

第一章

绪 论

创新是以新思维、新发明和新描述为特征的一种概念化过程,创新是人类特有的认识能力和实践能力,是人类主观能动性的高级表现形式,是推动社会进步发展的不竭动力,是一个学科得以发展的灵魂。而创新药物同样是人类在与疾病做斗争时的产物,无论是原始社会时不自觉寻找治疗疾病的物质,还是现代社会有组织地开发新药,从人类出现就伴随新药的发现,以解除患者的病痛,并逐渐形成中医药学这一专门学科。现在,随着人们对生活品质的更高追求,从中医药这一伟大宝库中挖掘并开发新药也就成为必然的选择。随着中药新药开发工作的深入,多学科的交叉渗透,整个研究与开发过程的系统设计使得中药新药研发上升为一门应用学科。

一、中药新药开发学的含义与特点

中药新药开发学是一门既古老又新兴的学科,是以中医药理论为指导,遵循药品管理的法律法规,运用现代科学技术与方法,研究和开发中药新药的学科。它是以中药药剂学和其他相关学科理论与技术为基础,研究中药新药的处方、制剂工艺、质量标准、稳定性、药理毒理及临床应用等的整体设计的应用学科。

中药新药与化药和生物制品相比,最大的区别就是以中医药理论为指导,选用天然的动、植、矿物为主要原料,安全性较高。中药新药大多有较为坚实的临床基础,因此开发的周期大大缩短,研发经费投入也较少。

二、新药研究与开发的意义

创新是现代社会发展的原动力,同样,发现并开发新药也是人类健康努力追求的方向,无论社会怎样发展,总有这种情况,老的难治性疾病还没有攻克,新的疾病层出不穷,因此无论现在还是未来,新药研究和开发是医学界一直要进行的工作,具有现实和长远意义。

三、中药新药研究与开发的现状

已经开发的中成药多数为中药复方,在中国药品市场中占据了近半壁江山,这些中成药是针对疾病的复杂性选方研制而成,也是中医药的特色所在。还有部分中药制剂是通过富集中药材的有效部位开发而成的,如地奥心血康胶囊是提取薯蓣科植物黄山药中甾体总皂苷而开发成功的中药制剂,是第一个在欧盟注册上市的治疗性中成药。有效成分开发的

中药新药是亮点,如女科学家屠呦呦从东晋葛洪撰写的《肘后备急方》中得到启发,从青蒿中提取出抗疟药物青蒿素。另外一个例子是参一胶囊,即从人参中提取出来的人参皂苷 Rg3,具有培元固本、补益气血的功效,改善肿瘤患者的气虚症状,提高机体免疫功能,与化疗配合用药,有助于提高原发性肺癌、肝癌的疗效。

中成药的疗效不稳定,可重复性较差,多数中成药至今未用现代科学去阐明作用机制,因此被国际认同的现状不尽如人意。在中药新药研制和评审中,重基础轻临床的现象比较普遍,中药新药临床实验的重要性经常被忽视,新药上市后的临床再评价也因周期长、费用高而未被企业重点关注。临床疗效评价标准和临床试验规范(GCP)的应用对实现药品的最终价值是极其重要的,由于我国传统中医药的辨证论治理论重视整体的反应及其症状的改善,病与证、症,病种和病类,证名与证候等概念的称谓非常复杂,常常引起理解各异,难于与国际接轨。比如,国外有个研究小组选择正常人为研究对象来证实人参是否具有传统的强壮作用,因为没有依据中医“证”去选择气虚的患者,结果自然让人沮丧。西方医学研究者没有真正理解中医药所导致的认识误区,是中医药走向世界的重要瓶颈。

我国近年来的新药临床研究在技术和政策方面都取得了长足发展,但与欧美发达国家相比仍处于较低水平,中药新药临床研究更是困难重重,主要表现在监督和管理机构按照美国FDA的要求来规范中药新药临床研究,忽视了中药新药自身的特点,最终导致通过中药新药临床后获得新药证书的品种几乎为零。

四、中药新药的发展方向与趋势

1. 挖掘祖国医药宝库,筛选出有效方剂,采用科学的方法制成现代制剂,发挥中医药特有的治疗优势,解决现有的难治性疾病。比如针对病毒感染类疾病、精神类或内分泌紊乱疾患,中医药积累了大量的临床经验,也具有较好的治疗效果及优势。

2. 寻找民间验方、秘方,提高治疗效果。我国民间散落着很多有效的验方、秘方,因为医药行业的特殊性,有很多验方或秘方都遗失了,还有很多验方或秘方的知识产权问题没有很好的解决方案,至今仍然处于较原始的开发状态。因此,采用保护性开发模式去保证验方或秘方持有人的知识产权和利益是提高新开发中药治疗效果的解决方案之一。云南白药的成功上市就是验方、秘方开发成新药可以借鉴的范例。

3. 少数民族药物的开发也是具有中国特色的中药新药发展方向之一。藏药、蒙药、维药、苗药等都是极具民族特色的药物,目前在临床广泛应用的品种也有很多,在广大人民群众中有着良好的口碑,因此从民族医药中挖掘出特色处方并研发成新药也必将成为新药开发的重要趋势。

