

• 药事管理 •

FDA 口服植物药具体产品指南对中药质量相似性/一致性评价的启发思考

孙 昱¹, 徐 敢^{2*}, 文海若^{3*}

1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022

2. 北京中医药大学, 北京 102248

3. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

摘 要: FDA 复杂仿制药的研究思路有可能为中药质量相似性/一致性评价提供参考。通过 FDA 首个口服植物药 crofelemer 的说明书了解其研究基础, 结合 crofelemer 的等效性评价具体产品指南对中药质量一致性评价情况进行分析, 跟进当前中药质量一致性评价的技术进展, 旨在为中药质量相似性/一致性评价提供研究思路。提高中药质量批间一致性, 应加强中药的基础研究, 探索具有可行性的中药质量相似性/一致性技术评价方法, 建议评价理化性质的相似性/一致性, 评价生物活性(毒性)测定的相似性/一致性, 并视情况对具有临床终点的生物等效性进行评价。

关键词: 复杂仿制药; 中药质量相似性/一致性; 批间一致性; 生物等效性

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)06-1851-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.06.035

Enlightenment of product-specific guidance of oral botanical drug on quality similarity/consistency evaluation of traditional Chinese medicine in FDA

SUN Yu¹, XU Gan², WEN Hai-ruo³

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102248, China

3. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

Abstract: The research idea of complex generic drugs in FDA may provide reference for the quality similarity/consistency evaluation of traditional Chinese medicine (TCM). Through the labeling of the first oral botanical drug crofelemer issued by FDA, the research basis of crofelemer was understood. Combined with the product-specific guidance for equivalence evaluation of crofelemer, the quality consistency evaluation of TCM was analyzed. The current technical progress of quality consistency evaluation of TCM was followed up, aiming to provide research ideas for the quality similarity/consistency evaluation of TCM. In order to improve the batch-to-batch quality consistency of TCM, it is necessary to strengthen the basic research of TCM and explore the feasible evaluation methods of TCM quality similarity/consistency. It is recommended to evaluate similarity/consistency in physicochemical properties, evaluate similarity/consistency in bioactivity (toxicity) measurements, and evaluate bioequivalence with clinical endpoints as appropriate.

Key words: complex generic drug; quality similarity/consistency of TCM; batch-to-batch consistency; bioequivalence

美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 复杂仿制药的研究思路有可能为中药质量相似性/一致性评价提供参考。FDA 定

义的复杂仿制药包含天然来源的复杂活性成分, 如来源于猪肠的依诺肝素钠注射液, 或口服植物药 crofelemer 等^[1]。从 FDA 复杂仿制药的研究现状来

收稿日期: 2020-12-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81503347); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目 (2021-JYB-XJSJ037)

作者简介: 孙 昱, 女, 博士, 研究方向为药品政策与技术评价研究。E-mail: sunyu_amber@126.com

*通信作者: 徐 敢, 副教授, 从事药事监管科学和药物经济学研究。E-mail: xgag@163.com

文海若, 女, 博士, 研究员, 研究方向为药理毒理。Tel: (010)67876252 E-mail: hairuowen@163.com

看, 中药质量相似性/一致性评价所涉及的药物等效性及生物等效性评价目前尚存在一定难度^[2-4]。本文通过 FDA 首个口服植物药 crofelemer 的说明书了解其研究基础, 结合 crofelemer 的等效性评价具体产品指南对中药质量一致性评价情况进行分析, 跟进当前中药质量一致性评价的技术进展, 旨在为中药质量相似性/一致性评价提供研究思路。

1 crofelemer 说明书相关内容

FDA 首个口服植物药 crofelemer (商品名 Mytesi) 于 2012 年获批^[5]。crofelemer 缓释片是一种抗腹泻药, 适用于接受抗逆转录病毒疗法的人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征 (human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome, HIV/AIDS) 成年患者的非感染性腹泻症状缓解, 药品规格为 125 mg/片, 给药剂量为 1 片/次, 2 次/d。其剂型为延迟释放片剂, 为肠溶药物。根据 2020 年 11 月最新修订的 crofelemer 说明书对其化学成分表征、临床药理学、临床研究进行介绍^[6]。

