

最新 药品注册技术精讲

● 李 钧 主编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

最新药品注册技术精讲

李 钧 主编

编者 王俊平

李志宁

李 钧



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

最新药品注册技术精讲/李钧主编. —北京: 化学工业出版社, 2004. 7

ISBN 7-5025-5506-4

I. 最… II. 李… III. 药品管理法-基本知识-中国 IV. D922.16

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 073395 号

最新药品注册技术精讲

李 钧 主 编

责任编辑: 余晓捷 孙小芳

文字编辑: 周 侗

责任校对: 王素芹

封面设计: 于 兵

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010)64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷厂印装

开本 850mm×1168mm 1/32 印张 18½ 字数 488 千字

2005 年 6 月第 1 版 2005 年 6 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-5506-4/R·219

定 价: 45.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

对药品实行注册管理是国际上各国政府为保障公众用药安全有效所采取的必要控制措施。我国历来十分重视这项工作，特别是1998年国家药品监督管理局（SDA）组建后，修改制定了一系列相关规章，例如《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》、《药品临床试验管理规范》、《药品非临床研究质量管理规范》（试行）等。这些有关药品注册管理规章，在保证药品质量、确保人民用药安全有效方面发挥了重要的作用。但是，随着修订的《中华人民共和国药品管理法》及《中华人民共和国药品管理法实施条例》的颁布实施，以及我国加入世界贸易组织（WTO）之后，药品注册管理出现的新情况、新问题，原有的各项药品注册管理规章已不能完全适应现实的需要。为保证正确评价药品的安全性、有效性和质量可控性，规范药品注册行为，SDA根据《中华人民共和国药品管理法》及其《中华人民共和国药品管理法实施条例》的规定，制定并发布了《药品注册管理办法》（试行）。2003年4月国家食品药品监督管理局（SFDA）组建后，同年8月6日又修订发布了《药物非临床研究质量管理规范》（GLP）和《药物临床试验质量管理规范》（GCP）。《中华人民共和国行政许可法》正式实施后，SFDA于2005年4月又修订颁布《药品注册管理办法》。这一系列药品注册管理规章，不仅适应了药品管理法律法规中关于药品注册管理的要求，而且也符合WTO的基本原则，并且借鉴了国际上先进的药品注册管理经验，特别是ICH●药品注册

● ICH为International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use，即“人用药品注册技术要求国际协调会”。

的国际技术要求。这一系列药品注册管理规章，不仅创建了符合我国国情的科学的药品审评机制，而且从管理上突出了创新并鼓励创新，同时又兼顾仿创结合，建立起了适合我国国情的药品注册管理新体系，从而有利于我国药品标准水平的提高，更好地保证用药安全有效。

正确认识我国药品注册管理新体系，熟悉了解药品注册管理法规，应是制药企业以及药物非临床研究、临床试验单位有关技术人员的基本要求。本书以概述与问答方式来讲解有关我国药品注册技术要求，为上述技术人员提供一本简明扼要的药品注册参考书。本书的写作主要依据我国药品注册管理的法律法规，并参考ICH药品注册的国际技术要求、有关新药评价的专著以及中国医药报发表的注册监管的一些文章。在此，对书中参考引用的有关报刊书籍的作者、编著者表示衷心的感谢。由于笔者水平所限，书中错误之处，敬请专家和读者批评指正。

