

# 新药研究与开发

王曙 编

四川大学出版社



新药研究与开发是制药行业发展的火车头，日益受到医药教育界、产业界和各级政府的重视；同时由于事关人类健康，其过程也受到各国政府相关政策法规的严格管控和审评。新药研究与开发不仅技术性很强，涉及的知识面也十分广泛，但却有自身的特点和规律。对于药学专业的学生而言，学习和掌握这些特点和规律，可以较为顺利地投身到新药研究与开发的科学实践中来，锻炼综合运用所学知识进行创新的能力，这对培养我国创新型药物研究后备人才很有必要。

编者从事新药研究与开发教学已逾 10 年，从事新药研究与开发方面的科研工作更有 20 多年。曾主持和亲历了从新药构思立项到临床前研究、临床研究、资料申报与被审评，直到成果转化等研究与开发的全过程。整体而言，新药研究与开发是一项系统工程，涉及医药、化工、财务、管理与风险控制等方方面面，但其具体过程又由许多不同学科的人员分别完成。作为药学专业的学生，一般都是从一些具体的试验研究环节或过程中逐步介入到新药研究与开发中来的；在这个过程中，掌握新药研究与开发的特点、规律和我国注册申报的相关法规对把握研究工作的方向非常重要，而恰好是这个环节，现有的药学教学体系还处于空白或无系统介绍。已有不同研究背景的学者从不同的角度论述了新药研究与开发的有关知识，但适合于（中）药学专业本科阶段的系统介绍新药研究与开发中申报资料研究与撰写的教学用书尚未见到。基于这样的情况，编者根据自己的教学和科研实践经验编撰了这本《新药研究与开发》，主要的读者对象是全国高等学校药学本科教学的师生及有关新药研究与开发人员。

需要特别说明的是，我国食品药品监督管理局药品审评中心近年来陆续颁布了有关新药研究的“技术

指导原则”，学习和掌握这些原则，且认真地按照“原则”开展工作，对提高新药研究水平、规避风险至关重要。这些原则有的具有法规性质，是必须遵从的。从技术层面讲，“原则”中的方法具有很强的可操作性。因此，在本教材中，尽可能地参考了已经颁布的“技术指导原则”（临床研究部分除外），有的章节部分引用了“原则”的内容，用以保证本教材内容的准确性。在此一并向这些“技术指导原则”课题研究组的作者表示敬意。限于篇幅，根据教材的特点，我们对“原则”中的属于在药学专业相关课程已学过的内容进行了精简。

本书由四篇组成，分别介绍新药研究与开发概况、综述资料、药学研究和药理毒理研究等；临床研究的情况更为复杂，本课程因学时有限，暂未涉及。其内容适合30~60学时教学用。

限于编者的水平和编写时间仓促，疏漏、不妥之处在所难免，殷切希望各药学院校师生和其他读者多提宝贵意见。

编者

2013年3月

# 目 录

## 第一篇 概 述

第一章 新药及其注册程序·····	( 2 )
第一节 中药注册分类与申报资料项目·····	( 2 )
第二节 化学药品注册分类及申报资料项目·····	( 9 )
第三节 新药注册的基本程序·····	( 16 )
第二章 新药研发的风险·····	( 18 )
第一节 新药研发风险的类型·····	( 18 )
第二节 新药研发的技术风险·····	( 19 )
第三节 新药研发项目的管理风险·····	( 21 )
第三章 化学药物研发的特点与我国的现状·····	( 24 )
第一节 化学药物的发展概况·····	( 24 )
第二节 化学药物新药研发特点·····	( 25 )
第三节 我国化学药物新药研发特点·····	( 28 )
第四章 中药新药研发的特点与优势·····	( 32 )
第一节 中药的战略地位与新药研发瓶颈·····	( 32 )
第二节 中药新药研发优势·····	( 33 )
第三节 中药新药研发的主要途径·····	( 34 )

