

# 标准先进性评价实施细则

## ——窄治疗指数药物质量评价及标准制订的通用技术要求

### 1 范围

本细则规定了窄治疗指数药物（Narrow Therapeutic Index Drugs, NTIDs）质量评价及标准制订的通用技术要求的总则、工作程序、先进性和其他指标的确定程序、评价实施等方面的要求。

本细则适用于对窄治疗指数药物质量评价及标准制订的通用技术要求标准开展先进性评价。

### 2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

DB31/T 1204—2020 标准先进性评价通用要求

### 3 总则

#### 3.1 标准先进性评价的主要原则包括：

- 坚持对标国内领先水平和国际先进水平；
- 坚持政府指导、市场主导和社会参与；
- 坚持系统性、科学性、独立性、公正性和规范性。

依据 DB31/T 1204—2020 和本细则对窄治疗指数药物质量评价及标准制订的通用技术要求先进性评价。

#### 3.2 接受标准先进性评价的标准应：

- 关键性指标的参数或水平，在其所处行业中具有创新性、引领性，填补相关领域的国际或国内空白，或显著优于同业水平；
- 制定程序和编写格式规范，内容完整。
- 实施取得成效，可包括：
  - 被政府部门、国际贸易、检测机构、企业等实际应用；
  - 降本增效、提高市场占有率，对产业和社会产生积极影响；
  - 引领产业发展，被标准、法律法规、社会组织、科技论文等采用或引用。

### 4 工作程序

标准先进性评价关键技术指标确定应按照以下程序开展：

- 梳理国内外相关标准，形成相关标准集合；
- 分析行业现状、市场需求和发展趋势，收集相关的指标要求，形成指标集合；
- 对比指标水平并汇总指标水平对比情况，若某项指标目前无国际标准、国内标准，应选定国际和国内行业标杆；

- d) 征求行业协会、行业内企业、专业机构、供应商、消费者等意见，召开专家评审会，专家组在指标池中确定引领市场和产业发展的关键性指标；
- e) 专家组根据指标水平对比情况以及行业发展情况，在专业终评前完成确定关键性指标的先进值和权重。

注 1：国际标准水平是指国际标准和国外先进标准最高水平。

注 2：国内标准水平是指国家标准、行业标准、地方标准的最高水平。

## 5 评价内容

### 5.1 先进性指标

#### 5.1.1 关键性技术的先进性

##### 5.1.1.1 溶出度/释放度（试验方法和限度）

###### 5.1.1.1.1 检查项目设定

明确应对 NTIDs 建立与制剂相适应的溶出度或释放度试验方法。

###### 5.1.1.1.2 试验方法 — 一般制剂取样时间点

明确对于在约 30~45min 内才逐渐达到 85%以上的药物，通常需要足够多的时间点来表征溶出行为的要求。

###### 5.1.1.1.3 试验方法 — 缓控释制剂取样时间点

明确对于缓控释制剂通常至少选择三个时间点来确定体外释放曲线，并要求药物累积释放量不少于 80%。

###### 5.1.1.1.4 限度

明确基于药代动力学模型分析，制定 NTIDs 溶出度/释放度合理限度，必要时应设置多个时间点或溶出（释放）度上限来控制释药行为；不仅考虑溶出/释放限度的下限，同时也考虑上限。

##### 5.1.1.2 含量及均匀度（试验方法和限度）

###### 5.1.1.2.1 制定时考虑因素

明确应结合 NTIDs 的特性，提出 NTIDs 含量制定时应考虑 7 个方面的因素要求。因素包括：药物性质、利用药代动力学模型分析（个体内血药浓度变化情况）、稳定性数据、商业化生产控制能力（批次间与批次内的含量差异）、测定方法的准确度、临床使用剂量、参考各国相关品种标准及相应的技术指导原则。

###### 5.1.1.2.2 限度

明确基于药代动力学模型分析，制定 NTIDs 含量合理限度；根据不同情况适度收紧 NTIDs 有效成分含量的控制范围；仿制药含量限度一般应与参比制剂保持一致或收紧限度范围。