编者

2005年5月

目 录

总 论 篇

第一章 药品注册概论	3
第一节 药品注册的定义与适用范围	6
一、什么是药品注册	6
二、《药品注册管理办法》的适用范围是什么	8
三、谁主管全国药品注册管理工作	10
四、《药品注册管理办法》体现的基本原则有哪些	11
第二节 国家鼓励研究创制新药	12
一、国家如何鼓励研究创制新药	12
二、我国的药品管理法律法规对“新药”的定义有什么变化？ 对注册管理有什么影响	14
三、为什么要取消新药保护制度	17
四、对不同类别的新药监测期有什么规定	18
五、为什么要修订《中药品种保护条例》	19
六、新药评价内容按学科分有哪些	20
七、如何认识新药研发的质量管理过程	22
第三节 药品注册的法律法规要求	24
一、《中华人民共和国药品管理法》对药品注册的规定有哪些	24
二、《药品管理法实施条例》对药品注册的规定有哪些	27
三、部门规章对药品注册管理的规定有哪些	31
四、以通知形式发布的有关药品注册管理的文件主要有哪些	32
五、《关于药品注册管理的补充规定》有关内容	33
第四节 药品注册的技术要求	38
一、《药品注册管理办法》的技术要求有哪些	38
二、《中药新药临床研究指导原则》（试行）有哪些	40

三、《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》(试行) 有哪些	46
四、《新药(西药)临床研究指导原则》 有哪些	47
第五节 ICH 药品注册的国际技术要求	49
一、ICH 是怎样形成的? 其组成、机构、职责、工作程序是什么? 有什么特征	49
二、在质量方面 ICH 药品注册的国际技术要求有哪些	53
三、在安全性方面 ICH 药品注册的国际技术要求有哪些	54
四、在有效性方面 ICH 药品注册的国际技术要求有哪些	56
五、在综合学科方面 ICH 药品注册的国际技术要求有哪些	57
六、ICH 的作用及其影响是什么	57
第六节 质量管理在药品注册过程中的应用	58
一、什么是质量管理	60
二、什么是质量控制	60
三、什么是质量保证	60
四、什么是质量管理体系	61
五、什么是规范	61
六、什么是 GLP	61
七、什么是 GCP	62
八、什么是 GMP	63
九、什么是 GAP	63
十、什么是 GSP	63
十一、什么是药品注册中的质量管理	63
十二、什么是药品技术审评及其工作程序	64
第七节 质量管理原则也适用于药品注册	65
一、以顾客为关注焦点	66
二、领导作用	66
三、全员参与	67
四、过程方法	68
五、管理的系统方法	68
六、持续改进	69
七、基于事实的决策方法	70
八、与供方互利的关系	70

药品注册申请篇

第二章 药品注册的申请	75
第一节 药品注册申请人	75
一、药品注册申请人的概念是什么	75
二、为什么办理药品注册申请事务的人员应当是相应的专业技术 人员	77
三、为什么要强化药品注册申请人在临床试验中的主导地位及其 责任	77
四、制药企业要不要设立产品注册部门	78
第二节 药品注册申请的分类	80
一、什么是新药申请	80
二、什么是已有国家标准药品的申请	80
三、什么是进口药品申请	81
四、什么是药品补充申请	81
第三节 如何申请药品注册	82
一、在药品注册管理工作中国家局与省局职责是怎样划分的	82
二、两个以上单位共同作为新药申请人的, 如何办理新药申请	83
三、新药研究的基本程序是怎样的	84
四、新药申报与审批的基本程序是怎样的	87
第四节 药品注册申请与专利的关系	88
一、药品专利类型有哪些	90
二、授予医药专利权的条件是什么	93
三、专利法对专利权的期限是如何规定的	96
四、《药品注册管理办法》是按照 WTO 的哪些基本原则进行调 整的	96
五、《药品注册管理办法》中有关药品注册过程中知识产权的条款 有哪些	97
六、知识产权(包括专利权)的特征有哪些	98
七、医药知识产权保护的意义是什么	102
八、如何预防药品专利的侵权行为	103
九、如何处理药品注册申请批准后发生的专利权纠纷	104
十、其他申请人能否办理已获得中国专利的药品注册申请	105

