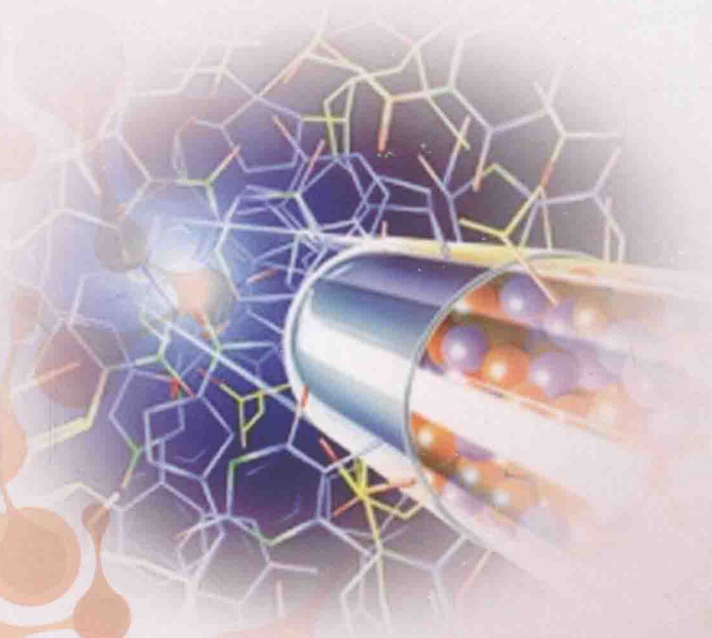


全国高等中医药院校特色创新教材



# 中药新药研制与开发

王利胜 主编



科学出版社

全国高等中医药院校特色创新教材

# 中药新药研制与开发

王利胜 主编

科学出版社

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本教材是中药学、药学类专业及中医药科技人员研究开发新药的教材和参考书,是依据国家食品药品监督管理局2007年10月颁布施行的《药品注册管理办法》,以及近年颁发的相关法规、办法和指导原则,汇集各中医药院校自编教材,参考已有文献和著作,结合当今中药新药研制的实际情况及从事中药新药研制的经验体会编制而成的。本教材共分十一章,系统地阐述了中药新药研制的全过程,主要内容有中药新药的申报、选题与立项、中药新药研究中的统计分析、中药新药制剂工艺研究、中药新药的质量标准研究、中药新药的稳定性研究、中药新药药理研究、中药新药非临床药代动力学研究、中药新药毒理学研究及中药新药临床研究等内容。

本教材可供中药学、药学相关专业学生在校学习之用,也可供从事中药新药开发研究的科技人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

中药新药研制与开发 / 王利胜主编. —北京: 科学出版社, 2016. 3

全国高等中医药院校特色创新教材

ISBN 978-7-03-047689-0

I. 中… II. 王… III. 中成药-产品开发-中医学院-教材 IV. TQ461

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 049727 号

责任编辑: 刘 亚 / 责任校对: 胡小洁

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

文林印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2016年3月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2016年3月第一次印刷 印张: 17

字数: 418 000

定价: 38.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

## 《中药新药研制与开发》编委会

主 编 王利胜

副主编 黄 萍 袁 捷 张英丰 张永萍

王廷春 桂双英 曹 岚 侯安国

编 委 (按姓氏笔画排序)

马 燕 (广州中医药大学) 王 玗 (广州中医药大学)

王 冰 (上海中医药大学) 王利胜 (广州中医药大学)

王春怡 (广州中医药大学) 王振华 (广州中医药大学)

王建刚 (广州中医药大学) 王廷春 (广州博济医药)

巴文强 (广州中医药大学) 刘 强 (南方医科大学)

李 周 (广州中医药大学) 张永萍 (贵阳中医学院)

张英丰 (广州中医药大学) 林良才 (广州中医药大学)

范文涛 (广州中医药大学) 侯安国 (云南中医学院)

袁 捷 (广州中医药大学) 桂双英 (安徽中医药大学)

凌家俊 (广州中医药大学) 涂 星 (湖北民族学院)

黄 萍 (广州中医药大学) 黄丽平 (海南医学院)

黄慧学 (广西中医药大学) 曹 岚 (江西中医药大学)

廖卫国 (广州中医药大学)