1.1 化学成分表征

crofelemer 是从 *Croton lechleri* Müll. Arg. 的红色乳胶中提取的一种植物药。crofelemer 是一种低聚原花青素混合物, 主要由 (+)-儿茶素、(-)-表儿茶素、(+)-没食子酰儿茶素和 (-)-表没食子儿茶素的单体单元组成, 以随机顺序连接。通过间苯三酚的降解测定, 低聚物的平均聚合度为 5~7.5。辅料 (不含包衣辅料) 为胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁和微晶纤维素。

1.2 临床药理学

1.2.1 作用机制 crofelemer 既是环状单磷酸腺苷刺激的囊性纤维化跨膜电导调节剂 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 氯离子 (Cl⁻) 通道的抑制剂, 也是肠上皮细胞腔膜上钙激活的 Cl⁻ 通道 (calcium-activated Cl⁻ channel, CaCC) 的抑制剂。CFTR Cl⁻ 通道和 CaCC 调节肠上皮细胞的 Cl⁻ 和液体分泌。crofelemer 的作用是阻断腹泻中 Cl⁻ 的分泌并伴随大量水分流失, 使 Cl⁻ 和水在胃肠道中的流动正常化。

1.2.2 药效学 与 crofelemer 的作用机制 (即抑制胃肠腔中的 CFTR 和 CaCC) 一致, 数据表明, 与安慰剂 ($n=24$) 相比, 连续 4 d 每日 4 次服用 500 mg crofelemer (每日推荐剂量的 8 倍) 的患者 ($n=25$), 粪便中的氯化物浓度下降; 接受 crofelemer 治

疗的非裔美国患者 ($n=3$) 相对于安慰剂 ($n=5$), 和接受 crofelemer 治疗的不是非裔的美国患者 ($n=22$) 相对于安慰剂 ($n=19$), 粪便氯浓度均有所下降。

心脏电生理学: 在最大推荐剂量的 10 倍剂量下, crofelemer 不会将校正后的 QT 间隔 (corrected QT interval, QTc) 延长至任何临床相关程度。其中 QT 间隔指心电图上 q 波到 t 波之间的时间。

1.2.3 药动学

(1) 吸收: 健康成人和 HIV 阳性患者口服给药后 crofelemer 的吸收极低, 血浆中 crofelemer 的浓度低于定量水平 (50 ng/mL)。因此, 无法估计曲线下面积 (area under curve, AUC)、峰浓度 (peak concentration, C_{max}) 和半衰期等标准药动学参数。

食物的作用: 在健康受试者中, 高脂膳食中服用 crofelemer 与 crofelemer 全身暴露量的增加无关。在临床试验中, 在早、晚饭前 0.5 h 服用单剂量 500 mg 的 crofelemer (推荐剂量的 4 倍)。

(2) 药物相互作用研究: 体外研究表明, crofelemer 具有抑制多药耐药相关蛋白 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) 和有机阴离子转运多肽 1A2 (organic anion-transporting polypeptide 1A2, OATP1A2), 但对肠道中预期浓度的 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 没有抑制作用。由于对 crofelemer 的吸收极小, 所以 crofelemer 不太可能对细胞色素 P450 同工酶 1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6 和 2E1 有系统抑制作用。

奈非那韦、齐多夫定、拉米夫定: 一项在健康受试者中进行的交叉研究结果显示, 5 d 每日 4 次服用 500 mg crofelemer (每日推荐剂量的 8 倍) 对单剂量给药时齐多夫定和奈非那韦的暴露没有影响。在同一项研究中, 拉米夫定的暴露量也降低了 20%, 但不被认为具有显著的临床意义。