## 第二篇 新药申报综述部分资料

第一章 药品名称·····	( 38 )
第一节 中药、天然药物命名的技术要求·····	( 38 )
第二节 化学药品命名的技术要求·····	( 39 )
第二章 证明性文件·····	( 42 )
第一节 中药、天然药物申报资料证明性文件·····	( 42 )
第二节 化学药品申报资料证明性文件·····	( 42 )
第三章 立题目的与依据·····	( 44 )
第一节 中药、天然药物立题目的与依据·····	( 44 )
第二节 化学药品立题目的与依据·····	( 45 )
第四章 对主要研究结果的总结及评价·····	( 48 )
第一节 中药、天然药物申报资料对主要研究结果的总结及评价·····	( 48 )
第二节 化学药品申报资料对主要研究结果的总结及评价·····	( 50 )
第五章 药品说明书和标签及起草说明·····	( 54 )
第一节 药物说明书和标签总的起草说明和要求·····	( 54 )
第二节 中药、天然药物说明书及起草说明·····	( 56 )
第三节 化学药品、治疗用生物制品说明书及起草说明·····	( 62 )

## 第三篇 药学研究资料

第一章 药学研究资料综述·····	( 70 )
第一节 中药、天然药物药学研究资料综述·····	( 70 )

第二节	化学药物药学研究资料综述·····	( 72 )
第二章	有关药材的研究资料·····	( 75 )
第三章	中药、天然药物生产工艺研究·····	( 77 )
第一节	实验预试与方案设计·····	( 77 )
第二节	提取纯化工艺研究·····	( 77 )
第三节	中药、天然药物制剂研究·····	( 79 )
第四节	中药、天然药物中试研究·····	( 82 )
第四章	化学药物制剂及原料药的制备和结构确证研究·····	( 84 )
第一节	化学药物制剂研究·····	( 84 )
第二节	原料药制备研究·····	( 87 )
第三节	化学药物原料药结构确证研究·····	( 90 )
第五章	质量研究与质量标准起草·····	( 98 )
第一节	化学药物质量控制分析方法验证技术研究·····	( 98 )
第二节	化学药物杂质研究·····	( 103 )
第三节	化学药物质量标准研究·····	( 110 )
第四节	中药、天然药物质量研究与质量标准起草·····	( 116 )
第六章	药品稳定性研究·····	( 118 )
第一节	中药、天然药物稳定性研究·····	( 118 )
第二节	化学药物稳定性研究·····	( 121 )

#### 第四篇 药理毒理研究资料

第一章	药理毒理研究综述·····	( 125 )
第一节	中药、天然药物药理毒理研究·····	( 125 )
第二节	化学药品药理毒理研究综述撰写格式和要求·····	( 129 )
第二章	主要药效学研究·····	( 134 )
第一节	中药、天然药物主要药效学研究·····	( 134 )
第二节	化学药物主要药效学研究·····	( 135 )
第三章	一般药理学研究·····	( 136 )
第一节	中药、天然药物一般药理学研究·····	( 136 )
第二节	化学药物一般药理学研究·····	( 138 )
第四章	急性毒性试验研究·····	( 141 )
第一节	中药、天然药物急性毒性试验研究·····	( 141 )
第二节	化学药物急性毒性试验研究·····	( 146 )
第五章	长期毒性试验研究和其他毒性试验研究·····	( 152 )
第一节	中药、天然药物长期毒性试验研究·····	( 152 )
第二节	化学药物长期毒性试验研究·····	( 160 )
第三节	其他毒性试验研究·····	( 165 )
第六章	非临床药代动力学研究·····	( 168 )
第一节	中药、天然药物非临床药代动力学研究·····	( 168 )
第二节	化学药物非临床药代动力学研究·····	( 168 )
第七章	主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验研究·····	( 177 )
第一节	中药、天然药物局部刺激性和溶血性试验研究·····	( 177 )
第二节	中药、天然药物免疫毒性试验研究·····	( 187 )
第三节	化学药物刺激性、过敏性和溶血性试验研究·····	( 198 )

## 第一篇 概述

新药的研究与开发（以下简称研发）是引领制药行业发展的火车头，其成就是代表制药行业科技水平的标杆；尤其是对现代制药企业来说，新药的研发能力是其生存的核心竞争力之一，对企业的经营战略具有重要影响，决定了企业的盛衰。