4. 学习植物化学的研究经验和丰富成果,应用先进的提取与纯化技术,最大限度地保证有效物质的转移和富集,从中药中筛选出新的有效成分或有效部位,提高药物效价,明确治疗机制,为中药新药走入国际治疗性药品市场做好充分的准备。

5. 引入国外在制剂方面的最新技术与新辅料,开发中药新剂型,提高患者应用的顺应性。传统“黑、大、粗”的中药剂型通过对先进技术的吸收与融合,一定会提高中药剂型的应用价值,努力实现“优美药剂”的国际品质。

6. 采用更先进可靠的质控技术, 提高中药新制剂的稳定性。这里的稳定性包括疗效的稳定性和质量的稳定性。

总之, 在中药新药研发过程中, 应在保持中医药特色的前提条件下, 尽快与国际接轨, 尊重国际临床疗效判定标准, 实事求是, 以疗效为中心, 加快建立和推广能被认同的中成药国际标准, 使我国中药早日打入国际治疗性药品市场, 为全人类造福。

五、中药新药研究与开发的依据

(一) 《中华人民共和国药典》

药典是一个国家收录记载药品规格、制剂工艺、检验标准的法典, 由国家组织专门的药典编纂委员会编写, 具有法律约束力。一般来说, 一个国家的药典只收录那些药效确切、副作用小、质量稳定的药物及其制剂, 并对其质量标准、置备要求、鉴别、杂质检查、含量测定做出具有法律效力的规定, 作为药品生产、检验、供应与使用的法律依据。由于涉及药品的生产工艺质量标准和检测技术, 所以一个国家药典的水平直接反映了这个国家医药工业的发展水平。

目前, 中国的大部分药学专业技术人员认为, 世界上最早的全国性药典是中国历史上出现的《唐本草》(又名《新修本草》, 成书于唐显庆四年, 即公元659年)。中国最早的官方颁布的成方规范是《太平惠民和剂局方》, 收录了处方788种。

1949年中华人民共和国成立后, 已编订了《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)1953、1963、1977、1985、1990、1995、2000、2005、2010、2015年版共10个版次。《中国药典》的特色之一即在于它继承发扬了传统医药学的成果, 并实现了中西医药学的结合。2015版《中国药典》于2015年12月1日正式实施, 为现行版药典。

(二) 部颁(局颁)标准

为了促进药品生产, 提高药品质量和保证用药安全, 除《中国药典》规定了全国药品标准外, 尚有《中华人民共和国卫生部药品标准》(《部颁药品标准》)、《国家食品药品监督管理局国家药品标准》(简称《局颁药品标准》), 收载了国内已生产、疗效较好、需要统一标准但尚未载入药典的品种。现有《中华人民共和国卫生部药品标准》中药成方制剂1~20册, 其中16与18册为保护品种; 《中华人民共和国卫生部药品标准》新药转正标准1~17册; 《国家食品药品监督管理局国家药品标准》新药转正标准148册; 《国家食品药品监督管理局国家药品标准》国家中成药标准汇编(中成药地方标准升国家标准部分), 按病种分册, 如内科分册、妇科分册、外科分册等。

(三) 地方药材标准

各省、自治区、直辖市卫生厅(局)审批的药材标准称地方药材标准。此标准收载《中国药典》及部颁(局颁)标准中未收载的中药材或民族药材, 或虽有收载但规格有所不同的本省、自治区、直辖市生产的药品, 它具有本地区性的约束力。凡是在全国经销的药材或生产中成药所用的药材, 必须符合药典和部颁标准。地方药材标准只能在本地区使用。市场上经销的药材必须经各省、市、县药品检验所鉴定方有效。

(四) 中华人民共和国药品管理法及实施条例

《中华人民共和国药品管理法》是为加强药品监督管理，保证药品质量，保障人体用药安全，维护人民身体健康和用药的合法权益，规范药品研制、生产、经营、使用和监督管理的根本大法，自1985年7月1日起施行，现行版本为2015年4月24日修正版。《中华人民共和国药品管理法实施条例》是对《中华人民共和国药品管理法》的细化和补充，更有效地规范药品的研制、生产、经营、使用和监督管理，为行政法规，自2002年9月15日起施行。

(五) 药品注册管理办法

《药品注册管理办法》自2007年10月1日起施行。该办法是为保证药品的安全、有效和质量可控，规范药品注册行为所制定。在中华人民共和国境内申请药物临床试验、药品生产和药品进口，以及进行药品审批、注册检验和监督管理，依据本办法办理。

(六) 药品非临床研究质量管理规范

《药物非临床研究质量管理规范》自2003年9月1日起施行，其英文名称为 Good Laboratory Practice (GLP)，为提高药物非临床研究的质量，确保实验资料的真实性、完整性和可靠性，保障人民用药安全，并与国际上的新药管理相接轨而制定。它是为申请药品注册而进行的非临床研究必须遵守的规定。要求药物研究过程中，药物非临床安全性评价研究机构必须执行药物非临床研究质量管理规范。药物非临床研究是指为评价药物安全性，在实验室条件下，用实验系统进行的各种毒性试验，包括单独给药的毒性试验、反复给药的毒性试验、致癌试验、生殖毒性试验、致突变试验、依赖性试验、局部用药的毒性试验及与评价药物安全性有关的其他毒性试验。原国家食品药品监督管理局要求：自2007年1月1日起，未在国内上市销售的化学原料药及其制剂、生物制品，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、有效部位及其制剂和从中药、天然药物中提取的有效成分及其制剂，中药注射剂的新药非临床安全性评价研究必须在经过GLP认证，符合GLP要求的实验室进行。