###### 5.1.1.3 稳定性

明确 NTIDs 稳定性研究对覆盖全生命周期各个环节和对稳定性试验定量数据进行统计分析的要求。

#### 5.1.1.4 质量管理体系

明确 NTIDs 品种的管理应重点关注九个要素的要求。因素包括：工艺性能和产品质量监测、纠正和预防措施、药物警戒、临床合理应用、用药安全监测、药品信息化追溯、研发阶段的（剂型剂量、药代动力学、生物等效性评价等）质量评价、变更管理和变更回顾。

#### 5.1.1.5 全生命周期管理

明确产品的全生命周期由研发、技术转移、生产拓展至流通、临床使用、上市后持续管理等阶段，结合 GXP 管理规范，针对 NTIDs 的用药风险，要求各阶段应关注重点。

#### 5.1.2 拥有原始技术创新或自主知识产权

该标准创新的将质量评价具体要求与全生命周期质量管理理念结合起来，是国内首部窄治疗指数药物的标准规范。

#### 5.2 其他指标

除关键技术指标以外，标准先进性评价还应包括标准的规范性、适用性、协调性、应用情况、实施经济效益、实施社会效益、对医疗质量的良性影响（包括对大健康领域的贡献）等评价内容。

### 6 评价要求

6.1 评价机构应依据表 1 中关键性指标先进值水平和其他指标的内容，根据专家组确定的权重进行评分，评价总分 85 及以上，评定结论为“具有先进性”。

6.2 本细则由上海市中医药研究院组织制定。经“上海标准”评价委员会 年 月 日审议后公布。

表 1 评价细则表

| 目标层           | 要素层                            | 一级指标   | 分级指标   | 先进基准值/水平   | 权重    |
|---------------|--------------------------------|--|--|--|-------|
| 先进性<br>权重：60% | 关键技术<br>的先进<br>性<br>权重：<br>70% | 溶出度/<br>释放度<br>(试验方<br>法和限<br>度)<br>权重：<br>20% | 检查项目设定 (A. 2. 2)<br><br>权重：25%                         | 明确应建立与制剂相适应的溶出度或释放度试验方法。我国标准部分窄治疗指数药物 (NTIDs) 品种无此项目检测要求。<br><br>参照：<br>1. 美国药典 (USP) 对溶出度/释放度有检测要求<br>2. 中国药典 (CP) 中部分 NTIDs 品种无溶出度检测要求 | 0.021 |
|               |                                |  | 试验方法 — 一般制剂<br>取样时间点 (A. 3. 2. 4. 3)<br><br>权重：25%     | 明确对于在约 30~45min 内才逐渐达到 85% 以上的药物，通常需要足够多的时间点来表征溶出行为的要求。<br><br>参照：<br>1. USP：两点法；<br>2. 日本橙皮书：两点法；<br>3. CP2020 年版：单点法                   | 0.021 |
|               |                                |  | 试验方法 — 缓控释制<br>剂取样时间点<br>(A. 3. 2. 4. 4)<br><br>权重：25% | 明确对于缓控释制剂通常至少选择三个时间点来确定体外释放曲线，并要求药物累积释放量不少于 80%。<br><br>参照：<br>ICH Q6A/USP：对于缓控释制剂，应采用多点取样<br>CP2020 年版：2 种溶出介质单个时间点                     | 0.021 |