十一、《药品注册管理办法》对未披露试验数据如何保护	106
十二、如何看待专利药和非专利药、处方药和非处方药的发展 形势	106
十三、如何认识我国医药专利的现状	108
十四、在国外申报新药注册有哪些规定	112
十五、如何了解有关专利期满的药品信息	114
十六、如何认识涉外药品行政保护与专利的关系	115
十七、什么是商业秘密保护？与专利保护有什么不同	117
第五节 境外厂商委托加工的申请	118
一、什么是药品委托加工？在法律上要符合什么条件？适当开放 委托加工有什么意义	118
二、《药品注册管理办法》对境外厂商委托加工有什么规定	119
三、药品委托生产的申请和审批程序是怎样的	119
四、药品委托生产申报资料项目有哪些	120
五、血液制品、疫苗制品等可以委托生产吗	121
六、什么是国际通行的 OEM 方式为国外做委托加工	121
第六节 药品注册分类及申报资料要求	121
一、中药、天然药物注册分类是怎样的？并加以说明	122
二、中药、天然药物注册分类的申报资料项目有哪些？并加以 说明	127
三、对中药、天然药物如何按“申报资料项目表”的要求报送 资料	130
四、化学药品注册分类是怎样的	136
五、化学药品注册分类的申报资料项目有哪些？并加以说明	136
六、对化学药品如何按“申报资料项目表”的要求报送资料	139
七、化学药品注册分类的临床试验要求有哪些	144
八、进口化学药品申报资料和要求有哪些	146
九、放射性药品申报资料和要求有哪些	148
十、有关化学药品注册分类及申报资料要求的问题还有哪些	151
十一、生物制品注册分类是怎样的	158
十二、治疗用生物制品的申报资料项目有哪些？并加以说明	159
十三、对治疗用生物制品如何按“申报资料项目表”的要求报送 资料	163

十四、对治疗用生物制品临床试验有什么要求	167
十五、对进口的治疗用生物制品申报资料和要求有哪些	167
十六、预防用生物制品的申报资料项目有哪些？并加以说明	169
十七、对预防用生物制品如何按“申报资料项目表”的要求报送 资料	172
十八、预防用生物制品注册分类的临床试验要求有什么说明	172
十九、对进口的预防用生物制品申报资料和要求有哪些	174
二十、有关生物制品注册分类及申报资料要求的问题还有哪些	175
二十一、药品补充申请注册事项有哪些	177
二十二、药品补充申请的申报资料项目有哪些	181
二十三、药品补充申请注册如何按“申报资料项目表”的要求报送 资料	183
二十四、境内生产药品再注册申报资料项目有哪些	185
二十五、进口药品再注册申报资料项目有哪些	186
二十六、有关药品质量标准及检验方面的问题还有哪些	187
二十七、如何进行药品注册的电子文本申报	191
二十八、药品注册的咨询电话及答疑网址是什么	192
二十九、药品审评中心的网站及咨询电话是什么	192
三十、什么是补充资料通知	193
三十一、补充资料规定时限是多少	193
三十二、如何理解“补充资料通知”	193
三十三、《补充资料注意事项》的说明要点是什么	194
三十四、补充资料的提交方式有哪些	195

药物临床前研究篇

第三章 药物临床前研究概论	199
第一节 药物临床前研究的目的意义	200
一、新药临床前安全性评价的目的意义是什么	200
二、药物研究开发的机构要具备什么条件	202
三、如何正确评估新药临床前安全性评价	202
第二节 药物临床前研究的内容	205
一、新药的研究开发过程是什么	205
二、如何进行新药的发现与筛选	207

