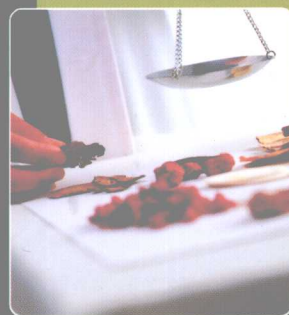
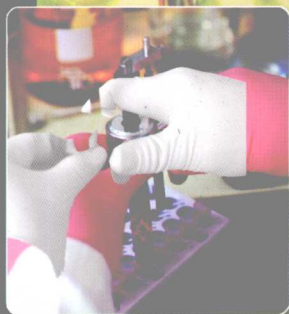


新药研究思路与方法

主编 邓世明 林 强



新药研究思路与方法

主 编 邓世明 林 强

副主编 詹 立 张国刚
叶河江 杨先会

编 委 宋延平 卢来春 戴好富 张英霞
朱 伟 胡文婷 张 辉 代 斌

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

新药研究思路与方法/邓世明等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2008.10

ISBN 978-7-117-10580-4

I. 新… II. 邓… III. 新药—开发 IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 136221 号

新药研究思路与方法

主 编: 邓世明 林 强

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 17

字 数: 403 千字

版 次: 2008 年 10 月第 1 版 2008 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10580-4/R·10581

定 价: 38.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前 言

2007年10月施行的新《药品注册管理办法》，较以往注册管理办法有较大的改变和修订，更注重新药研究过程中的真实性、科学性，更尊重新药研究中自身的规律性。

新药研究是一个复杂的系统工程，涉及药学、医学、政策法规的方方面面，同时又是一个不断研究探索、创新进步的过程，更是关系到社会每一个人用药安全有效的严肃的社会问题。

目前，完整介绍新药研究全过程方面的书籍还相对匮乏，大多仅涉及新药研究过程中的某一部分内容，如药学研究、药效研究、毒理研究、临床研究等。同时，由于新药研究政策法规性强，依据以前政策法规编写的内容显然已不适应新的政策法规要求，因此迫切需要一本既反映最新政策法规要求又包含新药研究思路与方法方面的书籍。本书正是在此背景下产生。

本书内容依据新的《药品注册管理办法》中关于新药注册申请技术资料分类，分为概述、药学、药理、临床和综述五个部分。概述内容包含了新药研究中的一些共性问题，譬如新药研究技术法规、新药申报与审批的程序、新药研发中的知识产权保护等；药学部分主要是新药研究中的工艺、质量标准和稳定性研究；药理部分包括了主要药理学、毒理及药代动力学研究内容；临床部分内容主要是新药临床方案设计和临床试验报告等。以上几个方面内容构成了新药研究的一个相对完整的系统，同时也是我国对新药申报技术资料的要求，反映出我国目前对新药安全性、有效性和可控性的要求和评价规范。

本书编者均为新药研究的一线工作者，有着丰富的实践经验，更难得和宝贵的是其中绝大部分作者都有直接在国家食品药品监督管理局药品审评中心从事新药审评的工作经历，审评了数百个申报品种，对新药研究中的政策法规、技术要求有准确的把握和理解，保证了本书的新颖性、实用性和相对权威性。

本书出版得到了人民卫生出版社的大力支持和指导，同时也得到了国家“十一五”科技支撑计划（编号2007BAI27B00）和海南大学以及海南大学热带生物资源教育部重点实验室的大力支持，与四川大学、沈阳药科大学、成都中医药大学、第三军医大学、陕西省中医药研究院、中国热带农业科学院、海南省药检所、石河子大学等编者的密切配合与支持也是分不开的，在此一并致谢。

本书适用于高等医药院校、科研院所相关专业大学本科高年级学生、研究生及广大医药工作者使用。限于编者水平和时间比较仓促，书中难免存在不足甚至错误之处，恳请读者见谅并指正。