|  |  |  |   |        |
|--|--|--|---|--------|
|  |  | <p>限度 (4.4.3.2、A.7.4)</p> <p>权重: 25%</p>       | <p>明确基于药代动力学模型分析, 制定 NTIDs 溶出度/释放度合理限度, 必要时应设置多个时间点或溶出 (释放) 度上限来控制释药行为; 不仅考虑溶出/释放限度的下限, 同时也考虑上限。</p> <p>参照:</p> <p>1. FDA PBPK 在口服药物研发、生产变更及控制中的应用: 利用建模工具建立体内相关的溶出方法及限度;</p> <p>2. ICH Q6A: 对溶出度上限未规定。</p>   | 0.021  |
|  | <p>含量及均匀度 (试验方法和限度)</p> <p>权重: 20%</p> | <p>制定时考虑因素 (B.1.1、B.1.2.1)</p> <p>权重: 40%</p>  | <p>明确应结合 NTIDs 的特性, 提出 NTIDs 含量制定时应考虑 7 个方面的因素要求。因素包括: 药物性质、利用药代动力学模型分析 (个体内血药浓度变化情况)、稳定性数据、商业化生产控制能力 (批次间与批次内的含量差异)、测定方法的准确度、临床使用剂量、参考各国相关品种标准及相应的技术指导原则。</p> <p>参照:</p> <p>1. ICH: 三个方面因素; ICH Q6A 针对一般应考虑药物性质 (如易降解)、稳定性研究、商业化生产等 3 个方面因素。</p> <p>2. 中国药品审评中心 (CDE): 一般原则应考虑分析方法的误差、生产工艺、兼顾流通和使用过程的影响四个方面因素。</p> | 0.0336 |
|  |  | <p>限度 (4.4.5、4.5.5、B.1.2.2)</p> <p>权重: 60%</p> | <p>明确基于药代动力学模型分析, 制定 NTIDs 含量合理限度; 根据不同情况适度收紧 NTIDs 有效成分含量的控制范围; 仿制药含量限度一般应与参比制剂保持一致或收紧限度范围。</p> <p>参照:</p> <p>FDA PBPK 在口服药物研发、生产变更及控制中的应用/USP/CP:</p> <p>1. 利用建模工具建立体内相关的含量限度;</p>  | 0.0504 |

|         |  |         |   |       |
|---------|--|---------|---|-------|
|         |  |         | <p>2. 以地高辛片为例：USP：90.0%- 105.0%；CP：90.0%- 110.0 %；</p> <p>3. 以华法林钠片为例：USP：95.0%- 105.0%；CP：93.0%- 107.0%</p>  |       |
| 稳定性     | 稳定性试验数据评价<br>(4.3.2.3、4.3.2.6、<br>4.3.2.9)                               | 权重：100% | <p>明确稳定性研究对覆盖全生命周期各个环节和对稳定性试验定量数据进行统计分析的要求。</p> <p>参照：<br/>ICH Q1E 和我国 CDE 发布的《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则（修订）》：在新药的注册申报中，用统计分析方法来评价稳定性试验数据。</p>  | 0.084 |
| 质量管理体系  | 管理体系要素<br>(4.2.2.3)  | 权重：100% | <p>明确 NTIDs 品种的管理应重点关注九个要素的要求。因素包括：工艺性能和产品质量监测、纠正和预防措施、药物警戒、临床合理应用、用药安全监测、药品信息化追溯、研发阶段的（剂型剂量、药代动力学、生物等效性评价等）质量评价、变更管理和回顾。</p> <p>参照：<br/>1. ICH Q10：四个因素（工艺性能和产品质量监测、纠正和预防措施、变更管理和回顾）；<br/>2. 中国药品生产质量管理规范（GMP）：五个因素（工艺性能和产品质量监测、纠正和预防措施、变更管理和回顾、药物警戒）。</p> | 0.084 |
| 全生命周期管理 | 管理阶段（4.2.3、<br>4.2.4、4.2.5、4.2.6、<br>4.2.7）：研发过程、生<br>产过程、流通过程、临<br>床使用等 | 权重：100% | <p>明确产品的全生命周期由研发、技术转移、生产拓展至流通、临床使用、上市后持续管理等阶段，结合 GXP 管理规范，针对 NTIDs 的用药风险，要求各阶段应关注重点。</p> <p>参照：<br/>1. ICH Q10、ICH Q12：四个阶段（药品研发、技术转移、商业生产和产品终止）；关注上市后变更；</p>   | 0.084 |