新药研发是一项非常庞大的系统工程，医药领域有许多学科和专业与其有直接或间接的联系，从多个途径以不同方式参加到新药研发中来。但是从制药企业的需求角度来看，新药研发是一项目的性很强，需要周密策划，慎重决策，务求全胜的战略任务。这个任务需要一个专门从事新药研发的团队的不懈努力才能完成。通过对新药研发特有专业知识的系统介绍，培养医药专业学生的创新精神，并使之初步具备从事新药研发的能力，不仅对学生在工作中顺利成长有利，对我国制药行业的发展也是十分必要的。

本课程以基本学完各门药学专业课程的高年级学生为主要对象，讲授从事新药研发工作所特有的基本思路 and 具体步骤，包括如何根据我国药品注册法规的要求来设计研究方案，展开实验研究并最终写出规范的申报资料。限于学时和学科背景，本课程主要讲授中药（天然药物）和化学药物这两类在我国占制药行业主导地位的新药研发知识。

新药研发是实践性很强的科研工作。如何选题和预试、如何筹措经费和规避风险、如何展开试验与撰写资料、如何申报以及成果转化等都是这项工作中密切联系的重要方面。这些问题不可能在一门课程里面全部进行深入探讨。作为初学者应由浅入深、循序渐进才能避免走弯路或遭受不必要的损失。根据上述考虑，本课程在探讨创新药物一般的研发思路等“务虚”话题以外，主要讨论的是新药研发的“实务”，即在一个新药研发的课题已经选定的情况下如何根据相关法规将这个新药“孵化”出来（新药注册申请成功）的问题：实验如何设计、数据如何收集整理、申报资料如何撰写等。

放眼全球，我国在新药研发方面的巨大潜力还有待于进一步唤醒：中医药在全世界独树一帜，提供了很多值得进一步发掘的“素材”；庞大的消费群为企业的研发产品提供了回报丰厚的沃土；加之国家对新药研发的有力支持，形成了我国制药行业有可能处于国际领先地位的战略性优势。完全有理由相信曾经孕育了“四大发明”的中华民族，必将在生物医药领域取得举世瞩目的成果，而培养出具有创新精神和创新能力的科技人才无疑是取得这些成果的重要基础。

# 第一章 新药及其注册程序

从事新药研发，首先要清楚“新药”的法定概念。根据我国食品药品监督管理局于2007年颁布的《药品注册法规》，“新药”是指未曾在中国境内上市销售的药品。与其他科研活动的一个显著不同之处在于，新药研究的科研活动（试验条件、试验内容、试验记录和申报资料等）必须按照食品药品监管部门规定的条件和规则等来进行，也就是要依据《药品注册法规》来进行，一般要根据特定的要求在特定的范围内研究，否则研究活动就容易走弯路。

在知道新药的概念的基础上，还必须清楚新药的类别。不同类别的新药的研发途径和方法有显著差异，只有搞清楚各类新药的具体情况，才能有针对性地采取相应的方法、按照相应的要求去完成新药的研制并注册成功。

本书主要讨论中药（含天然药物）和化学药品的新药研发。

## 第一节 中药注册分类与申报资料项目

### 一、注册分类

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。

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. 已有国家标准的中药、天然药物。

### 二、对分类的说明

注册分类1~8的品种为新药，注册分类9的品种为已有国家标准的药品。

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：6.1 传统中药复方制剂；6.2 现代中药复方制剂；6.3 天然药物复方制剂；6.4 中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂。

传统中药复方制剂应在传统医药理论指导下组方，以传统工艺制成，处方中药材必须具有法定标准。

现代中药复方制剂应在传统医药理论指导下组方，可以采用非传统工艺制成。

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”包括：不同给药途径之间相互改变的制剂及局部给药改为全身给药的制剂。

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. “已有国家标准的中药、天然药物”是指我国已批准上市销售的中药或天然药物的注册申请。

### 三、申报资料项目

#### (一) 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。

#### (二) 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、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及文献资料，辅料来源及质量标准。
13. 确证化学结构或组分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。

### (三) 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. 致突变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。

### (四) 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。

## 四、申报资料项目简要说明

### (一) 综述资料

1. 药品名称,包括:①中文名;②汉语拼音名;③命名依据。

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、公证文书以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. 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. 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. 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。