咪达唑仑: 体外研究表明, crofelemer 具有在肠道预期浓度中抑制细胞色素 P450 3A4 (cytochrome P450 3A4, CYP3A4) 酶的潜能。在健康受试者中, 连续 6 d 每日口服 2 次 500 mg crofelemer (推荐剂量的 4 倍) 后, 评估了 crofelemer 对单次口服 2 mg 咪达唑仑 (一种敏感的 CYP3A4 底物) 药动学的影响。与单独服用咪达唑仑相比, 咪达唑仑及其活性代谢物羟基咪达唑仑在与 crofelemer 并用后未见平均 C_{max} 和 AUC 的显著变化。

1.3 临床研究

在一项随机、双盲、安慰剂对照（1 个月）和无安慰剂（5 个月）的多中心研究中评估了 crofelemer 的疗效。该研究招募了 374 名 HIV 阳性患者，接受稳定的抗逆转录病毒治疗，腹泻病史为 1 个月或更长时间。

该研究具有 2 个阶段的自适应设计。在这 2 个阶段中，患者均接受安慰剂治疗 10 d（筛查期），然后随机分配至头孢洛美或安慰剂治疗 31 d（双盲期）。在筛选期间的最后 7 d 中，至少有 5 d 每天出现 1 次或更多水样排便的患者被随机分配到双盲期。每个阶段分别招募患者；根据对第 1 阶段数据的中期分析，选择第 2 阶段的剂量。在第 1 阶段，将患者按 1:1:1:1 的比例随机分配到 3 种 crofelemer 剂量方案（125 mg，2 次/d，或 2 种较高剂量方案之一）或安慰剂中。在第 2 阶段，患者按 1:1 的比例随机分配到 crofelemer 125 mg，2 次/d 或安慰剂。

每个研究阶段还有 1 个为期 5 个月的无安慰剂时期，随后是双盲时期。用 crofelemer 治疗的患者在无安慰剂期间继续服用相同剂量的药物。在第 1 阶段，接受安慰剂的患者在无安慰剂时期被重新随机分配为 3 种 crofelemer 剂量方案之一（125 mg，2 次/d，或 2 种较高剂量方案之一）中的 1 种。在第 2 阶段，接受安慰剂的患者在无安慰剂期间接受 crofelemer 125 mg，2 次/d 的治疗。

主要疗效终点是有临床反应的患者比例，即在安慰剂对照阶段的 4 周中至少有 2 周，每周少于或等于 2 次水样肠蠕动。那些同时服用抗腹泻药或阿片类药物的患者被视为临床无反应者。

与安慰剂组相比，crofelemer 125 mg，2 次/d 组患者出现临床反应的比例明显更高（18% vs 8%，单侧 $P < 0.01$ ）。在随机临床研究中，对腹泻持续时间、每日水样排便基线次数、蛋白酶抑制剂的使用、CD4 细胞计数和年龄亚组的检查没有发现这些亚组间 crofelemer 治疗效果的一致性方面存在差异。

2 crofelemer 的具体产品指南^[7]

FDA 的具体产品指南一般是指仿制药的生物等效性指南，crofelemer 被认为是复杂仿制药。指南包括 3 部分内容：关于植物原料的鉴别和质量评估建议；证明植物原料相同性的建议；证明生物等效性的建议（研究类型为临床终点生物等效性研究）。详细介绍这 3 方面的内容，并结合 crofelemer 说明

书中所体现的研究基础进行分析。

2.1 植物原料的鉴别和质量评估建议

crofelemer 的植物原料应从 *C. lechleri* 的红色乳胶中采集。应基于宏观/微观和/或遗传物质分析等技术正确识别和鉴定植物物种。应从具有确定生态地理区域的成熟树中收集作为植物原料的粗乳胶。实施和执行已建立的良好农业和采集规范程序将最大程度地减少植物原料的差异，并确保 crofelemer 的批间一致性。应检测植物原料的 crofelemer 含量、总酚类和塔斯品碱含量，并检测重金属和农药残留。

2.2 证明原料药相同性的建议

通过体现试验原料药和参比制剂原料药之间的等效性，可以建立原料药的相同性。建议至少应对 3 批样品和参比制剂进行特性分析，以评估制备过程中原料药的相同性和耐用性。以下 3 个标准可用于证明原料药的相同性。