|              |                 |  |                              |      |
|--------------|-----------------|--|------------------------------|------|
|              |                 |  | 2. GMP：生产环节；<br>3. GSP：流通环节。 |      |
|              | 拥有原始技术创新或自主知识产权 | 标准中的技术是否为起草单位自主创新，或拥有自主知识产权。                     |                              | 0.18 |
|              | 权重：<br>30%      |  |                              |      |
| 规范性<br>权重：5% | 制定程序合规性         | 标准制修订程序是否符合有关法律法规和规章等的规定，包括立项、征求意见、审查、发布等。       |                              | 0.05 |
|              | 技术要求公益性         | 政府类标准应突出公益性，应避免标准通过增加知识产权或设置准入条件等方式造成不公平竞争和贸易壁垒。 |                              |      |
|              | 结构完整性           | 根据 GB/T 1.1 的规定，标准文件的必备要素是否齐备并符合相关要求。            |                              |      |
|              | 逻辑层次合理性         | 标准内容逻辑关系和层次结构是否合理，如内容前后交叉、重复，指标互相重叠等。            |                              |      |
|              | 条款表述规范、清晰度      | 标准语言表述是否符合 GB/T 1.1 的规定，是否存在歧义，容易理解。             |                              |      |

|                  |                           |   |      |
|------------------|---------------------------|---|------|
| 适用性<br>权重：5%     | 标准内容合理性                   | 标准中的内容或指标设计是否符合实际需求和现状，是否满足标准制定的目标导向、问题导向、需求导向，指标是否安全、有效，必要时提供试验数据、测试报告等有效证明材料。 | 0.05 |
|                  | 标准实施可行性                   | 标准中的指标是否便于测量、数据收集工作是否便捷、流程是否规定合理，标准内容是否有可操作性。                                   |      |
| 协调性<br>权重：0%     | 与社会环境的协调性                 | 标准是否符合国家、本行业及相关行业、所属地方有关政策文件要求，是否紧扣本行业及相关行业发展需求、符合本产业和相关产业发展战略，是否符合相关伦理道德。      | 0    |
|                  | 与其他标准之间的协调性               | 标准是否符合强制性国家标准的规定，是否符合卫生标准的规定，是否与相关推荐性国家标准和行业标准、地方标准以及系列标准之间协调一致。                |      |
| 标准应用情况<br>权重：10% | 医疗卫生机构、检验检测机构、生产经营企业的应用情况 | 与标准有关的医疗卫生机构、检验检测机构、生产经营企业实际使用标准的情况   | 0.1  |
|                  | 企业人员对标准的掌握情况              | 与标准执行有关的企业人员对标准掌握的程度。（适用企业标准）   |      |



|                         |                               |  |      |
|-------------------------|-------------------------------|--|------|
|                         | 标准转化情况                        | 团体、企业标准全文或者部分内容是否被转化为国家标准、行业标准、地方标准或国际标准，或者地方标准全文或者部分内容被转化为国际标准、国家标准或行业标准。 |      |
|                         | 标准被引用情况                       | 标准是否被法律法规及规章、国家、行业或地方政策文件、其他标准、科技文献引用。                                     |      |
| 标准实施经济效益情况<br><br>权重：5% | 医疗卫生机构、检验检测机构、生产经营企业的收益变化情况   | 与标准有关的医疗卫生机构、检验检测机构、生产经营企业应用标准后，在标准对应的产品或服务上产生的收益是否发生良性变化。                 | 0.05 |
|                         | 医疗卫生机构、检验检测机构、生产经营企业的品牌建设变化情况 | 与标准有关的医疗卫生机构、检验检测机构、生产经营企业应用标准后，其品牌建设情况与应用标准前进行比较，是否发生良性变化。                |      |

|   |        |   |      |
|---|--------|---|------|
| 标准实施社会效益情况<br><br>权重：5%                   | 促进行业规范 | 评价标准实施是否对规范行业产生促进作用。                              | 0.05 |
|   | 促进资源节约 | 评价标准实施是否对节约资源产生促进作用。                              |      |
|   | 促进科技进步 | 评价标准实施是否对科技进步产生促进作用。                              |      |
|   | 促进人群健康 | 评价标准实施是否有助于提高人群的健康保健意识，提供相关健康保健知识、方法、措施，总体促进人群健康。 |      |
|   | 促进文化传播 | 评价标准实施是否对文化传播产生促进作用。                              |      |
| 对医疗质量的良性影响<br>(包括对大健康领域的贡献)<br><br>权重：10% |        |   | 0.1  |