## (二) 药学研究资料

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。

## (三) 药理毒理研究资料

1. 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。

2. 致突变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),应报送致突变试验资料。

3. 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、保胎药以及致突变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。

4. 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器官组织生长有异常促进作用的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。

## 五、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、7~31。

2. 完成临床试验后申请新药生产,一般应报送项目资料1~6、15~17、29~33以及其他变更和补充的资料,并详细说明理由和依据。

3. 申请已有国家标准的中药、天然药物(中药、天然药物注射剂除外),一般应报送项目资料2、4~8、12、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. 由于新品种的多样性和复杂性,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、天然药物注射剂的主要成分应当基本清楚,与口服给药途径比较有明显优势,其主治或适应证为急重病症。鉴于对中药、天然药物注射剂安全性和质量控制复杂性的考虑,对其技术要求另行制定。

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

成分及其制剂，当有效成分或其代谢产物与已知致癌物质有关或相似、预期连续用药6个月以上或治疗慢性反复发作性疾病而需经常间歇使用时，必须提供致癌性试验资料。

8. 对于“注册分类3”新的中药材代用品，除按“注册分类2”的要求提供临床前的相应申报资料外。还应当提供与被替代药材进行药效学对比的试验资料，并提供进行人体耐受性试验以及通过相关制剂进行临床等效性研究的试验资料。如果代用品为单一成分，尚应当提供药代动力学试验资料及文献资料。

新的中药材代用品获得批准后，申请使用该代用品的制剂应当按补充申请办理，但应严格限定在被批准的可替代的功能范围内。

9. 对于“注册分类5”未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等中提取的有效部位及其制剂，除按要求提供申报资料外，尚需提供以下资料：

(1) 申报资料项目第12项中，需提供有效部位筛选的研究资料或文献资料；申报资料项目第13项中，需提供有效部位主要化学成分研究资料及文献资料。

(2) 由数类成分组成的有效部位，应当测定每类成分的含量，并对每类成分中的代表成分进行含量测定且规定下限（对有毒性的成分还应该增加上限控制）。

(3) 申请由同类成分组成的有效部位及其制剂，如其中含有已上市销售的从植物、动物、矿物等中提取的有效成分，则应当与该有效成分进行药效学及其他方面的比较，以证明其优势和特点。

10. 对于“注册分类6”未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂，按照不同类别的要求应提供资料为：

(1) 传统中药复方制剂的主治病证在国家中成药标准中没有收载，可免做药效、毒理研究，临床试验只需做100对。但是，如果有下列情况之一者需提供毒理试验资料：一是含有法定标准中标示有毒性及现代毒理学证明有毒性的药材，二是含有十八反、十九畏的配伍禁忌。

(2) 现代中药复方制剂，处方中使用的药用物质应当符合法定标准，如果处方中含有无法定标准的药用物质，还应当参照“注册分类2”中的要求提供临床前的相应申报资料。

(3) 天然药物复方制剂应当提供多组分药效、毒理相互影响的试验资料及文献资料，处方中如果含有无法定标准的药用物质，还应当参照“注册分类2”中的要求提供临床前的相应申报资料。

(4) 中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂中的药用物质必须符合法定标准，申报临床时应当提供中药、天然药物和化学药品间药效、毒理相互影响（增效、减毒或互补作用）的比较性研究试验资料、文献资料，以及中药、天然药物对化学药品生物利用度影响的试验资料；申报生产时应当通过临床试验证明其组方的必要性，并提供中药、天然药物对化学药品人体生物利用度影响的试验资料。处方中含有的化学药品（单方或复方）必须被国家药品标准收载。

11. 对于“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，应当说明新制剂的优势和特点。新制剂的功能主治或适应证原则上应与原制剂相同，其中无法通过药效或临床试验证实的，应当提供相应的资料。