三、什么是新药研发的模仿创新	210
四、如何进行药物的化学结构确证	210
五、如何对药物进行规范化命名	211
六、如何进行药物合成工艺的优选与研究	212
七、如何进行中药、天然药物有效成分或有效部位的提取方法 研究	214
八、如何进行药物的理化性质的研究	214
九、什么是原料、辅料？如何对原料药来源进行管理	217
十、如何进行药物剂型的选择和处方筛选	218
十一、如何进行化学原料药的质量研究	220
十二、ICH 是怎样要求药物的纯度的	221
十三、什么是含量均匀度、溶出度和释放度	225
十四、药物稳定性试验的基本要求有哪些	225
十五、原料药稳定性试验要做哪些	227
十六、药物制剂稳定性试验要做哪些	229
十七、原料药及药物制剂稳定性重点考察项目有哪些	231
十八、如何进行临床前毒理学研究？主要内容有哪些	232
十九、如何进行临床前药代动力学研究？其目的意义是什么	232
二十、临床前药代动力学研究的内容与要求有哪些	235
二十一、临床前主要药效学研究的总要求是什么	235
二十二、临床前主要药效学研究时如何选择动物	236
二十三、对药效学研究中的用药剂量如何测定	237
二十四、临床前安全药理学研究的目的意义是什么	238
二十五、临床前安全药理学研究的内容与要求有哪些	240
二十六、临床前药物作用机制研究的目的意义是什么？在研究 方法上应注意什么	241
二十七、如何从天然产物中寻找新药	241
二十八、中药研究开发动向是什么	242
二十九、生物制品（特别是新生物制品）的特殊性有哪些	243
三十、生物制品的临床前研究之前分为几个阶段	244
第三节 临床前研究的药事管理	246
一、对单独申请制剂的化学原料药等有什么规定	247
二、对委托其他机构进行药物研究等如何规定	248

三、对境外药物研究机构提供的资料有什么规定	248
四、药品监督管理部门如何对研究情况进行核查	249
五、对药物临床前研究的技术指导原则如何规定	249
第四章 《药物非临床研究质量管理规范》实施与认证	250
第一节 《药物非临床研究质量管理规范》的立法宗旨与主要内容	251
一、优良实验室规范 (GLP) 是怎样产生和发展的	251
二、我国的药品 GLP 发展过程是怎样的	255
三、《药物非临床研究质量管理规范》的立法宗旨是什么	258
四、我国现行 GLP 的适用范围是什么	258
五、我国现行 GLP 的主要内容有哪些	259
六、质量管理及其体系、质量保证及其部门、标准操作规程与 GLP 是什么关系	260
第二节 组织机构的保证作用和人员的关键地位	262
一、GLP 对组织机构是如何规定的	262
二、非临床安全性评价研究机构的人员应符合什么要求	262
三、GLP 对非临床安全性评价研究机构负责人如何要求？其职责 是什么	264
四、GLP 对质量保证部门如何规定？质量保证部门负责人的职责 有哪些	266
五、研究工作专题负责人由谁聘任？专题负责人的职责是什么	268
六、QAU 与专题负责人、机构负责人是什么关系	270
七、QAU 如何对总结报告进行审核	272
第三节 实验设施是重要的硬件基础	274
一、我国实施实验动物管理的意义及法规依据有哪些	275
二、实验动物的分类与等级是怎样的	276
三、GLP 对实验设施有什么基本要求	277
四、动物饲养设施主要包括哪些方面	279
五、主要饲养设备有哪些？如何进行管理	281
六、选择和应用实验动物的原则是什么	283
七、GLP 对供试品和对照品的处置设施有什么规定	286
八、GLP 对实验室有什么规定	286
九、GLP 对档案设施有何要求	289
十、GLP 对环境调控设施如何规定	289