邓世明

2008年8月于海口

目 录

第一篇 总论 //1

第一章 概述	2
第一节 新药的概念	2
第二节 国内外新药发展概况和趋势	3
一、国外新药研究的现状和趋势	3
二、国内新药研究的现状和趋势	4
第三节 新药研究中相关法规及注册分类	5
一、新药研究中相关法规	5
二、新药注册分类	6
三、新药注册的相关技术资料	8
第四节 新药申报与审批的程序	8
第五节 新药研发中的知识产权保护	10
一、中药知识产权保护特点	11
二、化学药知识产权保护特点	12
三、生物制品知识产权保护特点	13

第二篇 药学研究思路与方法 //15

第二章 新药的工艺研究	16
第一节 中药天然药物制剂工艺研究	16
一、提取、纯化工艺研究	16
二、浓缩、干燥工艺研究	18
三、制剂成型性研究	19
四、中试研究	21
五、直接接触药品的包装材料选择	21
第二节 化学原料药工艺研究	21
一、工艺选择	21
二、起始原料和试剂的要求	22
三、工艺数据报告	23
四、中间体质量控制	23
五、工艺优化与中试	23
六、杂质分析控制	24
七、原料药结构确证	24
八、工艺综合分析	25

第三节	化学制剂工艺研究	25
一、	剂型的选择	25
二、	处方研究	26
三、	制剂工艺研究	28
四、	药品包装材料(容器)的选择	29
第四节	生物制品工艺研究	29
一、	基本要求	30
二、	生产用原材料研究	31
三、	原液生产工艺研究	34
四、	制剂处方及工艺研究	35
第三章	新药的质量研究	37
第一节	新药质量标准一般格式	37
一、	中药天然药物质量标准范例	37
二、	化学药质量标准范例	39
三、	生物制品制造检定规程范例	40
第二节	新药质量标准的研究	44
一、	中药天然药物质量标准研究	44
二、	化学药物质量标准研究	49
三、	生物制品质量控制研究	53
第三节	新药质量控制分析方法验证	60
一、	需验证的检测项目	61
二、	方法验证的具体内容	63
三、	对方法验证的评价	67
第四节	中药天然药物注射剂指纹图谱	67
一、	中药天然药物注射剂特殊性	67
二、	原料指纹图谱研究的技术要求	68
三、	制剂及其中间体指纹图谱研究的技术要求	69
第四章	新药的稳定性研究	72
第一节	稳定性研究内容	72
一、	影响因素试验	72
二、	加速试验	73
三、	长期试验	74
四、	上市后的稳定性研究	74
五、	稳定性重点考察项目	74
第二节	稳定性研究的结果评价	76
一、	贮存条件的确定	76
二、	包装材料/容器的确定	76
三、	有效期的确定	77

第三篇 药理毒理研究思路与方法 //79

第五章 新药药效学研究	80
第一节 新药药效学研究技术要点	80
一、试验设计	80
二、试验方法	81
三、动物模型	81
四、观测指标	82
五、实验动物	82
六、受试药物	83
七、对照试验	83
八、给药方案	83
九、实验记录	85
十、结果分析	86
第二节 药理动物模型	87
一、动物模型基本要求	87
二、动物模型的意义	87
三、中医“证”的动物模型	88
四、动物模型的局限性	88
第六章 新药毒理学研究	90
第一节 新药急性毒性研究	90
一、急性毒性研究基本内容	91
二、数据分析及评价	91
第二节 新药长期毒性研究	92
一、长期毒性研究基本内容	93
二、数据分析及评价	97
第三节 新药特殊安全性研究	98
一、总则	99
二、刺激性试验	99
三、过敏性试验	100
四、溶血性试验	103
五、特殊安全性试验结果分析评价	103
六、中药注射剂特殊安全性评价	104
第四节 新药特殊毒性研究	105
一、遗传毒性研究	105
二、生殖毒性研究	110
三、致癌毒性研究	114
四、非临床依赖性研究	116
第五节 新药一般药理学研究	121
一、基本要求	121
二、主要研究内容	122

