是否超出指定范围(非劣区间)来判断是否劣于对照药品是否在很小的指定范围内(非劣区间)不低于对照药品。

优效性试验

优效性试验主要目的是检测研发产品的临床疗效是否优于对照药品。对照药品可以是活性成分药品或安慰剂。

注释注意备注

1.试验方案应明确研究目的是否是要证明研发药品的非劣效性、等效性或优效性。

2. 如果在非劣效性试验中证明该产品具有优效性，那么通常可以认为该产品具有优效性，但此结论应主要根据意向性治疗分析法(Intention-to-treat analysis)。

3. 如果在优效性试验中不能证明该产品的优效性，除非治疗差异置信区间的下限水平超出了研究方案中规定的限度水平，否则不能认为该产品具有非劣效性。如果非劣效性是可以接受的结果，那么谨慎的作法是在研究开始前，应在方案中慎重制定非劣效性限度。不能在开始实施研究后也可能不规定非劣效性限度。

4. 在非劣效性试验中，意向性治疗分析法和按方案分析在解释结果方面具有同等的重要作用。

5. 在治疗领域，如果存在含量测定分析灵敏度低的问题（比如过敏或抑制），不包括安慰剂的非劣效性试验是不可能的。

6. 如果对照药品只有适当的疗效，规定一个非劣效性限度也许是不可能的。因此，如果不允许进行安慰剂对照，能证明疗效的唯一选择就是优效性试验。

其他的阅读材料：可参考下列CHMP 指导原则

1. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority CPMP/EWP/482/99.

2. DRAFT Points to consider on the choice of non-inferiority margins. EMEA, CPMP/EWP/2158/99.

3. DRAFT Statistical principles for clinical trials EMEA, CPMP/ICH/363/99.