(七) 药品临床试验管理规范

《药物临床试验质量管理规范》自2003年9月1日起正式实施，英文名称为 Good Clinical Practice (GCP)，是为了保证药物临床试验过程规范，结果科学可靠，保护受试者的权益并保障其安全而制定的规范。该规范是临床试验全过程的标准规定，包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析总结和报告。凡进行各期临床试验、人体生物利用度或生物等效性试验，均须按该规范执行。

(八) 药品生产质量管理规范

《药品生产质量管理规范》简称GMP，是英文 Good Manufacturing Practice 的缩写，是一种特别注重在生产过程中实施对产品质量与卫生安全自主性管理的制度。它是一套适用于制药、食品等行业的强制性标准，要求企业从原料、人员、设施设备、生产过程、包装运输、质量控制等方面按国家有关法规达到卫生质量要求，形成一套可操作的作业规范，帮助企业改善企业卫生环境，及时发现生产过程中存在的问题，并加以改善。

(九) 中药提取质量管理规范

《中药提取物与植物药提取质量管理规范》简称 GEP, 是英文 Good Extracting Practice 的缩写。GEP 和 GMP 一样, 是一套系统、科学的管理制度, 适用于以中药材 (植物药) 为原料的提取加工生产过程。GEP 的实施可使中药 (植物药) 提取加工生产的全过程都得到科学、全面的管理和全方位的质量控制, 使中药 (植物药) 提取加工生产达到预期的要求。

第二章

中药新药注册管理

在中药新药的研制和注册过程中，了解我国药品注册管理的法规政策和技术要求，并密切关注其变化非常必要。

药品注册，是指国家食品药品监督管理局根据药品注册申请人（以下简称申请人）的申请，依照法定程序，对拟上市销售药品的安全性、有效性、质量可控性等进行审查，并决定是否同意其申请的审批过程。申请人拟将其研发的药品上市销售，必须进行药品注册的申报并获得批准。作为药品管理的一种手段，药品注册是确保人体用药安全有效所采取的必要控制措施。我国的药品注册申请包括新药申请、仿制药申请、进口药品申请及其补充申请和再注册申请。

本章主要介绍中药、天然药新药及已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应证的药品申请的注册管理。

第一节 药品注册管理相关法律法规

《中华人民共和国药品管理法》（以下简称《药品管理法》）的立法依据是《中华人民共和国宪法》，立法宗旨为加强药品监督管理、保证药品质量、保障人体用药安全、维护人民身体健康和用药的合法权益，是一部规范药品研制、生产、经营、使用和监督管理的基本法律，自1985年7月1日起施行，现行版本为2015年4月24日修正版。

《中华人民共和国药品管理法实施条例》（以下简称《药品管理法实施条例》）依据《药品管理法》制定，是对《药品管理法》的细化和补充，属行政法规，自2002年9月15日起施行。

《药品注册管理办法》的立法依据是《药品管理法》《中华人民共和国行政许可法》和《药品管理法实施条例》，立法宗旨为保证药品的安全、有效和质量可控，规范药品注册行为，是药品注册申报主要遵循的规范性文件。现行《药品注册管理办法》自2007年10月1日起正式实施，在中华人民共和国境内申请药物临床试验、药品生产和药品进口，以及进行药品审批、注册检验和监督管理，均适用本办法。

《药品管理法》《药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》分三个层次——法律、法规、规章构筑起我国药品注册管理的法律体系框架。

此外,药品注册申报还应符合一系列规范性文件的规定,如《新药注册特殊审批管理规定》《中药注册管理补充规定》《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》《药品说明书和标签管理规定》《药物临床试验质量管理规范》《药物非临床试验质量管理规范》《药品注册现场核查管理规定》《药品生产质量管理规范》,以及《药物 I 期临床试验管理指导原则(试行)》《药物临床试验生物样本分析实验室管理指南(试行)》等。

第二节 中药新药研制的技术要求及指导原则

为规范中药、天然药物的研究,确保药品安全有效、质量可控,国家食品药品监督管理局(现国家食品药品监督管理局)相继制定出台了一系列技术规范。这些技术规范主要表现为药物研究的技术要求和药物研究的技术指导原则。

国家药品监督管理局 1999 年 11 月颁布的《中药新药研究的技术要求》是关于中药新药制备工艺、质量标准、质量稳定性、质量标准用对照品、药理毒理、临床及注射剂研究的基本技术要求。此外,根据中药、天然药物的特点,结合国际上药物安全性评价的要求和我国药物安全性评价研究现状,陆续制定和修订了一系列研究技术指导原则。