第六节	生物制品毒理学研究的特点	124
一、	生物活性测定	124
二、	相关动物	125
三、	免疫原性	125
四、	疫苗佐剂	126
五、	特殊毒性试验	126
六、	药(毒)代动力学试验	127
第七章	非临床药代动力学研究	129
第一节	基本要求	129
第二节	生物样品药物分析方法的建立和确证	130
一、	生物样品的药物分析方法	130
二、	生物样品药物分析方法的建立和确证	130
第三节	药代动力学研究内容	132
一、	血药浓度-时间曲线	132
二、	吸收、分布	133
三、	排泄	133
四、	血浆蛋白的结合	134
五、	生物转化	134
六、	对药物代谢酶活性的影响	134
七、	结果与评价	135
第四篇 临床研究思路与方法 //137		
第八章	新药临床研究	138
第一节	临床试验设计基本原则和要求	138
一、	基本原则	138
二、	基本要求	140
第二节	新药临床试验的分期	143
一、	I期临床试验	143
二、	II期临床试验	143
三、	III期临床试验	144
四、	IV期临床试验	145
第三节	临床药代动力学研究	145
一、	健康志愿者药代动力学研究	146
二、	目标适应证患者的药代动力学研究	148
三、	特殊人群的药代动力学研究	148
第四节	生物利用度和生物等效性研究	149
一、	生物样品分析方法的建立	150
二、	实验设计与操作	150
三、	数据处理	151
四、	结果评价	152

五、特殊制剂	153
第五节 新药临床试验报告	154
一、首篇	154
二、正文内容	154
三、附件及样表	159
四、临床试验报告提纲	161

第五篇 综述思路与方法 //167

第九章 综述资料	168
第一节 新药立题目的与依据	168
一、立题背景和目的依据	169
二、品种基本情况和特点	169
三、对申报品种创新性、可行性分析	170
第二节 主要研究结果综述资料要点	170
一、药学研究综述资料要点	171
二、药理研究综述资料要点	172
三、临床研究综述资料要点	175
四、主要研究结果总结	177
第三节 药品说明书、包装标签	181
一、说明书	181
二、包装标签	184
附录一 药品注册管理办法及附件	186
附件1 中药天然药物注册分类及申报资料要求	205
附件2 化学药品注册分类及申报资料要求	212
附件3 生物制品注册分类及申报资料要求	223
附录二 中药注册管理补充规定	237
附录三 药物非临床研究质量管理规范	241
附录四 药物临床试验质量管理规范	248

第一篇 总 论

药物是特殊的商品，其安全性、有效性关系到我们每一个人的生命健康，世界各国都非常重视药品的研究、生产的管理，并实行严格的审批制度。正因如此，新药研究并非易事，其投资巨、风险大、门槛高、周期长。新药研究过程中，除了对药物本身进行充分、深入的药学、药效、毒理和临床研究外，还涉及社会伦理道德、风险效益评估、申报审批程序等广泛的非技术层面工作，需要与众多的合作单位、管理机构、评价检测机构等进行良好的沟通、组织和协调。

新药研究与评价的本质要求是：安全、有效、稳定、可控。新药研究的所有活动都是围绕这一核心要求进行的，新药的申报、审批、技术原则、法律规范等都是为这一核心目的服务的。

新药研究具有高风险、高投资特点，同时也有高收益特点。高收益从哪儿来？主要是从市场的独占性、从知识产权保护中获利。因此，新药研究过程中，知识产权的保护非常重要，这不仅是企业之间的竞争，有时甚至成了国家间竞争的筹码，我国正在实施的国家知识产权战略就说明了这一点。

我国新药研究、申报注册主要分为两个阶段：第一阶段，临床前研究，主要包括药学部分研究和药理毒理部分研究，根据研究结果申报新药临床研究，符合规定的，发给《药物临床试验批件》；第二阶段，临床研究，获得《药物临床试验批件》后，在确定的药物临床研究基地进行临床试验研究，根据临床研究结果申报新药生产，符合规定的，发给《新药证书》，具备生产条件的，同时发给《药品批准文号》。在申报资料中，同时要求提供立题目的依据、药学、药理毒理及临床的综述资料，要求对主要研究结果进行总结、综合分析评价，强调各项研究结果间相互联系的分析与评价。