第四节 仪器设备和实验材料是不可缺少的硬件要素	291
一、对于应用于非临床实验研究的仪器设备有什么要求	292
二、GLP 对仪器设备管理的文件要求是什么	293
三、GLP 对供试品和对照品的管理有什么要求	294
四、GLP 对实验室的试剂和溶液等如何规定	296
五、GLP 对动物的饲料和饮水如何规定	296
六、GLP 对动物饲养室内使用的清洁剂、消毒剂及杀虫剂等的 管理有什么规定	298
第五节 标准操作规程及实验记录都是质量体系文件	299
一、GLP 对标准操作规程如何规定? 主要包括哪些方面	300
二、GLP 对形成 SOP 的程序如何规定? 对失效的 SOP 如何处理	305
三、GLP 对 SOP 文件管理有什么要求	306
四、GLP 对 SOP 的管理要求还有哪些	306
五、对药品研究实验记录的基本要求是什么	306
六、实验记录的内容有哪些? 对其管理应注意什么	307
七、对实验记录的书写有什么规定	310
第六节 研究工作的实施	311
一、GLP 对每项研究的专题名称如何规定	312
二、GLP 对实验中所采集的各种标本有什么规定	313
三、实验方案的制定程序是怎样的	313
四、如何以过程的方法来分析非临床安全性评价研究工作的实施	314
五、实验方案的主要内容有哪些	318
六、GLP 对研究过程中需要修改实验方案如何规定	319
七、GLP 对研究过程中的专题负责人和实验工作人员有什么要求	319
八、GLP 对数据的记录有什么规定	320
九、研究过程中发现异常情况, 如何处理	320
十、GLP 对总结报告如何规定	321
十一、总结报告的主要内容有哪些	321
十二、总结报告经机构负责人签字后如需修改或补充时如何处理	323
第七节 资料档案的管理要加强	323
一、研究工作结束后的资料档案如何管理	324
二、GLP 对研究项目被取消或中止的实验资料如何规定	324
三、资料档案室要专人负责吗	325

四、药物非临床研究的资料档案的保存期如何规定	325
五、GLP 对质量容易变化的标本保存期有什么规定	325
第八节 GLP 实施的监督检查	326
一、谁负责组织实施对非临床安全性评价研究机构的检查	327
二、我国现行 GLP 第四十二条是如何规定的	328
第九节 GLP 的术语定义、解释权及施行日期	328
一、什么是非临床研究	329
二、什么是非临床安全性评价研究机构	330
三、什么是实验系统	331
四、什么是质量保证部门	331
五、什么是专题负责人	331
六、什么是供试品	331
七、什么是对照品	332
八、什么是原始资料	332
九、什么是标本	332
十、什么是委托单位	332
十一、什么是批号	332
十二、我国现行 GLP 的解释权属谁	332
十三、我国现行 GLP 的施行日期是什么时间	332
第十节 GLP 认证	332
一、什么是药品认证	333
二、推行 GLP 认证的目的意义是什么	334
三、非临床研究机构资格认证与 GLP 认证有什么关系	334
第五章 药物非临床安全性评价研究的试验	336
第一节 单次给药的毒性试验	338
一、单次给药毒性试验在安全性评价中的作用与意义是什么	339
二、单次给药的毒性试验的实验方法有哪些	342
三、单次给药毒性试验中 LD ₅₀ 计算方法有哪些	343
四、单次给药毒性试验中要注意什么	343
第二节 重复给药的毒性试验	344
一、重复给药的毒性试验在安全性评价中的作用与意义是什么	344
二、重复给药的毒性试验中对实验动物有什么要求	345
三、对重复给药的毒性研究实验方法有什么要求	345

四、对重复给药毒性试验的期限如何规定	346
五、重复给药的毒性试验的注意事项有哪些	347
六、如何认识长期毒性试验的剂量设计问题,特别是低毒性受试 药物的剂量设计问题	347
第三节 特殊毒性试验	349
一、新药特殊毒性试验程序是怎样的	351
二、什么是 Ames 试验	353
三、ICH 推荐的遗传毒性试验标准组合是什么	354
四、三段生殖毒性试验包括哪些	355
五、致癌试验包括哪些	356
六、药物依赖性试验有哪些	356
七、在皮肤给药毒性试验中要注意些什么	358
八、什么是免疫原性试验	359
第四节 药代动力学试验与毒代动力学试验	360
一、动物药代动力学试验的目的是什么	361
二、毒代动力学试验的目的和测定的参数是什么	361
三、毒代动力学研究可以结合哪些毒性试验进行	362
四、如何认识重复给药的组织分布研究	362