# 前 言

中医药是我国的传统瑰宝，为中华民族的繁衍昌盛做出了不可磨灭的贡献。随着现代科学技术和医疗水平的不断提高，中医药的现代化和国际化势在必行。在对传统中医药的继承整理的基础上，开发出安全、高效、低毒、质量稳定、工艺先进、检测方法科学、适合临床使用、符合国际市场需求的现代中药是促进中医药走向现代化的必经之路。越来越多新技术、新材料、新剂型广泛应用于中药新药的研制开发中，使得祖国医药的发展迈开新的步伐，不断展现出新的活力和广阔的前景。

然而，中药产品的技术含量较低，现代化程度不够，疗效不稳定等问题的存在严重制约了中医药产业的发展。那么，为促进中医药的发展，首要就是要培养一大批既懂得医药科研知识，又懂得药品注册法律法规的中药新药研究人员。为了帮助广大科研人员掌握中药新药研制的内容、程序、方法和要求，提高中药新药研制的科研水平，加快中药新药研制的速度，本编写团队依据国家食品药品监督管理局颁布，于2007年10月1日施行的《药品注册管理办法》的有关规定及近年实施的相关法规、办法和指导原则，参考已有文献和著作，结合当今中药新药研制的实际情况及从事中药新药研制的经验体会，编写了这本《中药新药研制与开发》。

本教材共分为十一章，包括绪论部分对新药相关概念、特点及发展和前景的论述；研究前准备包括选题与立项以及新药开发统计分析方法的选择；临床前研究包括中药新药制剂工艺研究、质量标准研究、稳定性研究、药理研究、非临床药代动力学研究和毒理学研究等内容；中药新药临床研究；以及中药新药的申报，内容有资料的准备和申报流程说明。本书涵盖了中药新药从方案设计到实验研究过程，再到新药临床研究和申报等一系列内容，重点突出了新药研究中备受重视的制剂工艺研究、质量标准制定、稳定性、药理毒理及药代动力学研究等内容，条理清晰，为中药新药研究人员提供了可靠的思路，以使中医药研究不断走向现代化和规范化。本教材不仅可供中药学、药学相关专业学生在校学习之用，而且也可供从事中药新药开发研究的科技人员参考。

中药新药研究是一个系统工程，涉及的学科广泛，限于编者的水平，疏漏之处在所难免，殷切希望广大读者提出宝贵意见和建议，以便修订完善，使教材质量不断提升。

《中药新药研制与开发》编委会

2015年9月

# 目 录

|                   |     |
|-------------------|-----|
| 第一章 绪论            | 1   |
| 第二章 中药新药的申报       | 7   |
| 第一节 中药注册分类及申报资料   | 7   |
| 第二节 临床申报与审批       | 13  |
| 第三节 申报新药证书及生产批准文号 | 18  |
| 第四节 新药的补充申请       | 19  |
| 第五节 中药新药的知识产权保护   | 20  |
| 第三章 选题与立项         | 22  |
| 第一节 中药新药选题        | 22  |
| 第二节 研究方案的设计       | 25  |
| 第三节 中药新药立项        | 26  |
| 第四章 中药新药研究中的统计分析  | 29  |
| 第一节 实验设计          | 29  |
| 第二节 统计分析方法的选择     | 42  |
| 第三节 统计分析软件        | 47  |
| 第五章 中药新药制剂工艺研究    | 50  |
| 第一节 概述            | 50  |
| 第二节 剂型筛选          | 51  |
| 第三节 工艺路线的选择       | 57  |
| 第四节 制剂前处理工艺研究     | 60  |
| 第五节 分离与纯化工艺       | 69  |
| 第六节 浓缩工艺及设备选择     | 73  |
| 第七节 干燥工艺及设备选择     | 75  |
| 第八节 制剂成型工艺研究      | 81  |
| 第九节 中试研究          | 88  |
| 第十节 包装工艺          | 90  |
| 第六章 中药新药的质量标准研究   | 95  |
| 第一节 质量标准设计原则      | 95  |
| 第二节 中药新药质量标准的制定   | 99  |
| 第三节 中药新药指纹图谱研究    | 112 |
| 第四节 GMP           | 119 |
| 第七章 中药新药的稳定性研究    | 135 |
| 第一节 概论            | 135 |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 第二节 稳定性研究内容              | 137 |
| 第三节 稳定性研究的结果评价           | 146 |
| 第四节 中药制剂稳定性研究的关键与难点      | 148 |
| 第八章 中药新药药理研究             | 150 |
| 第一节 主要药效学研究              | 150 |
| 第二节 一般药理学研究              | 168 |
| 第九章 中药新药非临床药代动力学研究       | 171 |
| 第一节 概述                   | 171 |
| 第二节 药代动力学基本概念及相关术语       | 172 |
| 第三节 临床常用给药途径药动学房室模型参数的计算 | 175 |
| 第四节 中药新药药动学研究            | 194 |
| 第十章 中药新药毒理学研究            | 204 |
| 第一节 概述                   | 204 |
| 第二节 急性毒性试验               | 206 |
| 第三节 长期毒性试验               | 212 |
| 第四节 特殊毒性试验               | 221 |
| 第十一章 中药新药临床研究            | 225 |
| 第一节 临床试验设计的原则和要求         | 225 |
| 第二节 新药临床试验的分期            | 226 |
| 第三节 临床研究的监督和管理           | 241 |
| 第四节 GCP                  | 251 |
| 第五节 临床试验设计方案实例           | 255 |
| 参考文献                     | 262 |