改变剂型时，如果生产工艺有质的改变，申报资料应当提供新制剂与原制剂在制备工艺、剂型、质量标准、稳定性、药效学、临床等方面的对比试验及毒理学的研究资料。

改变剂型时，如果生产工艺无质的改变，可减免药理、毒理和临床的申报资料（缓



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	6.4			
药学资料	7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	9	-	+	▲	-	▲	-	▲	▲	▲	-	-	-
	10	-	+	▲	+	▲	-	▲	▲	▲	-	-	-
	11	-	+	▲	-	▲	-	▲	▲	▲	-	-	-
	12	+	+	▲	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	13	+	+	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-
	14	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-
	15	+	+	▲	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	17	+	+	▲	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
药理毒理资料	19	+	+	*	+	+	*	+	+	+	+	*	-
	20	+	+	*	+	+	*	+	+	+	+	*	-
	21	+	+	*	+	+	-	-	+	-	-	-	-
	22	+	+	*	+	+	*	+	+	+	+	*	-
	23	+	+	*	+	+	*	+	+	+	+	*	-
	24	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	25	+	+	▲	+	*	-	*	*	*	*	-	-
	26	+	+	*	*	*	*	*	*	*	*	-	-
	27	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	-	-
28	+	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
临床资料	29	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*	*
	31	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*	*
	32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*	*
	33	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*	*

说明:

1. “+” 指必须报送的资料;
2. “-” 指可以免报的资料;
3. “±” 指可以用文献综述代替试验研究的资料;
4. “▲” 具有法定标准的中药材、天然药物可以不提供, 否则必须提供资料;
5. “\*” 按照申报资料项目说明和申报资料具体要求。

## 第二节 化学药品注册分类及申报资料项目

### 一、注册分类

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的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国外上市销售的制剂;
  - (4) 国内上市销售的制剂增加已在外国批准的新适应证。
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。

### 二、申报资料项目

#### (一) 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、起草说明及相关参考文献。
6. 包装、标签设计样稿。

#### (二) 药学研究资料

7. 药学研究资料综述。
8. 原料药生产工艺的研究资料及文献资料; 制剂处方及工艺的研究资料及文献资料。
9. 确证化学结构或者组分的试验资料及文献资料。
10. 质量研究工作的试验资料及文献资料。
11. 药品标准及起草说明, 并提供标准品或者对照品。
12. 样品的检验报告书。
13. 原料药、辅料的来源及质量标准、检验报告书。

14. 药物稳定性研究的试验资料及文献资料。
15. 直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准。

### (三) 药理毒理研究资料

16. 药理毒理研究资料综述。
17. 主要药效学试验资料及文献资料。
18. 一般药理学的试验资料及文献资料。
19. 急性毒性试验资料及文献资料。
20. 长期毒性试验资料及文献资料。
21. 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)刺激性等特殊安全性试验资料和文献资料。
22. 复方制剂中多种成分药效、毒性、药代动力学相互影响的试验资料及文献资料。
28. 致突变试验资料及文献资料。
24. 生殖毒性试验资料及文献资料。
25. 致癌试验资料及文献资料。
26. 依赖性试验资料及文献资料。
27. 非临床药代动力学试验资料及文献资料。

### (四) 临床试验资料

28. 国内外相关的临床试验资料综述。
29. 临床试验计划及研究方案。
30. 临床研究者手册。
31. 知情同意书样稿、伦理委员会批准件。
32. 临床试验报告。

## 三、申报资料项目简要说明

### (一) 综述资料

1. 药品名称: 包括通用名、化学名、英文名、汉语拼音, 并注明其化学结构式、分子质量、分子式等。新制定的名称, 应当说明命名依据。

2. 证明性文件:

(1) 申请人机构合法登记证明文件(营业执照等)、《药品生产许可证》及变更记录页、《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、工艺等专利情况及其权属状态说明, 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、放射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》复印件及临床试验用药的质量标准。

(5) 申请制剂的, 应提供原料药的合法来源证明文件, 包括原料药的批准证明文件、药品标准、检验报告、原料药生产企业的营业执照、《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》认证证书、销售发票、供货协议等的复印件。

(6) 直接接触药品的包装材料和容器的《药品包装材料和容器注册证》或者《进口

包装材料和容器注册证》复印件。

3. 立题目的与依据：包括国内外有关该品种研发、上市销售现状及相关文献资料或者生产、使用情况的综述。

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，并从安全性、有效性、质量可控性等方面对所申报品种进行综合评价。