本书正是依据新药研究自身的规律和我国《药品注册管理办法》，将新药研究的思路与方法分为四篇内容，即药学研究部分、药理毒理研究部分、临床试验研究部分和综述部分。

概 述

新药 (new drug) 研究是个复杂的系统工程, 从选题立项、临床前研究、申报临床、临床研究、申报生产、获准上市、组织生产到新药推广, 涉及组织管理协调、深入规范的专业研究、申报审批程序、知识产权保护等诸多方面。本章仅对新药研究中涉及的新药概念、新药注册分类、相关法规、新药申报审批程序及新药研发中知识产权保护等内容做个简明的概述, 以便在新药研发中有所启示和关注。

第一节 新药的概念

新药是个法规性很强的概念, 不同的国家、地区和不同时期都有不同内涵。通常科学研究、日常生活等不特定意义的新药概念, 一般是指原创性的药物。我国新药概念, 依照 2007 年 10 月施行的新《药品注册管理办法》第十二条规定: “新药申请, 是指未曾在中国境内上市销售的药品的注册申请; 对已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应证的药品注册按照新药申请的程序申报。” 据此规定我国新药就是指未曾在中国境内上市销售的药品, 但不包含按照新药申请程序管理的已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应证的药品。那什么是药品呢? 我国《药品管理法》定义: “药品, 是指用于预防、治疗、诊断人的疾病, 有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质, 包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。”

我国药品注册分为中药天然药物、化学药和生物制品三类, 相应的新药也可分为中药天然药物新药、化学药新药和新生物制品三类。中药新药是指未曾在中国境内上市销售的、在我国传统医药理论指导下使用的药用物质及其制剂, 天然药物新药是指未曾在中国境内上市销售的、在现代医药理论指导下使用的天然药用物质及其制剂; 化学药新药是指未曾在中国境内上市销售的、用于人类疾病预防、治疗和诊断的化学物质及其制剂; 新生物制品是指未曾在中国境内上市销售的、应用普通的或以基因工程、细胞工程、蛋白质工程、发酵工程等生物技术获得的微生物、细胞及各种动物和人源的组织和液体等生物材料, 用于人类疾病预防、治疗和诊断的药品。

按医疗器械管理的体外诊断试剂, 包括可单独使用或与仪器、器具、设备或系统组合使用, 在疾病的预防、诊断、治疗监测、预后观察、健康状态评价以及遗传性疾病的预测过程中, 用于对人体样本 (各种体液、细胞、组织样本等) 进行体外检测的试剂、试剂盒、校准品 (物)、质控品 (物) 等, 依《体外诊断试剂注册管理办法 (试行)》执行, 但不包括国家法定用于血源筛查的体外诊断试剂、采用放射性核素标记的体外诊断

试剂。

国家鼓励研究和创制新药。《药品管理法》第四条“国家鼓励研究和创制新药，保护公民、法人和其他组织研究、开发新药的合法权益”；《药品注册管理办法》第四条“国家鼓励研究创制新药，对创制的新药、治疗疑难危重疾病的新药实行特殊审批”。

第二节 国内外新药发展概况和趋势

随着科学技术的发展与人类健康事业需求的增长，药品成为一类不断“推陈出新”的特殊商品。20世纪90年代以来，世界每年首次上市的新药约40~50个；进入21世纪以后，生物技术药物比重不断加大，成为新药家族的生力军。新药研究与开发具有高投入、高风险、高效益与周期长等特点，已成为世界各国经济与科技竞争的热点。我国的新药研究与开发经过近几十年的发展，已取得了很大成就，尤其是1985年实施《药品管理法》后，我国新药研究与开发开始走上法制化、规范化和科学化的轨道。但应该看到，我国新药研究与开发的总体水平与先进国家相比还有很大的差距，形势不容乐观，特别是我国成为世界贸易组织（World Trade Organization, WTO）成员后，知识产权保护的压力剧增，这给我国新药的研究带来了严峻的挑战，同时也带来了新的机遇。

一、国外新药研发的现状和趋势

据报道，现在全球年实现药品销售额达6000亿美元，北美地区是最大的药品市场，占药品销售额的47.8%，欧盟（28%）和日本（11%）是第二和第三大药品市场，其他地区只占13%~14%。无疑，北美、欧盟和日本是全球新药研究与开发的主力军，每年全球首次上市新药绝大部分来自上述地区。