## 第一章 绪论

中医中药是我国人民创造的宝贵财富，以其独特的理论体系和临床疗效，在世界医药体系中独树一帜。随着我国经济的发展并加入世界贸易组织，我国医药事业面临着巨大的挑战，但也为我国中药新药的研制开发带来了前所未有的机遇。研究和开发中药新药已成为国内众多医药企业当今风险投资的热土和未来的立足之本。这一方面说明植物药作为治疗药品开始为国际社会广泛接受，另一方面说明我国中药研究的水平和地位也逐步得到提高。

对中药新药的研制开发是实现中医药现代化和国际化的重要途径和手段。在国际市场上，我国的中成药出口额所占比例甚小，大部分为日本、韩国等国家占有。因此在保持发扬中医药传统特色和优势的同时，充分利用现代科技手段和方法，研究开发符合市场需求的新一代中药新药，提高我国中药产品在国际市场上的竞争力，是目前中药新药开发中的重要研究内容之一。

在中药新药开发研究中，除了研究实施生产质量管理规范（GAP）、中药和植物药提取生产质量管理规范（GEP）、药品生产质量管理规范（GMP）、药品非临床研究质量管理规范（GLP）、药品临床试验质量管理规范（GCP）等重要环节，加强与国际接轨之外，深入研究中医药自身的特点和优势，并据此研制特色新药，将是今后中药新药研发的趋势。

### 一、中药新药的概念

中药新药是指未曾在中国境内上市销售的，在中医药理论指导下使用的药用物质及其制剂。中药新药必须按照国家的有关规定，经过认真的研究、制备，并经过国家食品药品监督管理局药品审评中心审评认可，由国家食品药品监督管理局批准发给新药证书及生产批准文号，才可投放市场销售使用。

中药新药研究要从临床实际需要出发，或者针对当前疑难病症寻找有效防治药物；或者针对常见病、多发病寻找疗效更好、毒性更小、作用长效的新制剂；或者改进工艺，降低成本，增强疗效；或者改变剂型，增加吸收，方便使用，提高稳定性；或者发掘利用新资源；或者在已知有效药物中提取、寻找活性强的有效成分或部位。总而言之，中药新药就是要围绕“安全、有效、可控”三个基本原则，突出一个“新”字，应尽量避免缺乏开拓性、创造性、科学性和先进性的低水平重复。

### 二、中药新药研究的特点

中药新药与化学药新药开发研究的首要区别是中药新药研制必须在中医药理论指导下进行，这是中药新药研制最基本也是最重要的特征；其次，中药经过上千年的使用，有丰富的文献资料，积累了许多宝贵的临床经验，这些都可供借鉴和参考；第三，中医重视并强调理、法、方、药，辨证施治的整体概念；第四，中药大多以复方配伍为主，成分复杂，目前难以某种成分说明其疗效作用；第五，中药新药质量受原药材质量的直接影响，原药材品



种、产地、采集时间、加工炮制等对该药的有效物质和质量有着明显的影响；另外，中药制备工艺、剂型等对其疗效也有重要的影响。因此，中药新药研制必须根据上述特点，结合其制剂特点、注册分类要求，根据不同情况采取不同的研究方法。