5. 药品说明书、起草说明及相关参考文献：包括按有关规定起草的药品说明书、说明书各项内容的起草说明、相关文献。

## （二）药学研究资料

1. 药学研究资料综述：是指所申请药物的药学研究（合成工艺、剂型选择、处方筛选、结构确证、质量研究和质量标准制定、稳定性研究等）的试验和国内外文献资料的综述。

2. 原料药生产工艺的研究资料：包括工艺流程和化学反应式、起始原料和有机溶媒、反应条件（温度、压力、时间、催化剂等）和操作步骤、精制方法、主要理化常数及阶段性的数据积累结果等，并注明投料量和收得率，以及工艺过程中可能产生或引入的杂质或其他中间产物。

3. 质量研究工作的试验资料及文献资料：包括理化性质、纯度检查、溶出度、含量测定和方法学验证，以及阶段性的数据积累结果等。

4. 药品标准及起草说明，并提供标准品或者对照品：质量标准应当符合《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）最新版的格式，并使用其术语和计量单位。所用试药、试液、缓冲液、滴定液等，应当采用最新版《中国药典》收载的品种及浓度，有不同的，应详细说明。提供的标准品或对照品应另附资料，说明其来源、理化常数、纯度、含量及其测定方法和数据。

药品标准起草说明应当包括标准中控制项目的选定、方法选择、检查及纯度和限度范围等的制定依据。

5. 样品的检验报告书：指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。

6. 药物稳定性研究的试验资料：包括采用直接接触药物的包装材料和容器共同进行的稳定性试验。

## （三）药理毒理研究资料

1. 药理毒理研究资料综述：是指所申请药物的药理毒理研究（包括药效学、作用机制、一般药理、毒理、药代动力学等）的试验和国内外文献资料的综述。

2. 非临床药代动力学试验资料及文献资料：是指所申请药物的体外和体内（动物）药代动力学（吸收、代谢、分布、排泄）试验资料和文献资料。

## （四）临床试验资料

1. 国内外相关的临床试验资料综述：是指国内外有关该品种临床试验的文献、摘要及近期追踪报道的综述。

2. 临床试验计划及研究方案：临床试验计划及研究方案应对拟定的适应证、用法用量等临床试验的重要内容进行详细描述，并有所报送的研究资料支持。临床试验计划及研究方案应科学、完整，并有对与拟定试验的潜在风险和收益相关的非临床和临床资料进行重要分析的综合性摘要。

3. 临床研究者手册：是指所申请药物已有的临床试验资料和非临床试验资料的摘要



汇编，目的是向研究者和参与试验的其他人员提供资料，帮助他们了解试验药物的特性和临床试验方案。研究者手册应当简明、客观。

#### 四、申报资料项目及说明

##### (一) 申报资料项目表

化学药品申报资料项目表如表 1-1-2 所示。

表 1-1-2 化学药品申报资料项目表

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
综述资料	1	+	+	+	+	+	+
	2	+	+	+	+	+	+
	3	+	+	+	+	+	+
	4	+	+	+	+	+	+
	5	+	+	+	+	+	+
	6	+	+	+	+	+	+
药学资料	7	+	+	+	+	+	+
	8	+	* 5	+	+	* 5	* 5
	9	+	+	+	+	+	+
	10	+	+	+	+	+	+
	11	+	+	+	+	+	+
	12	+	+	+	+	+	+
	13	+	+	+	+	+	+
	14	+	+	+	+	+	+
	15	+	+	+	+	+	+
药理毒理资料	16	+	+	+	+	+	+
	17	+	* 16	±	* 18	-	-
	18	+	* 16	±	* 18	-	-
	19	+	* 16	±	* 18	-	-
	20	+	* 16	±	* 18	-	-
	21	* 19	* 19	* 19	* 19	* 19	* 19
	22	* 13	-	-	-	-	-
	23	+	±	±	±	-	-
	24	+	±	±	±	-	-
	25	* 8	-	* 8	* 8	-	-
	26	* 9	-	-	-	-	-
	27	+	* 20	* 20	+	* 20	-