近5年全球首次上市的250多个新药中，化学合成新药数量在减少，生物技术药物新药不断增加。随着新理论、新技术的积累和应用，通过基因重组、分子克隆、计算机辅助设计、组合化学、固相化反应、纳米技术、新型催化等技术来研究创制新药，是新药研发的发展趋势。

随着人口老龄化和疾病谱的改变，降脂类、心脑血管、抗癌和抗精神病类新药数量增长迅速。以基因工程制药产业为代表的现代生物技术产业正在迅速发展壮大，已成为全球经济新的增长点。目前，全球已上市的生物技术药物有70~80种，如人胰岛素、生长激素、干扰素、溶栓酶类（tPA）、促红细胞生成素、白介素-2和集落刺激因子类等。抗感染类药物占全球治疗性药物的10%，居第1位。艾滋病在全球的蔓延加快了对抗病毒药物的研究与开发，如新型多肽类蛋白酶抑制剂；心脑血管系统疾病为人类的头号杀手，世界各国都非常重视该类药物的研究与开发，他汀类药物是成功研发的范例，市场销售一直居高不下；癌症严重威胁人类的生命，世界卫生组织（World Health Organization, WHO）报告指出，全球因癌症死亡人数占总死亡人数的12%，其中60%的患者死于肺癌、胃癌、乳腺癌、结肠直肠癌、肝癌等；糖尿病是危害人类健康的又一重大疾病，其发病率在全世界呈上升趋势，欧美患者几乎占其总人口的6%，抗糖尿病药物在内分泌药物市场中占最大的份额，目前约有近120种治疗2型糖尿病的新

药；骨质疏松症是危害老年人健康的主要疾病之一，在老年人和绝经后妇女中发病率高，近年来上市的新药增多，主要有雌激素类、降钙素、双磷酸盐、氟化物和骨钙化药等。

根据 WHO 公布的世界卫生状况显示，导致人类死亡的疾病排序为：心脏病、癌症、脑血管病、下呼吸道感染、结核病、慢性支气管阻塞、腹泻、痢疾、艾滋病和乙型肝炎，以上表明除心、脑血管疾病和癌症外，各种传染病仍是人类的大敌。预计今后 10 年国际新药研究重点为以下几类药物：心、脑血管用药，脑功能改善药，抗癌及辅助用药，抗艾滋病、肝炎和其他抗病毒药，抗风湿性关节炎药，免疫调节剂，抗抑郁、抗精神分裂和抗焦虑药，抗血小板和升血小板药，抗前列腺肥大药物。

二、国内新药研发的现状和趋势

中国制药行业保持持续快速的增长态势。特别是 1998 年以后，医药制造业的增长速度明显加快，远高于 GDP 的增长速度，年均复合增长率达 15%~18%。其中，化学原料药，化学制剂药和中成药的总资产规模相近；中成药的销售收入占比虽较低，但利润总额占比却较高，行业盈利能力较强；化学原料药的利润总额占比明显低于销售收入占比，行业盈利能力较差；生物制品目前的规模较小，但发展速度较快。现阶段总体上我国制药行业的发展正处在由仿制药向创新药转型的重要历史时期。

由于国内医疗保障水平相对落后，人均用药水平远低于发达国家，目前我国人均用药不足 20 美元/年，而美国等发达国家人均用药为 300 美元/年，中等发达国家人均用药也在 50 美元/年以上。随着我国逐步全面进入小康社会，医疗保障体系的完善，我国人均用药水平将在较长一段时间内保持快速增长，这是我国医药行业发展、新药研发的强劲动力。

自 1993 年实施药品专利保护以来，我国自主创新药物无论是对政府还是对制药企业来说都面临着严峻挑战，自主创新药物也受到了各方面前所未有的重视。就新药研发现状来说，我国独创的化学合成新品种几乎为零，化学合成药大多是仿制，但目前化学合成药随意仿制已不可能，只能抢仿快到期的专利药。由此看出我国在化学合成新药方面与欧美和日本等国还有很大差距。