2.2.1 crofelemer 理化性质的等效性 应进行以下理化表征以证明原料药的相同性：相对分子质量分布；crofelemer 的总体结构特性，包括但不限于圆二色谱、元素分析、傅里叶变换红外光谱、紫外光谱、超高效液相色谱、核磁共振波谱、X 射线衍射、液相色谱-质谱法。

寡聚物中单体结构单元的组成、儿茶素/表儿茶素与没食子儿茶素/表没食子儿茶素的平均单体比、平均聚合度，以及低聚物在消化（解聚）后的转化率（对于一般的头孢乐美素）应相当于参比制剂中的原料药。考虑到 crofelemer 的复杂性，应对上述每种分析方法进行正交分析，以全面表征和证明 crofelemer 仿制药与参比制剂之间的相同性。

根据 crofelemer 说明书信息可知，本品的化学成分表征较为全面，明确了低聚原花青素的 4 个单体单元，并测定出了低聚物的平均聚合度。本品化学成分方面的研究基础可以支持运用各种分析手段，证明 crofelemer 仿制药与参比制剂之间的相同性。这部分研究对仪器的要求，以及数据分析能力的要求较高。

2.2.2 crofelemer 成分和其他伴随成分的化学指纹图谱的等效性 具有不同分离/检测原理的单一或多种分析方法可用于生成 crofelemer 及其伴随成分的完整化学指纹图谱。对于完整的化学指纹图谱中显示的所有化学成分，crofelemer 仿制药与参比制剂之间应在质量和数量上可比。

化学指纹图谱的等效性也是基于 crofelemer 化学成分表征较为全面的前提下进行的研究。我国学界在中药的指纹图谱方面具有一定的研究基础, 主要研究热点为指纹-功效关系研究。

2.2.3 生物测定结果的等效性 生物测定可以用作等效性的确认检测, 并可以提供 crofelemer 相同性的补充确认。FDA 建议申请人开发并验证一种基于细胞的测定法, 该测定法可反映出 crofelemer 的作用机制, 以证明其具有同等的生物活性。

根据 crofelemer 说明书信息可知, 本品对临床药理学方面进行了较为全面的研究, 如阐明了本品的作用机制 (即抑制胃肠腔中的 CFTR 和 CaCC), 并对药效学、药动学进行了研究。在此研究基础上, 具备开发基于细胞的生物测定方法的可能性, 以证明生物等效性。我国学界对中药的生物活性 (毒性) 测定具有一定的研究基础。

2.3 证明临床终点生物等效性的建议

研究类型: 具有临床终点的生物等效性研究; 试验设计: 随机、双盲、平行、对照; 药物剂量为 125 mg; 受试对象: 接受抗逆转录病毒治疗并伴有分泌性腹泻的 HIV 阳性男性和女性, 年龄 18~60 岁。

生物等效性基于 (95% 置信区间, 95% confidence interval, 95% CI): 临床终点。

溶出度测试方法和采样时间^[8]: 美国药典仪器 II (Paddle), 体积流量为 75 r/min, 酸阶段: 0.1 mol/L HCl (750 mL), 2 h; 缓冲液阶段: pH 6.8 的磷酸钠缓冲液 (1000 mL), 5、10、20、30、45 min。

受试者随机口服试验样品 crofelemer 125 mg 缓释片、参比制剂 crofelemer 125 mg 缓释片或安慰剂, 2 次/d, 持续 4 周。主要终点是有临床反应的受试者比例, 临床反应定义为在研究的 4 周中至少有 2 周每周有 ≤2 次水样排便。在收集主要终点数据的 4 周之前, 该研究应包括 3 d 的磨合期。

另外, 具有临床终点的生物等效性研究建议中, 包括纳入和排除标准; 受试者水平分析数据集, 每个受试者 1 个记录 (如适用); 基本数据结构数据集, 记录每个受试者、每个分析时间点 (如适用) 等。其中, 受试者水平分析数据集记录的与临床疗效相关的信息包括腹泻持续时间、每日水样排便基线次数、抗逆转录病毒治疗方案、每周水样排便次数、4 周中至少有 2 周每周水样排便次数 ≤2 次 (是/否)、依从率 (%)、受试者连续超过预定天数未达到预定剂量 (是/否)、不良事件报告 (是/否)、伴随