与药学研究有关的技术指导原则有:《中药、天然药物原料的前处理技术指导原则》《中药、天然药物提取纯化工艺研究的技术指导原则》《中药、天然制剂研究的技术指导原则》《中药、天然药物中试研究技术指导原则》《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》《中药工艺相关问题的处理原则》《中药改剂型品种、剂型选择合理性的技术要求》《中药外用制剂相关问题的处理原则》《吸入制剂质量控制研究技术指导原则》《中药质量控制研究相关问题的处理原则》等。

与药理、毒理研究有关的技术指导原则有:《中药、天然药物一般药理学的技术指导原则》《中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则》《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》《中药、天然药物刺激性和溶血性研究技术指导原则》《中药、天然药物免疫毒性(过敏性、光敏性反应)研究技术指导原则》《药物生殖毒性研究技术指导原则》《药物遗传毒性研究技术指导原则》《药物致癌试验必要性的技术指导原则》《药物非临床依赖性研究技术指导原则》等。

与申报资料撰写有关的技术指导原则有:《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——药学研究资料综述》《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——药理毒理研究资料综述》《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——临床试验资料综述》《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——对主要研究结果的总结及评价》《中药、天然药物申请临床研究的医学理论及文献资料撰写原则》《中药、天然药物临床试验报告的撰写原则》《中药、天然药物药品说明书撰写指导原则》等。

其他与特殊剂型和病症有关的技术指导原则有:《中药、天然药物注射剂基本技术要求》《中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究技术指导原则》《中药、天然药物治疗女

性更年期综合征临床研究技术指导原则》等。

此外，与已上市药品的变更有关的技术指导原则有《已上市中药变更研究技术指导原则（一）》（变更内容主要包括药品规格或包装规格、药品处方中已有药用要求的辅料、生产工艺、药品有效期或贮藏条件、药品包装材料和容器等）、《已上市吸入气雾剂变更抛射剂研究技术要求》等。

第三节 药品注册和审评的管理机构

国家食品药品监督管理局药品化妆品注册管理司（中药民族药监管司）和各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局药品注册处是药品注册的管理机构。前者承担药品、直接接触药品的包装材料和容器、药用辅料的注册工作，组织拟订药品、药用辅料的国家标准和研究指导原则，组织拟订直接接触药品的包装材料和容器产品目录、药用要求、标准和研究指导原则，组织拟订药物非临床研究、药物临床试验质量管理规范并监督实施，负责组织和实施药品注册现场核查工作。后者负责对辖区内新药注册、已有国家标准药品注册、药品补充申请、体外生物诊断试剂、直接接触药品的包装材料和容器的初审，监督实施国家药品标准、国家药物非临床研究及药物临床试验的质量管理规范。

国家食品药品监督管理局药品审评中心是国家食品药品监督管理局药品注册的技术审评机构，负责对新药、仿制药、进口药品申报资料的技术审评。此外，国家药典委员会负责国家药品标准的制定、修订，新药、仿制药标准的修订完善，组织标准制定、修订中的实验室复核。中国食品药品检定研究院负责新生物制品、进口药品及部分新药的注册检验（药品标准复核及其样品检验），负责标定、管理和组织协作药品标准物质。各省级食品药品检验机构负责进行其余部分新药的药品标准复核及其样品检验。

符合中药品种保护条件的，由国家中药品种保护委员会办公室组织审评。

第四节 中药新药的注册分类及申报资料要求

根据属性，药品可分为中药、天然药物、化学药品和生物制品。不同类别药品的注册分类及其申报资料要求不同。下面介绍中药新药的注册分类及其申报资料要求。

一、中药与天然药物

中药是指在我国传统医药理论指导下使用的药用物质及其制剂。

天然药物是指在现代医药理论指导下使用的天然药用物质及其制剂。

二、中药、天然药物注册分类

按现行《药品注册管理办法》，中药、天然药物分为以下9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：指国家药品标准中未收录的从植物、动物、矿物等物质中提取得到的天然的单一成分及其制剂，其单一成分的含量应当占总提取物的90%以上。

2. 新发现的药材及其制剂：指未被国家药品标准或省、自治区、直辖市地方药材规范（统称“法定标准”）收录的药材及其制剂。

3. 新的中药材代用品：指替代国家药品标准中药成方制剂处方中的毒性药材或处于濒危状态药材的未被法定标准收录的药用物质。

4. 药材新的药用部位及其制剂：指具有法定标准药材的原动、植物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：指国家药品标准中未收录的从单一植物、动物、矿物等物质中提取的一类或数类成分组成的有效部位及其制剂，其有效部位含量应占提取物的50%以上。

6. 未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂：指中药组成的复方制剂，天然药物组成的复方制剂和中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂。

其中，中药复方制剂应在传统医药理论指导下组方，这类制剂主要包括来源于古代经典名方的中药复方制剂、主治为证候的中药复方制剂、主治为病证结合的中药复方制剂等。天然药物复方制剂应在现代医药理论指导下组方，其适应证用现代医学术语表述。

中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂包括中药和化学药品、天然药物和化学药品，以及中药、天然药物和化学药品三者组成的复方制剂。