### 三、中医药理论在中药新药研制开发中的地位

凡是在中医药理论体系指导下，用于防治疾病的药物，统称为中药。中药学的核心是药性理论，药性理论归属于中医药理论体系，反映的是中医药理论思维内容和规律。因此，如果离开了中医药理论体系，中药就不能称之为中药。中药复方是针对特定病症多味中药的有机组合，方中君、臣、佐、使明确，符合中药的药性理论及配伍。中药新药的研制开发必须以中医理论为指导，结合现代的病理学和药理学等，运用现代科学技术进行研究，才能使中药的研制更具有优势与特色。

从很大程度上讲，中药新药研制是借中医药理论指导之名，行植物药或天然药物开发之实。几乎所有的中药新药研究开发都声称是在中医药理论指导下，但主要的研究工作与中医药理论的结合不是很紧密，甚至是脱节的。在中药新药研究指南或技术要求中，提取工艺、质量标准、药理试验、临床试验等实质性研究的内容和方法，都是参照甚至是沿用西医西药或国际天然药物研究的模式和要求来制定的。在中药复方提取工艺研究中，多数中药提取路线的制定和工艺条件的筛选，往往是“惟有效成分论”，复方的优势和配伍关系常常难以得到有效的表达。这里所指的“有效成分”往往是单味药的与复方功效相同或相似的某些药效作用，如保肝药的复方药物，不管是君药还是臣药，不管是佐药还是使药，都是注重提取其中具有保肝降酶作用或与此作用直接关联的成分。但事实上，一个合理配伍的中药复方，各单味药应该各司其职，化学提取也应该是依方随证，而不应是简单地提取合并相同或相似功效的成分，否则，就失去了复方配伍的真正要义。

### 四、中药新药研制开发的机遇

随着社会文明及现代科技的高速发展，人类生存环境的改变，人类疾病谱也发生了重大变化，过去的传染性疾病迅速减少，各种慢性病的患病率不断增高。越来越多的消费者开始青睐天然药物，热衷传统疗法，回归自然已成为一种世界潮流。过去在西方市场倍受限制和歧视的中医药开始走俏了。有资料表明：目前全世界已有 124 个国家建立了各种类型的中医药机构，作为防治疾病的一种手段，中医药已被日本、韩国和东南亚各国广泛应用，欧美国家也逐步放宽了对中医药使用的限制，有的国家已将中医药纳入了保险范畴，并在法律上予以认可。日本是较重视中药研究开发的国家，中药制剂年销售额达 1500 亿日元；德国在欧洲是传统药年销售额最大的国家，达 22 亿。德国 Schwabe 生产的银杏叶提取物制剂——tebonine（促进脑血管循环）年销售额超过 1 亿美元，银杏叶及其制剂仅在欧洲市场年销售额就达 1 亿美元。

我国的中药新药研究开发已走上科学化、规范化、标准化和法制化的轨道。至今已有 1141 种中药新药通过注册，其中一类占 11.5%，二类占 6.5%，三四类各占 40%，五类占 2%。随着中药新药研制水平的提高，新药取得了很高的经济效益。有专家预测，未来中药将成为全球性投资热点。国内外市场需求、我国经济的迅速发展、现代科技手段的应用都将促进我国中药产业形成新的经济增长点，这为我国中药事业的发展与创新带来前所未有的良

好机遇。

## 五、中药新药研究现状

尽管我们中药发展存在很好的发展前景,但是我国中药新药研究的现状并不乐观。

**1. 市场竞争力比较大** 当前受到来自国外“洋中药”的巨大压力,在国际市场上,我国的中成药出口额所占比例甚小,大部分被日本、韩国等占有。因此,在保持发扬中医药传统特色和优势的同时,充分利用现代科技手段和方法,研制开发符合市场需求的新一代中药新药,提高我国中药产品在国际市场上的竞争力,是目前中药新药开发中的重要研究内容之一。

**2. 中药新药研究中知识产权和专利保护不够** 中药是中国的国宝,其知识产权无疑属于中国。我国使用中药已有几千年的历史,但对中药的知识产权保护却一直不够重视,缺乏有效保护中药知识产权的手段和方法,对知识产权保护的意识也不强,致使许多中药知识产权流失。近年来,欧美、日、韩等发达国家凭借他们的专利经验,利用知识产权为武器,加强了对中药的科研投入,并利用我国中医古籍和民族草药文献来寻找新药。此外,我国是中医药的发源地,中药的科研及市场具有明显的优势,中药的技术和产品理应具有我们的自主知识产权。因此,有必要开展中药领域专利战略研究,针对中药自身的发展需要,结合中药行业发展目标,确定相关的发展战略。