中医药是祖国医药学的宝库，在我国医药史上曾写下过辉煌灿烂的篇章，为中华民族的健康和发展做出过巨大贡献，至今在我国仍占有重要地位。但传统中药产业与现代科学技术结合不够，创新能力、制剂水平与国外大公司相比，仍存在很大差距。如 2006 年底美国 FDA 批准的第一个植物药 Polyphenon® E 软膏（又名 Veregen™ 软膏），用于成人外生殖器和肛周疣（尖锐湿疣）的局部治疗，药物中儿茶素类成分占 85%~95%，其中大部分成分清楚，包括超过 55% 的表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCg）、表儿茶素（EC）、表儿茶素没食子酸酯（ECg）、表没食子儿茶素（EGC）、没食子儿茶素没食子酸酯（GCg）、没食子儿茶素（GC）、儿茶素没食子酸酯（Cg）和儿茶素（C）等，国内研究单位和企业很难达到这样的研究水平。正是中药基础研究的薄弱，导致了中药难以走出国门，甚至国内地位也有几分尴尬的境地。

生物技术的发展也是最近几十年的事，我国跟踪技术前沿较为紧密，在这方面有可能在国际上占有一席之地。随着世界生物技术的迅速发展，我国生物制品药物已获得极

大发展,尤其是重组药物、基因药物等生物技术药物以及天然生化的多组分药物、新型疫苗等的发展势头良好,“非典”疫苗的快速研制并进入临床试验就是很好的证明。

我国目前新药研究与开发总的状况是:新药研究经费严重不足、研究相关条件不配套、科研立项低水平重复、缺乏高瞻远瞩的战略人才、创新思维匮乏,如在化学合成药物的研究上,几乎全部走仿制国外专利药品的路子;另外,制剂缺乏基础性研究,大多是应用型研制,水平低,剂型单一,技术落后,辅料品种和质量上远远落后于国外先进企业,竞争力差,难以进入国际市场,绝大部分只能以粗原料出口,附加值低。

结合我国实际情况,现阶段我国新药研制的原则应是“仿中有创、创中有仿、仿创结合”。今后我国应重点研究和开发以下几类药物:

1. 中药天然药物 我国独具优势,加强中医理论研究,疗效为向导,避免中药西化,应是我国创新药物的源泉。

2. 生物技术药物 我国密切跟踪现代生物技术前沿,与发达国家差距还不是很大,有可能有所突破,如各种疫苗和酶诊断试剂、蛋白与多肽类药物等。

3. 重大疾病防治药物研制 据国家卫生部公布数据,我国2007年恶性肿瘤和心脑血管疾病死亡人数相当,二者占总疾病死亡人数的44.5%左右,集中全国力量,在抗肿瘤、心脑血管疾病药物上力争有重大突破。

4. 大力加强药物给药系统和药物辅料研究 我国药物制剂基础研究未受到应有的重视,大多急功近利,做表面文章,殊不知药物给药系统和辅料的研究,对发挥药物疗效、减少毒副作用,开发新剂型的作用极大。我国约有一半的化学原料药只有一种剂型,且多以传统制剂和简单重复剂型为主,说明了我国在药物制剂基础研究方面的极度匮乏状况。

第三节 新药研究中相关法规及注册分类

一、新药研究中相关法规

新药研究过程中,涉及我国许多相应的法律、规范,必须严格遵守。国家法律层面的主要有《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》、《中华人民共和国行政许可法》、《中华人民共和国政府信息公开条例》等相关法律;部门规章和办法层面的主要有《药品注册管理办法》及附件、《国家食品药品监督管理局药品特别审批程序》、《药物非临床研究质量管理规范》(Good Laboratory Practice, GLP)、《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)以及《中华人民共和国药典》(一、二、三部)等相关规范。《中华人民共和国药典》(Chinese Pharmacopoeia, CHP)在新药的研发中具有非常重要的指导作用,给我们新药的研究、药品生产和药品检验等带来许多方便,如正文的质量标准或制检规程格式、凡例和通则的规范要求、附录中大量的试验方法等。