7. 改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂：指不同给药途径或吸收部位之间相互改变的制剂。

8. 改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂：指在给药途径不变的情况下改变剂型的制剂。

9. 仿制药：指申请注册我国已批准上市销售的中药或天然药物。

以上注册分类1~6的品种为新药，注册分类7、8按新药申请程序申报。

三、申报资料

（一）申报资料项目

药品注册的申报资料分为综述资料、药学研究资料、药理毒理研究资料及临床研究资料4个大类，但不同类别药品、不同注册分类的申报资料项目和要求不同。现行《药品注册管理办法》中，中药、天然药物注册申报资料共计有33项，详见表2-1。

表 2-1 中药、天然药物注册申报资料

申报资料类别	申报资料序号及名称
综述资料	1. 药品名称 2. 证明性文件 3. 立题目的与依据 4. 对主要研究结果的总结及评价 5. 药品说明书样稿、起草说明及最新参考文献 6. 包装、标签设计样稿
药学研究资料	7. 药学研究资料综述 8. 药材来源及鉴定依据 9. 药材生态环境、生长特征、形态描述、栽培或培植（培育）技术、产地加工和炮制方法等 10. 药材标准草案及起草说明，并提供药品标准物质及有关资料 11. 提供植物、矿物标本，植物标本应当包括花、果实、种子等 12. 生产工艺的研究资料、工艺验证资料及文献资料，辅料来源及质量标准 13. 化学成分研究的试验资料及文献资料 14. 质量研究工作的试验资料及文献资料 15. 药品标准草案及起草说明，并提供药品标准物质及有关资料 16. 样品检验报告书 17. 药物稳定性研究的试验资料及文献资料 18. 直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准
药理毒理研究资料	19. 药理毒理研究资料综述 20. 主要药效学试验资料及文献资料 21. 一般药理研究的试验资料及文献资料 22. 急性毒性试验资料及文献资料 23. 长期毒性试验资料及文献资料 24. 过敏性（局部、全身和光敏毒性）、溶血性和局部（血管、皮肤、黏膜、肌肉等）刺激性、依赖性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验资料和文献资料 25. 遗传毒性试验资料及文献资料 26. 生殖毒性试验资料及文献资料 27. 致癌试验资料及文献资料 28. 动物药代动力学试验资料及文献资料
临床试验资料	29. 临床试验资料综述 30. 临床试验计划与方案 31. 临床研究者手册 32. 知情同意书样稿、伦理委员会批准件 33. 临床试验报告

下面逐项进行简要说明。

1. 药品名称

药品名称包括中文名、汉语拼音名和命名依据,应符合《中国药品通用名称命名原则》的要求。

2. 证明性文件

(1) 申请人合法登记证明文件、《药品生产许可证》及《药品生产质量管理规范》认证证书复印件。申请新药生产时应当提供样品制备车间的《药品生产质量管理规范》认证证书复印件。

(2) 申请的药物或者使用的处方、工艺、用途等在中国的专利及其权属状态的说明,以及对他人的专利不构成侵权的声明。

(3) 麻醉药品、精神药品、医用毒性药品研制立项批复文件复印件。

(4) 申请新药生产时应当提供《药物临床试验批件》复印件。

(5) 直接接触药品的包装材料(或容器)的《药品包装材料和容器注册证》或《进口包装材料和容器注册证》复印件。

(6) 其他证明文件。

3. 立题目的与依据

中药、天然药物应当提供有关的古代、现代文献资料综述。中药、天然药物制剂应当提供处方来源和选题依据,国内外研究现状或生产、使用情况的综述,以及对该品种创新性、可行性、剂型的合理性和临床使用的必要性等的分析,包括和已有国家标准的同类品种的比较。中药还应提供有关的传统医药理论依据及古籍文献资料综述等。可依据《中药、天然药物申请临床研究的医学理论及文献资料撰写原则》进行整理撰写。

4. 对主要研究结果的总结及评价

该资料是对药学、药理毒理和临床研究综述资料的进一步总结和提炼,强调对各项研究结果及其相互联系的综合分析与评价。注册申请人需在“安全、有效、质量可控”这一药物研究和技术评价共同遵守的原则指导下,对申报品种进行综合分析与评价,以期得出科学、客观的结论。应按《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——对主要研究结果的总结及评价》进行整理撰写。

5. 药品说明书样稿、起草说明及最新参考文献

药品说明书是指药品生产企业印制并提供给医生和患者的载有与药物应用相关的所有重要信息的文书,主要包括药品的安全性和有效性等重要科学数据、结论及其他相关信息。该资料应包括按规定起草的药品说明书样稿、说明书各项内容的起草说明、有关安全性和有效性等方面的最新文献,并按《药品说明书和标签管理规定》及《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——对主要研究结果的总结及评价》进行整理撰写。

