附件

关于胃肠道局部作用药物、电解质平衡用药

仿制药质量和疗效一致性评价及特殊药品

生物等效性试验申请有关事宜的意见

（征求意见稿）

一、关于胃肠道局部作用药物、电解质平衡用药一致性评价有关事宜

仿制药质量和疗效一致性评价办公室对《关于落实〈国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见〉有关事项的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2016年第106号）中2018年底前须完成仿制药一致性评价的289个品种进行了梳理，首批选取了10个使用年代较长、作用机制相对明确、不良反应较确切，且体内吸收甚低或不吸收的品种（胃肠道局部作用药物）、以溶液形式服用的药物（电解质平衡用药）,且不适合开展以药动学参数为终点评价指标的人体生物等效性研究，建议通过加强处方工艺、提高质量标准、增加针对性的评价指标等研究的方式，开展一致性评价。现将具体品种和应开展的药学研究重点内容公布如下：

品种可分为胃肠道局部作用药物和电解质平衡用药两类，分别为碳酸氢钠片、胶体果胶铋胶囊、枸橼酸铋钾颗粒、枸橼酸铋钾胶囊、枸橼酸铋钾片、蒙脱石散、聚乙二醇4000散、口服补液盐散（Ⅰ）、口服补液盐散（Ⅱ）、酚酞片。

（一）胃肠道局部作用药物

1．铋剂，包括枸橼酸铋钾颗粒、枸橼酸铋钾胶囊、枸橼酸铋钾片和胶体果胶铋胶囊。铋剂的临床作用机理是在胃酸环境中形成弥散性保护层或凝胶体覆盖于溃疡面上，从而起到保护胃粘膜、促进黏膜修复作用。对于此类品种的一致性评价工作，应重点关注以下几方面：（1）鉴于过量铋盐已知的毒副作用，应在现有原料药和制剂的质量标准中增加游离铋盐的限度控制；（2）应通过体内药物代谢动力学试验检测血液中铋盐浓度是否超过安全限度；（3）根据铋剂的作用机制，可在人工胃液中的黏度、胶体稳定性等方面对其进行体外评价研究。

2．蒙脱石散，原料药为自然界矿石，其具有多孔性、层纹状结构及非均匀性电荷分布。通过对消化道内的病毒、病菌及其产生的毒素的吸附、抑制，起到缓解腹泻的治疗效果。本品在体内不吸收，最终连同所吸附的各种有毒物随消化道自身蠕动全部排出体外。对于蒙脱石散的一致性评价工作，应重点关注以下几方面：（1）应对本品的粒度、吸附力、方英石及其他杂质、有害元素—重金属（砷、铅）等方面进行研究，并适当增加控制指标,特别是体现其吸附能力的重要参数，如比表面积；（2）本品的沉降速度较快，为保证制剂服用完全，可考虑在质量标准中增加沉降体积比的指标对其进行控制。

3．聚乙二醇4000散，通过氢键固定水分子，使肠内粪便含水量增加，从而缓解成人和8岁以上儿童便秘症状。药物代谢动力学研究证实聚乙二醇4000在体内不吸收，以原药形式排出体外。对于聚乙二醇4000散的一致性评价工作，应参考进口注册标准和国外类似品种的标准对其质量标准提高，重点关注平均分子量、乙二醇与二甘醇、含量等，特别是对分子量分布的控制，以保证分子量在较小的范围内波动。

4．酚酞片，主要作用于结肠，通过刺激肠壁内神经使肠蠕动增加，同时可抑制水分吸收，从而达到产生缓泻的治疗效果,本品在体内吸收较低。对于酚酞片的一致性评价工作，应重点关注质量标准的提高,特别是增加对杂质（如：荧光母素）的控制,建立灵敏度高、专属性强的有关物质检查和含量测定方法。

5．碳酸氢钠片，临床上用于中和胃酸，其在胃中迅速溶解并与胃酸反应，生成二氧化碳和水，体内基本无吸收。对于碳酸氢钠片的一致性评价工作，应重点提高其质量标准,关注碳酸氢钠片在人工胃液中的崩解时限，建立专属性强的含量测定方法。

（二）电解质平衡用药

口服补液盐散（Ⅰ）、口服补液盐散（Ⅱ）用于调节体内水和电解质的平衡，使用时需溶解后配成溶液服用，以溶液形式进入体内。

2006年世界卫生组织出台指导原则推荐使用口服补液盐散（Ⅲ）后，欧美日市场上口服补液盐散（Ⅰ）和（Ⅱ）基本上不再使用。由于口服补液盐散（Ⅰ）的处方不合理，建议仅保留处方相对合理的口服补液盐散（Ⅱ）。对于其一致性评价应重点关注以下几方面：（1）使用说明书的修订，如调节溶解水量，使其渗透压和葡萄糖含量在合理范围内；（2）提高其质量标准，应重点关注复溶后的酸碱度、各组分的含量测定等方面，同时应采用离子色谱法考察处方中各种无机盐组分可能带入的其他杂质离子，必要时增加对杂质离子的控制。

二、特殊药品生物等效性试验申请有关事宜

已上市的放射性药品、麻醉药品、第一类精神药品、第二类精神药品、药品类易制毒化学品和细胞毒类药品开展生物等效性试验时，若不变更处方工艺，申请人需登录国家食品药品监督管理总局药品审评中心网站仿制药一致性评价试验备案平台，按要求填写备案信息，提交备案资料，获取备案号；若需变更处方工艺，申请人需按照《药品注册管理办法》的有关规定申报补充申请，符合要求的，国家食品药品监督管理总局药品审评中心核发药物临床试验批件。

上述药品的生物等效性试验应符合《药物临床试验的一般考虑指导原则》《麻醉药品和精神药品管理条例》等有关法规和技术指导原则要求。

麻醉药品、第一类精神药品、第二类精神药品需要进口参比制剂的，应在获得一次性进口批件后，申请进口准许证。