**3. 中药新药研究人才欠缺** 医药行业属于知识密集型产业,对人才及其素质要求很高。不仅要注意培养新药研发人员的科研水平,更要提高其决策水平、管理水平,只有这样,中药新药研发才有可能融入市场经济的洪流。培养和造就一支强大的科技队伍,是发展医药科技事业的大计,亦是“科教兴药”战略的关键。在医药科技攻关、技术引进、技术开发的实践中,应注意发挥老科技人员的作用,努力培养中青年优秀人才,创造条件,使中青年学术带头人脱颖而出。

**4. 研究技术、设备落后** 我国的研究技术及科研设备在一定程度上也落后于欧美国家。生产企业多但规模小,而且比较分散,产品科技含量低,缺乏与国际通用标准接轨的产品质量标准。科研经费投入不足,中药研究和生产中低水平重复严重,这些问题的存在严重制约了我国中药产品在国际市场上的竞争力。

**5. 重基础,轻临床** 在中药研制和审评中,重基础、轻临床现象较普遍,新药临床试验的中心地位未得到应有的重视。我国中药新药审批给人的感觉是“严进宽出”,即对新药临床前研究工作的要求一直较高,申请新药临床批文难,淘汰率高,一旦获得新药临床试验批文,临床试验风险较小,通过率高,一般都能获得新药证书。相反,国外如美国FDA则采取“宽进严出”的政策,即申请新药临床试验比较容易,而申请新药证书则很难,新药在各期临床试验过程中淘汰率都很高,真正体现“以疗效为宗旨”的新药研发旨意。由于“疗效”的中心地位未得到应有的重视,多年来,不少疗效平平或无治疗特色的中药新药纷纷获准上市。其中不少品种凭借铺天盖地般的广告宣传和非常规的营销手段,大肆充斥医药市场,取得非常可观的效益。但是,这些所谓的新药绝大多数是昙花一现,很快成为过眼烟云。

**6. 中成药市场发展不平衡** 治疗某些疾病的中成药市场处于过饱和状态,竞争极其激烈,而防治某些常见病、多发病的中成药又极其缺乏,造成热的太热,冷的太冷。剂型发展

也不平衡,某些传统制剂剂型太多,而现代新制剂、新剂型又太少,研究和开发的力度不够。档次高的一二类新药少而又少,而三四类新药又太多,这一多一少就构成了目前中成药市场低水平重复格局。

## 六、中药新药研发的对策

面对中药新药研究中存在的种种问题,为了保护我们的宝贵财富,更是为了广大消费者的健康,应切切实实做好以下几点:

**1. 加强天然产物活性成分及中药有效部位的研究** 近年来,从天然产物中研究开发新药最引人瞩目的成果当算治疗卵巢癌的首选药物紫杉醇,于1992年批准上市。近70年来,我国先后研制出70余种新药并广泛应用于临床,其中两个举世公认的具有划时代意义的小蘗碱和青蒿素都是从我国常用中药中发掘出来的。中药有效部位的研究可为相关学科的渗透提供新的增长点和新领域,创造有中国特色的新医药学。确定复方有效部位,探讨有效部位的主次,建立复方量效关系,对有效部位中主要药效物质基础或者主要药效物质群的研究是中药复方化学研究的重点,也是探明中药复方配伍规律、药效作用机制的基础。只有这样,才能推出组方合理、工艺先进、高效安全、体现中医药特色的中药新药,推动中药走向世界。

**2. 深入优势研究和疗效评价研究,扩大影响** 方剂是在中医理论指导下,通过有机配伍而形成的特殊的药物整体,其独特的优势在于以多种有效组分为基础的,以多靶点、多途径、多层次为作用特点的整合调节作用。疾病一旦产生,其对机体产生的病理生理影响不是单一的,而是极其复杂的,涉及机体生命活动多个方面、多个环节。中药方剂是通过多组分作用在多靶点,融合拮抗、补充、整合、调节等多种功效而起到治疗作用,在防治疾病过程中就具有改善机体病理状况和调节机体生理功能的显著优势。加强这种优势研究,阐述其特点和机制,是提高中药市场竞争力的有效途径之一。