另外,新药的具体研制过程中还会涉及我国食品药品监督管理局药品注册司制定的许多相应的技术指导原则,包括新药的临床前研究和临床研究两个主要阶段,这些技术指导原则涵盖了新药研发过程的方方面面,包括药学、药理、临床研究及申报资料的规

范撰写等，而且随着技术水平的提高还在不断修订补充完善。这些技术指导原则是我们新药研究过程中非常重要的技术参照，对新药研究的科学性、规范性、系统性起到不可替代的直接的指导作用。《药品注册管理办法》第二十八条“药物研究参照国家食品药品监督管理局发布的有关技术指导原则进行，申请人采用其他评价方法和技术的，应当提交证明其科学性的资料。”通常情况下，指导原则应当遵守，若有不同，须提供充分研究或文献依据。当然，指导原则更强调一些共性、原则的东西，对具体新品种还需结合药物成分、剂型、适应证等具体问题具体分析（Case-By-Case），鼓励创新性、探索性的研究。

二、新药注册分类

依据我国新颁布实施的《药品注册管理办法》及附件规定，药品注册申请事项，分为新药申请、仿制药申请、进口药品申请、补充申请和再注册申请 5 种注册申请；依据注册申请的药物类别，分中药天然药物注册申请、化学药物注册申请和生物制品注册申请 3 种注册申请。具体内容可参见本书附录一相应内容。

（一）中药天然药物注册申请分类

1. 未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分及其制剂。
2. 新发现的药材及其制剂。
3. 新的中药材代用品。
4. 药材新的药用部位及其制剂。
5. 未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂。
6. 未在国内上市销售的中药天然药物复方制剂。
7. 改变国内已上市销售中药天然药物给药途径的制剂。
8. 改变国内已上市销售中药天然药物剂型的制剂。
9. 仿制药。

注册分类 1~6 的品种为新药，注册分类 7、8 按新药申请程序申报。

（二）化学药物注册申请分类

1. 未在国内外上市销售的药品。
 - （1）通过合成或者半合成的方法制得的原料药及其制剂；
 - （2）天然物质中提取或者通过发酵提取新的有效单体及其制剂；
 - （3）用拆分或者合成等方法制得的已知药物中的光学异构体及其制剂；
 - （4）由已上市销售的多组分药物制备为较少组分的药物；
 - （5）新的复方制剂；
 - （6）已在国内上市销售的制剂增加国内外均未批准的新适应证。
2. 改变给药途径且尚未在国内外上市销售的制剂。
3. 已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的药品。

（1）已在国外上市销售的制剂及其原料药，和（或）改变该制剂的剂型，但不改变给药途径的制剂；

（2）已在国外上市销售的复方制剂，和（或）改变该制剂的剂型，但不改变给药途径的制剂；

- (3) 改变给药途径并已在海外上市销售的制剂；
- (4) 国内上市销售的制剂增加已在海外批准的新适应证。
- 4. 改变已上市销售盐类药物的酸根、碱基（或者金属元素），但不改变其药理作用的原料药及其制剂。
- 5. 改变国内已上市销售药品的剂型，但不改变给药途径的制剂。
- 6. 已有国家药品标准的原料药或者制剂。

(三) 生物制品注册申请分类

1. 治疗用生物制品

- (1) 未在国内外上市销售的生物制品；
- (2) 单克隆抗体；
- (3) 基因治疗、体细胞治疗及其制品；
- (4) 变态反应原制品；
- (5) 由人、动物的组织或者体液提取的，或者通过发酵制备的具有生物活性的多组分制品；
- (6) 由已上市销售生物制品组成新的复方制品；
- (7) 已在海外上市销售但尚未在国内上市销售的生物制品；
- (8) 含未经批准菌种制备的微生态制品；
- (9) 与已上市销售制品结构不完全相同且国内外均未上市销售的制品（包括氨基酸位点突变、缺失，基因表达系统不同而产生、消除或者改变翻译后修饰，对产物进行化学修饰等）；
- (10) 与已上市销售制品制备方法不同的制品（例如采用不同表达体系、宿主细胞等）；
- (11) 首次采用 DNA 重组技术制备的制品（例如以重组技术替代合成技术、生物组织提取或者发酵技术等）；
- (12) 国内外尚未上市销售的由非注射途径改为注射途径给药，或者由局部用药改为全身给药的制品；
- (13) 改变已上市销售制品的剂型但不改变给药途径的生物制品；
- (14) 改变给药途径的生物制品（不包括上述 12 项）；
- (15) 已有国家药品标准的生物制品。