用药 (是/否)。

根据 crofelemer 说明书信息可知, 本品的临床研究中, 主要疗效终点与具有临床终点的生物等效性研究中的主要终点一致。具有临床终点的生物等效性研究中的受试者水平分析数据集所记录的临床疗效相关信息, 与临床研究中的信息有相同之处。

3 中药质量相似性/一致性评价的思考

上述以 crofelemer 的理化性质等效性、生物测定结果等效性, 以及具有临床终点的生物等效性评价为例, 体现了目前植物药质量一致性的技术评价水平。以下对中药的质量一致性评价研究进展进行梳理。

3.1 中药质量一致性评价的方法

文献综述了基于化学指纹结合化学计量学方法的中药质量评估, 分析方法包括色谱法、振动光谱法、核磁共振光谱法和质谱^[9]。具体分析方法:

(1) 化学指纹技术, 包括色谱、光谱技术 (振动光谱法、原子光谱、核磁共振波谱)、质谱联用技术; (2) 化学计量学方法, 包括数据预处理、数据展开和多路分解、数据融合策略、异常样本检测、无监督探索性学习、监督学习 (分类分析、回归分析)。

另有文献提出了中药化学评价的基本原理、技术特点和应用实例, 以及将生物学评价方法与化学评价结合用于中药质量一致性评价^[10]。具体评价方法: (1) 化学一致性评价方法, 包括色谱评价技术 (单组分含量测定、多种成分含量测定、化学指纹图谱、单个标记物对多种成分进行定量分析)、光谱评价技术 (近红外光谱、拉曼光谱、激光诱导击穿光谱、同步辐射 X 射线计算机断层扫描); (2) 生物一致性评价方法, 包括生物测定、生物反应谱、生物基因表达谱等; (3) 化学-生物整体评价, 包括化学指纹图谱-生物效应图、有效等效、代谢组学。

3.2 中药质量一致性评价的应用实例

近年, 关于中药质量的一致性评价相关研究主要集中在一方面用定量指纹图谱较全面和准确地对化学成分进行表征; 另一方面结合生物活性检测分析指纹-功效关系, 评估化学特征成分与生物活性之间的关系。综合运用以上分析方法, 从化学一致性和生物一致性 2 个方面, 有可能从整体上对中药质量的一致性进行评价。中药质量一致性评价的应用实例见表 1。

3.3 中药质量相似性/一致性评价的可能适用情形

中药质量相似性/一致性评价的可能适用情形

表 1 中药质量一致性评价的应用实例

Table 1 Application examples of quality consistency evaluation of traditional Chinese medicine

序号	评价对象	指纹图谱定性/定量分析方法	指纹-功效关系研究	文献
1	苦参生物碱	毛细管电泳指纹图谱与线性定量分析法相结合	使用偏最小二乘回归模型建立体外模型，预测苦参生物碱的抗氧化活性	11
2	苦碟子注射液	基于多维色谱指纹图谱并进行多变量统计分析		12
3	珍菊降压片	使用系统的定量指纹图谱方法在定性和定量方面分析指纹的相似性	通过偏最小二乘模型研究了指纹与抗氧化活性之间的指纹功效关系	13
4	复方甘草片标准制剂	定量高效液相色谱指纹图谱		14
5	生脉饮	建立了高效液相色谱指纹图谱，以及相似性分析、主成分分析和层次聚类分析方法	通过中性红方法，CCK-8 测定法和酶联免疫吸附测定检测免疫调节活性；使用灰色关联分析、偏最小二乘回归分析和人工神经网络分析阐明指纹-功效关系	15
6	黄芩配方颗粒和传统汤剂	通过高效液相色谱法-光电二极管阵列检测器和四极杆飞行时间质谱结合而开发化学指纹图谱	进行了特征选择策略，集成了线性和非线性相关性分析，以评估化学特征与生物学活性之间的相关性；通过生物活性标记指导的层次聚类分析，K-均值聚类方法和生物等效性评估，确定了分配颗粒和传统汤剂之间的质量一致性	16
7	甜梦口服液	通过高效液相色谱法-二极管阵列检测器（HPLC-DAD）和超高效液相色谱-串联质谱进行非目标指纹分析。通过相似性分析和层次聚类分析初步确定了成分；基于 HPLC-DAD 和高效液相色谱-质谱的目标定量方法对化学成分进行多组分定量	建立总抗氧化剂容量模型；研究指纹-功效关系，将正交信号校正-偏最小二乘模型用于根据色谱图预测甜梦口服液的总抗氧化剂容量	17