一种药物,其价值就在于能否治疗疾病,即临床疗效。只要具有明确的临床疗效,就有市场,临床疗效是说明问题的关键。中医药几千年来为中华民族的生存发展做出了巨大贡献,其临床疗效是肯定的。近几十年来,我们也开展了大量中医药的临床研究,但往往是低水平重复,没有统一的标准,缺乏科学性,虽然国家批准生产的中药新药已经很多,但几乎都得不到国际上的认可。因此,开展多中心、随机双盲、对照试验研究,提高临床研究的水平和科学性,也是中药新药开发研究的关键问题之一。开发中药新药的过程要符合国际规范,中药才具有国际竞争力,才能走向世界。

**3. 加强中药新药的知识产权保护** 从总体上来看,我国中医药知识产权意识还比较薄弱,致使许多宝贵的中药知识财富面临被攫取的危险。近几年,对于中医药产业知识产权保护虽然引起了重视,但相关的法律法规还不够完善,在如何操作及申请国外的知识产权保护方面还有很大欠缺。因此,要针对中药自身的特点和发展需要,研究中药知识产权保护的内容,制定和完善相关法规,强化知识产权保护意识,一方面要加强对原有名特优中成药知识产权的保护,另一方面在研制开发中药新药的过程中,注意研究其知识产权保护的相关内容,包括研究的技术、方法等都应受到法律的保护。开发的新药应该是具有自主知识产权的中药新药,有一系列的国内和国际专利,并形成技术壁垒,有效地保护中药品种和中药产业。

4. 加强现代新技术新方法在制剂工艺中的应用 加强微波萃取、超临界萃取、液滴逆流萃取、超声波萃取等和分离技术中的层离技术、大孔吸附技术、凝胶分子筛选技术、膜分离技术、超速离心技术等,以及干燥技术中的喷雾干燥、冷冻干燥等技术在中药新药研究中的应用。此外,尚有新辅料、固体分散技术和环糊精包合等技术的应用。

5. 培养创新型人才 为了中医药事业的发展,我们必须培养创新型的人才,培养他们的创新精神和创新能力。创新精神和创新能力是新时代对人才最主要的内涵要求,要加强教学体制改革,培养创新意识、激发创新行为、建立创新教育新模式。

## 七、中药新药研究与中药现代化

所谓中药现代化是指继承和发扬传统中医药的优势和特色,结合现代的科学技术和手段,研究开发符合国际通行的医药标准和规范,能够合法地以药品身份进入国际医药市场的中药产品。中药现代化主要涉及三个方面:第一,思想观念现代化。中药的现代化首先就应该强调指导思想的现代化,必须突破传统思想的束缚。第二,技术领域的现代化。要注重现代生物技术及转基因技术在中药领域的应用,加强对先进的符合 GMP 要求的生产工艺的研究,提出切合中药特点的质量控制体系,通过 GAP—GLP—GMP 体系,强化质量控制,力求实现质量稳定可控。第三,对已有临床疗效肯定的古方、复方进行二次改造,主要是利用现代制剂技术,推动落后传统工艺的改造,使之能被世人认可,与国际创新药接轨。

中药现代化应充分利用新技术、新方法,加强中药创新性的研究。创新可从以下几方面考虑:①新物质,即新的有效成分、有效部位、新的组方;②作用效果更新;③作用机制更新;④治疗范围新;⑤开发新剂型;⑥剂量要小。同时不可忽视名优中成药的二次开发。

中药开发是比较有优势的领域,是能带动整个医药产业关键性技术进步与创新的领域。我们应该对中药产业在医药产业中的战略地位有充分的认识,应当通过中药领域的率先性技术进步与创新,填补化学制药产业由仿制向创新型转变过程中出现的空白点。

## 八、中药新药评价

寻找并发现新药后,就要根据新药评价的内容逐一进行研究。根据我国新药审批办法规定的新药类别,确定该完成哪些内容的实验研究。新药评价内容一般可按学科和按审批办法的具体要求来分。

1. 药学评价 药学评价是新药评价的基础,它直接决定和影响着新药的安全、有效、优质、稳定。其主要内容有名称、结构、分子式、理化性质、合成路线和工艺、制剂处方和制作工艺、定性鉴别、含量测定、稳定性试验、质量标准和起草说明等。