药物临床试验篇

第六章 药物临床试验概论	365
第一节 药物临床试验的基本要求	366
一、国家对药物临床试验的首要的基本要求是什么	366
二、国家对药品临床试验的分类的基本要求是什么	367
三、临床试验分期是怎样的	368
四、对药物临床试验的受试例数是如何规定的	373
五、《药品注册管理办法》第二十七条是如何规定的	377
六、进行药物临床试验要遵循哪些原则	378
第二节 药物临床试验实施前的要求	380
一、如何选择承担药物临床试验的机构	380
二、临床试验实施前的准备工作主要有哪些	382
三、对向临床试验单位提供的研究用药物和对照用品是如何 规定的	387

四、对临床试验用药物的生产有什么规定	389
五、对临床研究用药的质量检验有何规定	390
六、申请人在药物临床试验实施前如何进行备案	390
第三节 药物临床试验的管理	391
一、在药物临床试验过程中申请人如何监督执行 GCP	391
二、申请人在临床试验中应尽什么职责	392
三、临床试验批件的有效期限是如何规定的	393
四、《药品注册管理办法》是如何明确临床研究者职责的	393
五、药品监督管理部门如何对临床试验过程进行管理	394
六、修改临床试验方案、暂停或者终止临床试验的标准是什么	395
七、对国际多中心临床试验有什么要求	396
第七章 《药物临床试验质量管理规范》实施与认证	399
第一节 《药物临床试验质量管理规范》的总则	400
一、GCP 是怎样产生和发展的	400
二、我国的药品 GCP 发展进程是怎样的	402
三、《药物临床试验质量管理规范》的立法宗旨及立法依据是 什么	403
四、SFDA-GCP 对“药物临床试验质量管理规范”的定义是什么	404
五、GCP 的适用范围是什么	405
六、GCP 对《世界医学大会赫尔辛基宣言》如何规定	406
七、《世界医学大会赫尔辛基宣言》的内容是什么	406
八、实施 GCP 而发挥的重要作用是什么	407
九、ICH-GCP 的基本原则是什么	407
第二节 临床试验前的准备与必要条件	409
一、进行临床试验科学性方面的必要条件是什么	409
二、对临床试验用药品如何进行管理	411
三、对参与临床试验的机构及研究者有什么要求	412
第三节 受试者的权益保障	414
一、受试者权益保障的总原则是什么？主要措施有哪些	414
二、为什么要成立伦理委员会？由什么人组成	416
三、GCP 对伦理委员会审批试验方案有什么规定	417
四、伦理委员会怎样审查试验方案	417
五、伦理委员会审议试验方案的重点是什么	418

六、伦理委员会的意见可有几种	419
七、研究者如何向受试者说明临床试验的详细情况	419
八、对获得受试者知情同意书有何规定	420
第四节 试验方案	421
一、GCP 对试验方案的制定及审批有什么规定	422
二、临床试验方案的内容包括哪些	422
三、临床试验中需对试验方案修正, 如何办理	424
第五节 研究者的职责	424
一、负责临床试验的研究者应具备什么条件	425
二、GCP 规定研究者如何对待试验方案	426
三、GCP 规定研究者如何对待试验药物	427
四、对研究者所在医疗机构有什么要求	428
五、研究者如何获得有关方面的支持	429
六、研究者如何取得知情同意书	430
七、由谁做出与临床试验相关的医疗决定	430
八、临床试验过程中如何保障受试者安全	431
九、对研究者记录试验数据, 有什么要求	431
十、如何进行对临床试验的监查、稽查和视察	432
十一、GCP 对临床试验的费用如何规定	432
十二、GCP 对总结报告如何规定	433
十三、GCP 对中止一项临床试验有什么规定	433
第六节 申办者的职责	434
一、申办者总的职责与任务是什么	435
二、申办者如何选择临床试验的机构和研究者	435
三、申办者提供的研究者手册的内容包括哪些	436
四、什么情况下才能进行临床试验	437
五、由谁来设计临床试验方案	437
六、申办者如何提供试验用药品	438
七、什么是合格的监查员	438
八、如何建立对临床试验的质量管理	439
九、对所发生的严重不良事件如何处理	440
十、申办者中止一项临床试验前, 如何办理	441
十一、由谁负责向国家食品药品监督管理局递交试验的总结报告	441