包括（不限于）：（1）中药同名同方药的技术评价；（2）中药改良型新药的技术评价（如适用）；（3）古代经典名方中药复方制剂研究过程中，评价古代制备方法与现代大生产工艺所得样品的相似性/一致性^[18]；（4）生产过程中，通过对中药制剂或中间体进行质量相似性/一致性评价，识别可能影响中药质量的关键生产环节^[19]；（5）其他有可能需进行质量相似性/一致性评价的情形，如工艺变更、生产场地变更、技术转让等。

中药质量相似性/一致性评价对于中药制剂（特别是中药复方制剂）而言有一定难度，可优先考虑应用于技术可及且需重点关注的情形，包括但不限于：（1）中药制剂的化学成分表征较为充分的情形，如天然来源的单一成分药物、提取物或天然药物；（2）中药制剂属于高风险制剂类型，可能涉及高风险给药途径、高风险剂型、高风险适应症、含大毒

药材的制剂等；（3）不良反应较为严重的中药制剂；（4）药物强度较高的中药制剂，即具有较强活性和/或毒性的中药制剂。

4 结语

《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》^[20]指出，“加强生产全过程的质量控制”“持续修订完善包括中药材、中药饮片、中间产品和制剂等在内的完整的内控质量标准体系，保持药品批间质量稳定可控”。保持药品批间质量稳定可控，即可理解为保持药品质量的批间一致性。为了更好地保持药品质量的批间一致性，建议建立适当的中药质量相似性/一致性评价方法。

由于 crofelemer 属于从单一植物提取的、活性成分明确、机制研究较为充分的提取物，该药物研究基础较好，故 FDA 要求证明 crofelemer 理化性质、生物活性测定结果的等效性，以及具有临床终

点的生物等效性。对于我国中药而言,特别是复方制剂成分复杂,基础研究较为薄弱,需结合实际对中药质量的相似性/一致性进行研究。

中药由于其天然来源的属性,如植物可能由于生长环境、地理位置、采收时间、药用部位等的不同,导致中药原料自身存在化学成分的异质性。因此,中药质量的相似性/一致性评价显得尤为重要。不仅需考虑中药制剂中化学组分的变化情况,更需关注临床相关的生物活性情况。技术难点包括:(1)对化学成分进行较为全面的表征;(2)明确临床相关的功效/毒性成分;(3)建立临床相关的生物活性/毒性检测方法。提高中药质量批间一致性,应加强中药的基础研究,探索具有可行性的中药质量相似性/一致性技术评价方法,建议评价理化性质的相似性/一致性,研究内容包括化学成分的表征和量化,如指纹图谱定性/定量分析等;评价生物活性(毒性)测定的相似性/一致性,研究内容包括临床相关的生物活性测定,如指纹-功效关系研究等;视情况对具有临床终点的生物等效性进行评价。