2. 临床前药理学评价 临床前药理学评价是新药评价的核心之一,有效与否决定该药能否进入临床评价。其主要内容有:①主要药效学,一般要求用 2 种动物、2 种以上方法、2 个途径、3 个剂量、空白对照、阳性对照和模型对照等;②一般药理学,一般要求 2~3 个有效剂量、临床给药途径、至少观察对神经系统、心血管系统和呼吸系统的影响;③药代动力学,一般要求 3 个剂量,提供常规药动学参数、模室类型和分布排泄试验。

3. 临床前毒理学评价 临床前毒理学评价是新药评价的核心之一,毒性的大小直接决定和影响新药能否进入临床和进入临床后可能的风险与新药开发的前景。其主要内容有急性毒性、长期毒性、毒代动力学、特殊毒性、局部用药毒性、过敏试验、刺激性试验和药物依

赖性试验。

**4. 临床评价** 临床评价是新药评价的关键,成功与否在此一举。临床无效或毒性太大不可能批准上市,疗效不明显或毒性大的新药也没有开发前景。其主要内容是临床疗效、毒性和不良反应观察,分Ⅰ~Ⅳ期临床研究:Ⅰ期临床研究主要是耐受性试验和药动学研究;Ⅱ期临床研究是随机双盲对照研究;Ⅲ期临床研究主要是扩大临床试验;Ⅳ期临床研究是继续扩大临床试验范围、特殊临床试验、补充临床试验和不良反应观察等。

综上所述,近年来中药新药研究成绩显著,问题突出,创新不够,低水平重复严重,政策法规、技术标准有待进一步修改、补充、完善,监督管理有待加强,增加投入、鼓励创新、提高质量、限制数量、抑制低水平重复,加强医药结合、多学科结合,采取各种对策才能更好地开展中药新药研究。

中药新药开发研究是一项庞大的系统工程,需要多个专业、部门的整体协作,需要多个学科的相互渗透与融合,在保持和发扬中医药特色与优势的同时,汲取现代科学理念,采用现代科学技术与方法,研制现代化的中药新药,这样的新药才符合社会生活发展的要求。机遇与挑战并存,一方面面临着国际医药市场的巨大压力,另一方面也唤醒了国家、医药学界乃至全社会对中医药行业的关注。如何利用对中医药文化领先独特的理解,加强中药新药的研制,在未来的中医药市场中独占鳌头,是应当深入思考的问题。

## 第二章 中药新药的申报

### 第一节 中药注册分类及申报资料

#### 一、中药注册分类

根据国家食品药品监督管理局于2007年7月10日颁布并于2007年10月1日实施的《药品注册管理办法》(局令第28号)的有关规定,中药的注册分类分为九类十一个方面,即按中药新药注册申报的分为六类八个方面、按中药新药申请程序申报的分为两类、仿制药申请一类。

##### (一) 注册分类

注册分类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。

注册分类2:新发现的药材及其制剂。

注册分类3:新的中药材代用品。

注册分类4:药材新的药用部位及其制剂。

注册分类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。

注册分类6:未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂。

注册分类7:改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂。

注册分类8:改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂。

注册分类9:仿制药。

##### (二) 说明

注册分类中1~6的品种为新药,注册分类中7、8按新药申请程序申报。

##### 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”

是指国家药品标准中未收载的从植物、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”是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”)收载的药材及其制剂。

3. “新的中药材代用品”是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载的药用物质。

4. “药材新的药用部位及其制剂”是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”是指国家药品标准中未收载的从单一植物、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” 包括以下三类。

(1) 中药复方制剂。

(2) 天然药物复方制剂。

(3) 中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂。

中药复方制剂应在传统医药理论指导下组方。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” 是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” 是指在给药途径不变的情况下改变剂型的制剂。