6. 包装、标签设计样稿

药品包装中的标签应当以说明书为依据,其内容不得超出说明书的范围,并不得印有暗示疗效、误导使用和不适当宣传产品的文字和标识。标签样稿应符合《药品说明书和标

签管理规定》的要求。

7. 药学研究资料综述

药学研究内容主要包括原料药〔包括药材（含饮片）、提取物（含有效部位、有效成分）、化学药等〕的鉴定与前处理、剂型选择、制备工艺研究、中试研究、质量研究及质量标准的制定、稳定性研究（包括直接接触药品的包装材料或容器的选择）等。药学研究资料综述是申请人对所进行的上述药学研究结果的总结、分析和评价，同时应对药学研究结果及药学与药理毒理、临床等相关研究之间的相互联系进行分析与评价，关注药品研究的科学性和系统性，从而提高药品研究开发的水平。应按《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——药学研究资料综述》进行整理撰写。

8. 药材来源及鉴定依据

药材来源包括原植（动）物的科名、中文名、拉丁学名、药用部位、采收季节和产地加工等，矿物药则包括矿物的类、族、矿石名或岩石名，主要成分及产地加工。已有法定标准的药材，其鉴定依据主要是国家药品标准和省级药材标准。对新发现的中药材，《中国植物志》、《中国动物志》、各省级植物志等公认、权威的专著和公开发表的研究论文等常作为鉴定依据。该项资料要求提供原植（动、矿）物经有关单位鉴定的详细资料，以确认原植（动）物的科名、中文名及拉丁学名或矿物的中文名及拉丁名。

提供资料时，应注意：①中药材（植物、动物、矿物等）均应固定其产地；②多来源的药材除必须符合质量标准要求外，一般应固定品种；品种不同而质量差异较大的药材，必须固定品种，并提供品种选用的依据；药材质量随产地不同而有较大变化时，应固定产地；药材质量随采收期不同而明显变化时，应注意采收期。③对列入《医疗用毒性药品管理办法》中的28种毒性药材，应提供自检报告；④濒危物种的药材还应符合国家的有关规定并特别注意来源的合法性。

9. 药材生态环境、生长特征、形态描述、栽培或培植（培育）技术、产地加工和炮制方法等

应通过查阅文献资料或实地调查，尽可能说明药材生长的自然环境、气象学资料、土壤状况及植被类型等相关生态环境。通过文献资料或研究，描述药材的生长特征、外观形态，叙述产地加工和炮制原理方法等。如果是栽培或培植（培育）品种，则应详细列出栽培或培植（培育）的技术方法。

10. 药材标准草案及起草说明，并提供药品标准物质及有关资料

药材标准草案包括名称、汉语拼音、药材拉丁名、来源、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、炮制、性味与归经、功能与主治、用法与用量、注意及贮藏等项。起草说明用于说明质量标准中制定各个项目的理由，规定各项目指标的依据、技术条件和注意事项等，既要有理论解释，又要有实践工作的总结及试验数据。药品标准物质系指用于药物及其制剂的鉴别、检查、含量测定的标准物质，包括药品标准品、对照品。质量标准中所需对照品，如为现行国家药品标准收载并由中国药品生物制品检定所提供者，可直接按类别采用，但应注明所用化学对照品的批号、类别等，否则应按化学对照品、对照药材的相关技术要求提供资料。该项资料应符合《中药新药质量标准研究的技术要求》《中药新药质量标准

用对照品的技术要求》。

11. 提供植物、矿物标本，植物标本应当包括花、果实、种子等要提供处方中药材的完整标本。

12. 生产工艺的研究资料、工艺验证资料及文献资料，辅料来源及质量标准

中药制备工艺研究应以中医药理论为指导，在对方剂中药物进行方药分析的基础上，应用现代科学技术和方法进行剂型选择、工艺路线设计、工艺技术条件筛选和中试（工艺验证）等系列研究，使制备工艺科学、合理、先进、可行，使研制的新药安全、有效、可控和稳定。制备工艺研究应尽可能采用新技术、新工艺、新辅料、新设备，以提高中药制剂研究水平。应遵循《中药新药制备工艺研究的技术要求》的基本原则开展相关研究，并据此对研究资料进行整理和总结。同时，该项资料应说明符合药用要求的辅料的来源及其质量标准。

13. 化学成分研究的试验资料及文献资料

该项资料通过试验研究或文献资料，阐述中药、天然药物中化学成分研究的情况，为明确中药、天然药物药效物质基础，确定提取、纯化处理方法和技術，制定质量标准的鉴别和定量检测等项目提供依据。

14. 质量研究工作的试验资料及文献资料

药物的质量研究是制定质量标准的基础。广义的药物质量研究还包括原料来源、辅料、剂型、制备工艺、贮藏条件、直接接触药品的包装材料甚至生产规模等对产品质量的影响。质量研究的内容应尽可能充分地反映产品的特性及质量变化的情况。该项资料应尽可能提供上述研究的试验资料及文献资料。

15. 药品标准草案及起草说明，并提供药品标准物质及有关资料

药品标准草案即申请人通过研究所起草的质量标准。中药材的质量标准一般包括名称、汉语拼音、药材拉丁名、来源、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、炮制、性味与归经、功能与主治、用法与用量、注意及贮藏等项目。中药制剂的质量标准一般包括名称、汉语拼音、处方、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、功能与主治、用法与用量、注意、规格、贮藏、有效期等项目。质量标准草案必须在处方固定和原料（净药材、饮片、提取物）质量、制备工艺稳定的前提下方可研究拟订。且应确实反映和控制最终产品质量。