2. 预防用生物制品

- (1) 未在国内外上市销售的疫苗；
- (2) DNA 疫苗；
- (3) 已上市销售疫苗变更新的佐剂，偶合疫苗变更新的载体；
- (4) 由非纯化或全细胞（细菌、病毒等）疫苗改为纯化或者组分疫苗；
- (5) 采用未经国内批准的菌毒种生产的疫苗（流感疫苗、钩端螺旋体疫苗等除外）；
- (6) 已在海外上市销售但未在国内上市销售的疫苗；
- (7) 采用国内已上市销售的疫苗制备的结合疫苗或者联合疫苗；
- (8) 与已上市销售疫苗保护性抗原谱不同的重组疫苗；
- (9) 更换其他已批准表达体系或者已批准细胞基质生产的疫苗；采用新工艺制备并

且实验室研究资料证明产品安全性和有效性明显提高的疫苗；

- (10) 改变灭活剂（方法）或者脱毒剂（方法）的疫苗；
- (11) 改变给药途径的疫苗；
- (12) 改变国内已上市销售疫苗的剂型，但不改变给药途径的疫苗；
- (13) 改变免疫剂量或者免疫程序的疫苗；
- (14) 扩大使用人群（增加年龄组）的疫苗；
- (15) 已有国家药品标准的疫苗。

三、新药注册的相关技术资料

药品注册资料是反映药品研发过程与结果、体现药品技术评价的载体，是连接药品研发与药品技术审评的桥梁。因此，各国药品技术审评机构对药品注册资料的格式和要求非常重视。2000年8月“人用药品注册技术要求国际协调会（International Conference on Harmonization, ICH）”起草了ICH三方协调指导原则《人用药品注册一般技术资料的结构》，该指导原则主要目的是在申报注册技术资料的格式和结构方面达成一定程度的一致。

根据ICH要求，结合我国实际情况，遵循药品安全、有效、可控原则，我国《药品注册管理办法》附件规定了药品注册申请者需提供的各方面研究资料，以证明药品的安全性、有效性和可控性，不同的注册分类申请提供的相关技术资料有很大的差异，具体的技术资料均有详细的规定要求和规范。总的来说，包括4方面的申报资料：

1. 综述资料，即对立题目的、依据进行论述，提供相关证明性文件，对药理学、药理毒理、临床等研究结果进行总结及它们相互之间的关联性进行分析与评价，关注药品研究的科学性和系统性。

2. 药学研究资料，包括原药材、原材料、原料药、剂型选择、合成和制备工艺、中试、质量标准或制检规程的制定、稳定性等进行的完整系统性试验研究和参考文献，并形成规范的申报文字资料。

3. 药理毒理资料，主要针对申报药物进行的有效性和安全性试验研究和参考文献，并形成申报文字资料，包括主要药效学、一般药理学、急性毒性、长期毒性、生殖毒性、遗传毒性、致癌毒性、特殊安全性（过敏、刺激、溶血、依赖）及药代动力学的试验研究资料和文献资料等。

4. 临床试验资料，包括临床试验文献、临床试验总结、临床试验报告等研究资料，以及结合非临床试验相关信息进行的综合评价分析。

我国2007年7月颁布的《药品注册管理办法》的附件中，对中药天然药物、化学药物和生物制品的注册申报资料项目做出了明确的规定，具体可参见本书附录一。

第四节 新药申报与审批的程序

1999年4月22日国家药监局发布《新药审批办法》、《新生物制品审批办法》、《新药保护和技术转让的规定》、《仿制药品审批办法》、《进口药品管理办法》等5个药品申报与审批系列法规；2002年10月30日发布《药品注册管理办法》（试行），同时1999