9. “仿制药” 是指注册申请我国已批准上市销售的中药或天然药物。

## 二、申报资料项目及说明

### (一) 申报资料项目

#### 第一部分：综述资料。

资料项目 1：药品名称。

资料项目 2：证明性文件。

资料项目 3：立题目的与依据。

资料项目 4：对主要研究结果的总结及评价。

资料项目 5：药品说明书样稿、起草说明及最新参考文献。

资料项目 6：包装、标签设计样稿。

#### 第二部分：药学研究资料。

资料项目 7：药学研究资料综述。

资料项目 8：药材来源及鉴定依据。

资料项目 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。

资料项目 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。

资料项目 11：提供植物、矿物标本，植物标本应当包括花、果实、种子等。

资料项目 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。

资料项目 13：化学成分研究的试验资料及文献资料。

资料项目 14：质量研究工作的试验资料及文献资料。

资料项目 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。

资料项目 16: 样品检验报告书。

资料项目 17: 药物稳定性研究的试验资料及文献资料。

资料项目 18: 直接接触药品的包装材料和容器的选择依据次质量标准。

第三部分: 药理毒理研究资料。

资料项目 19: 药理毒理研究资料综述。

资料项目 20: 主要药效学试验资料及文献资料。

资料项目 21: 一般药理研究的试验资料及文献资料。

资料项目 22: 急性毒性试验资料及文献资料。

资料项目 23: 长期毒性试验资料及文献资料。

资料项目 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。

资料项目 25: 遗传毒性试验资料及文献资料。

资料项目 26: 生殖毒性试验资料及文献资料。

资料项目 27: 致癌试验资料及文献资料。

资料项目 28: 动物药代动力学试验资料及文献资料。

第四部分: 临床试验资料。

资料项目 29: 临床试验资料综述。

资料项目 30: 临床试验计划与方案。

资料项目 31: 临床研究者手册。

资料项目 32: 知情同意书样稿、伦理委员会批准件。

资料项目 33: 临床试验报告。

## (二) 说明

### 1. 申报资料项目说明

(1) 第一部分: 综述资料方面。资料项目 1 药品名称包括: ①中文名; ②汉语拼音名; ③命名依据。

(2) 资料项目 2 证明性文件包括: ①申请人合法登记证明文件、《药品生产许可证》、《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。

如为进口申请, 还应提供: ①生产国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件、公证文书; 出口国物种主管当局同意出口的证明; ②由境外制药厂商常驻中国代表机构办理注册事务的, 应当提供《外国企业常驻中国代表机构登记证》复印件; 境外制药厂商委托中国代理机构代理申报的, 应当提供委托文书、公证文书及中国代理机构的《营业执照》复印件; ③安全性试验资料应



当提供相应的药物非临床研究质量管理规范证明文件；临床试验用样品应当提供相应的药品生产质量管理规范证明文件。

(3) 资料项目 3 立题目的与依据：中药材、天然药物应当提供有关古、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。中药还应提供有关传统医药的理论依据及古籍文献资料综述等。

(4) 资料项目 4 对研究结果的总结及评价：包括申请人对主要研究结果进行的总结，以及从安全性、有效性、质量可控性等方面对所申报品种进行的综合评价。

(5) 资料项目 5 药品说明书样稿、起草说明及最新参考文献：包括按有关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。

(6) 第二部分：药学研究资料方面。资料项目 16 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。

(7) 第三部分：药理毒理研究资料方面。资料项目 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；根据药物给药途径及制剂特点提供相应的制剂安全性试验资料。具有依赖性倾向的新药，应提供药物依赖性试验资料。

(8) 资料项目 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、保胎药或有细胞毒作用等的新药），应报送遗传毒性试验资料。

(9) 资料项目 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资料。

(10) 资料项目 27 致癌试验资料及文献资料：新药在长期毒性试验中发现有细胞毒作用或者对某些脏器组织生长有异常促进作用的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。

## 2. 申报资料的具体要求

(1) 申请新药临床试验，一般应报送资料项目 1~4 和 7~31。

(2) 完成临床试验后申请新药生产，一般应报送资料项目 1~33 及其他变更和补充的资料，并详细说明变更的理由和依据。

(3) 申请仿制药（中药、天然药物注射剂等需进行临床试验的除外），一般应报送资料项目 2~8、12 和 15~18。

(4) 进口申请提供的生产国家或者地区政府证明文件及全部技术资料应当是中文本并附原文；其中质量标准的中文本必须按中国国家药品标准规定的格式整理报送。

(5) 由于中药、天然药物的多样性和复杂性，在申报时，应当结合具体品种的特点进行必要的相应研究。如果减免试验，应当充分说明理由。

(6) 中药、天然药物注射剂的技术要求另行制定。

(7) 对于“注册分类 1”的未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等中提取的有效