药品标准草案的起草说明是对制定制剂质量标准的详细注释，以便通过充分反映质量标准的制定过程，审核判断所制定质量标准的科学性、合理性及各种检测方法的可靠性、可行性。起草说明需要就制定质量标准中设立各个项目的理由，规定各项目指标的依据、技术条件和注意事项等进行阐述，要求既要有理论解释，又要有实践工作的总结及试验数据。

该项研究及其报送资料应符合《中药新药质量标准研究的技术要求》。药品标准草案可参照现行《中国药典》撰写。

16. 样品检验报告书

样品检验报告书是指对申报样品的自检报告。临床试验前报送资料时提供至少 1 批样

品的自检报告，完成临床试验后报送资料时提供连续3批样品的自检报告。

17. 药物稳定性研究的试验资料及文献资料

中药、天然药物的稳定性是指中药、天然药物（原料或制剂）的化学、物理及生物学特性发生变化的程度，是评价药品质量的主要内容之一，是确定药品生产、包装、贮存、运输条件和有效期的主要依据。新药在申请临床试验时需报送初步稳定性试验资料及文献资料，在申请生产时需报送稳定性试验资料及文献资料。该项研究及其资料应符合《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》的要求。

18. 直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准

药品包装用材料、容器（简称“药包材”）产品分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ三类。其中，生产Ⅰ类药包材——直接接触药品且直接使用的药品包装用材料、容器，需经国家食品药品监督管理总局批准注册，并发给《药包材注册证》。该项资料要求申请人提供直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准，并应符合《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》的相关要求。

19. 药理毒理研究资料综述

资料综述内容分为药理毒理主要研究结果的综述及分析与评价两部分。包括申请人对药理毒理主要研究结果进行的总结，对安全性、有效性的分析与评价，以及药代动力学特征（如有）、与其他专业和与临床研究的相关性分析等。应按《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——药理毒理研究资料综述》进行整理撰写。

20. 主要药效学试验资料及文献资料

中药新药的主要药效学研究的目的是对新药的有效性评价提供科学依据。应以中医药理论为指导，运用现代科学方法，制定具有中医药特点的试验方案，并根据新药的功能主治，选用或建立相应的动物模型和试验方法。主要药效学研究应在受试药物处方固定、制备工艺及质量基本稳定的基础上进行。其试验方法、观测指标、实验动物、给药剂量、给药途径的选择及对照组设置等，均应符合《中药新药药理毒理研究的技术要求》。

21. 一般药理研究的试验资料及文献资料

一般药理研究通过与主要药效试验相同的给药途径，观察药物至少在神经系统、心血管系统、呼吸系统方面的作用和影响，考察主要药效学作用以外的广泛药理学作用，尤其是安全药理学作用，为临床研究和安全用药提供信息，也可为长期毒性试验设计和开发新的适应证提供参考。该项研究的进行和资料撰写应符合《中药、天然药物一般药理学研究技术指导原则》的要求。

22. 急性毒性试验资料及文献资料

急性毒性是指动物一次或24小时内多次接受一定剂量的受试物，在一定时间内出现的毒性反应。一般测定最大给药量、最大无毒性反应剂量、最大耐受量、致死量等反应剂量，其研究目的是为新药的研发提供参考信息。该项研究的组织和资料撰写应符合《中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则》的要求。同时，急性毒性试验必须执行《药物非临床研究质量管理规范》。

23. 长期毒性试验资料及文献资料

长期毒性试验是重复给药的毒性试验的总称,描述动物重复接受受试物后的毒性特征,是非临床安全性评价的重要内容。长期毒性试验的主要目的应包括以下五个方面:①预测受试物可能引起的临床不良反应,包括不良反应的性质、程度、剂量-反应和时间-反应关系、可逆性等;②推测受试物重复给药的临床毒性靶器官或靶组织;③预测临床试验的起始剂量和重复用药的安全剂量范围;④提示临床试验中需重点监测的指标;⑤为临床试验中的解毒或解救措施提供参考信息。

该项研究的组织和资料撰写应符合《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》的要求。

24. 过敏性(局部、全身和光敏毒性)、溶血性和局部(血管、皮肤、黏膜、肌肉等)刺激性、依赖性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验资料和文献资料

该项资料是根据药物给药途径及制剂特点而提供的安全性试验资料。研究应遵循《中药、天然药物免疫毒性(过敏性、光过敏反应)研究的技术指导原则》《中药、天然药物刺激性和溶血性研究的技术指导原则》。具有依赖性倾向的新药,应按《药物非临床依赖性研究技术指导原则》提供药物依赖性试验资料。

25. 遗传毒性试验资料及文献资料

如果处方中含有无法定标准的药材,或来源于无法定标准药材的有效部位,以及用于育龄人群并可能对生殖系统产生影响的药物(如避孕药、性激素、治疗性功能障碍药、促精子生成药、保胎药或有细胞毒作用等的新药),应报送遗传毒性试验及文献资料,并应符合《药物遗传毒性研究技术指导原则》的要求。