本文围绕《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》,对中药质量相似性/一致性评价的重要性和可行性进行了初步思考,尚需更多的学者和业界专家关注并参与研究此项工作。本文仅代表作者个人学术观点,作为研究素材供交流探讨,不足之处敬请同仁指正。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Food and Drug Administration (FDA). Upcoming product-specific guidances for complex generic drug product development [EB/OL]. (2020-06-03) [2020-12-13]. <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/upcoming-product-specific-guidances-complex-generic-drug-product-development>.
- [2] United States Government Accountability Office (GAO). Generic drugs: FDA should make public its plans to issue and revise guidance on nonbiological complex drugs [EB/OL]. (2018-01-16) [2020-12-13]. <https://www.gao.gov/assets/690/689047.pdf>.
- [3] Food and Drug Administration (FDA). Generic Drug User Fee Amendments (GDUFA) science and research priority initiatives for fiscal year 2020 [EB/OL]. (2019-05-01) [2020-12-13]. <https://www.fda.gov/media/132370/download>.
- [4] Food and Drug Administration (FDA). 2019 Office of generic drugs annual report [EB/OL]. (2020-02-19) [2020-12-13]. <https://www.fda.gov/media/135329/download>.
- [5] Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-approved drugs [EB/OL]. (2012-12-31) [2020-12-13]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.
- [6] Food and Drug Administration (FDA). MYTESI® (crofelemer) delayed - release tablets, for oral use initial U. S. approval: 2012 [EB/OL]. (2020-11-01) [2020-12-13]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202292s0071bl.pdf.
- [7] Food and Drug Administration (FDA). Draft guidance on crofelemer [EB/OL]. (2020-11-01) [2020-12-13]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_202292.pdf.
- [8] Food and Drug Administration (FDA). Dissolution methods [EB/OL]. (2016-06-02) [2020-12-13]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults.cfm.
- [9] Li Y, Shen Y, Yao C L, *et al.* Quality assessment of herbal medicines based on chemical fingerprints combined with chemometrics approach: A review [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 185: 113215.
- [10] Wei X C, Cao B, Luo C H, *et al.* Recent advances of novel technologies for quality consistency assessment of natural herbal medicines and preparations [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 56.
- [11] Hou Z F, Sun G X, Guo Y, *et al.* Capillary electrophoresis fingerprints combined with linear quantitative profiling method to monitor the quality consistency and predict the antioxidant activity of alkaloids of *Sophora flavescens* [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1133: 121827.
- [12] Wang H, Chen M L, Li J, *et al.* Quality consistency evaluation of Kudiezi Injection based on multivariate statistical analysis of the multidimensional chromatographic fingerprint [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 177: 112868.
- [13] Dai T T, Yang F L, Liu J D, *et al.* Evaluation of the quality consistency of Zhenju Jiangya Tablets by systematic quantified fingerprint method in combination with antioxidant activity and three compounds analyses [J]. *Microchem J*, 2019, 150: 104175.
- [14] 闫慧, 孙国祥, 迟晗笑, 等. 基于标准制剂控制模式和定量指纹图谱评价复方甘草片的质量一致性 [J]. 色谱, 2019, 37(11): 1200-1208.
- [15] Zheng Y R, Fan C L, Liu M H, *et al.* Overall quality control of the chemical and bioactive consistency of ShengMai Formula [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 189: 113411.
- [16] Liang D, Yin Y H, Miao L Y, *et al.* Integrating chemical similarity and bioequivalence: A pilot study on quality consistency evaluation of dispensing granule and

- traditional decoction of *Scutellariae Radix* by a totality-of-the-evidence approach [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 169: 1-10.
- [17] Liu X Y, Zhang H, Su M, *et al.* Comprehensive quality evaluation strategy based on non-targeted, targeted and bioactive analyses for traditional Chinese medicine: Tianmeng oral liquid as a case study [J]. *J Chromatogr A*, 2020, 1620: 460988.
- [18] 徐男, 孙蓉, 黄欣, 等. 基于“效-毒”相关的经典名方复方制剂质量及制药过程一致性评价的研究思路探讨[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(20): 2118-2125.
- [19] Pan J J, He S Y, Shao J Y, *et al.* Critical pharmaceutical process identification considering chemical composition, biological activity, and batch-to-batch consistency: A case study of notoginseng total saponins [J]. *Chin Herb Med*, 2020, 12(1): 29-35.
- [20] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见 (国药监药注[2020]27 号) [EB/OL]. (2020-12-25) [2020-12-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20201225163906151.html>.
- [责任编辑 崔艳丽]