26. 生殖毒性试验资料及文献资料

用于育龄人群并可能对生殖系统产生影响的新药(如避孕药、性激素、治疗性功能障碍药、促精子生成药、保胎药及遗传毒性试验阳性或有细胞毒作用等的新药),应根据具体情况提供相应的生殖毒性研究及文献资料,并应符合《药物生殖毒性研究技术指导原则》的要求。

27. 致癌试验资料及文献资料

在长期毒性试验中,发现新药有细胞毒作用或者对某些脏器组织生长有异常促进作用,以及致突变试验结果为阳性的,必须提供致癌试验资料及文献资料,并应符合《药物致癌试验必要性的技术指导原则》的要求。

28. 动物药代动力学试验资料及文献资料

有效成分明确的一类新药,可参照化学药品的药代动力学研究方法,研究其在动物体内的吸收、分布、代谢及排泄,并计算各项参数。其研究及资料整理可依据《中药新药药理毒理研究的技术要求》并参照《化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则》进行。

29. 临床试验资料综述

本部分包括主要研究内容与分析及评价两部分。申请临床试验的综述资料,应简要介绍为支持进入临床试验的所有与临床有关的理论与试验研究资料,应围绕适应症对方合理性、创新性、及临床试验的科学性、可行性进行简明扼要的论述。申请生产的综述资料,

应概要总结支持新药生产上市的所有临床试验资料，以临床试验报告为重点内容，在提供临床试验设计、试验过程、试验结果的重要内容的基础上，对受试药物的疗效和安全性以及风险和受益之间的关系做出评价。应按《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——临床试验资料综述》整理撰写。

30. 临床试验计划与方案

临床试验计划与方案应明确拟进行的临床试验各期的试验目的，概述试验方案要点，以反映临床试验的整体思路及实施方法。例如：简述试验目的、纳入标准和排除标准的关键内容，诊断标准出处或依据，临床试验设计方法，数据管理与统计学分析的原则，试验药物和对照药物的给药途径、剂量、给药次数、疗程和有关合并用药的规定，明确是否进行随访及相关规定，明确主要疗效指标和次要疗效指标、安全性指标、可能出现的不良反应、疗效评价方法及依据。该项资料可参照《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——临床试验资料综述》撰写。

31. 临床研究者手册

临床研究者手册是有关试验药物在进行人体研究时已有的临床与非临床研究资料。包含试验药物的物理、化学和药理性质；动物实验及已经进行的临床试验资料；试验可能的风险及不良反应；特殊的试验方法、观测方法及注意事项；过量使用时，可能出现的后果及治疗方法等内容。

32. 知情同意书样稿、伦理委员会批准件

知情同意书是每位受试者表示自愿参加某一试验的文件证明。研究者需向受试者说明试验性质、试验目的、可能的受益和风险、可供选用的其他治疗方法及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等，使受试者充分了解后表达其同意。伦理委员会是由医学专业人员、法律专家及非医务人员组成的独立组织，其职责为核查临床试验方案及附件是否合乎道德，并为之提供公众保证，确保受试者的安全、健康和权益受到保护。每位参加临床试验的受试者都要签署知情同意书并经伦理委员会批准。申请人在药物临床试验实施前，应当将已确定的临床试验方案和临床试验负责单位的主要研究者姓名、参加研究单位及其研究者名单、伦理委员会审核同意书、知情同意书样本等报送国家食品药品监督管理局备案，并抄送临床试验单位所在地和受理该申请的省、自治区、直辖市药品监督管理部门。

33. 临床试验报告

药物临床试验报告是反映药物临床试验研究设计、实施过程，并对试验结果做出分析、评价的总结性文件，是正确评价药物是否具有临床实用价值（有效性和安全性）的重要依据，是药品注册所需的重要技术资料。临床试验报告应按照《中药、天然药物临床试验报告的撰写原则》整理撰写。同时应注意：报告撰写者负有职业道德和法律责任。

（二）注册分类及资料项目要求

不同注册分类的中药、天然药物，其申报所需的资料项目不同，详见表2-2。

表 2-2 中药、天然药物不同注册分类需提交的申报资料

资料分类	资料项目	注册分类及资料项目要求										
		1	2	3	4	5	6			7	8	9
							6.1	6.2	6.3			
综述资料	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
药学资料	7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	9	-	+	+	-	▲	▲	▲	▲	-	-	-
	10	-	+	+	+	▲	▲	▲	▲	-	-	-
	11	-	+	+	-	▲	▲	▲	▲	-	-	-
	12	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	13	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	-
药学资料	14	+	+	±	+	+	+	±	±	±	±	-
	15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	17	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
药理毒理资料	19	+	+	*	+	+	+	+	+	+	±	-
	20	+	+	*	+	+	±	+	+	+	±	-
	21	+	+	*	+	+	±	+	+	-	-	-
	22	+	+	*	+	+	+	+	+	+	±	-
	23	+	+	±	+	+	+	+	+	+	±	-
	24	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	25	+	+	▲	+	*	*	*	*	*	-	-
	26	+	+	*	*	*	*	*	*	*	-	-
	27	*	*	*	*	*	*	*	*	*	-	-
	28	+	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-