

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 倩

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^①药品注册

① 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、主要饲育设备有哪些？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、毒代动力学的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药品是如何 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

十二、申办者如何为受试者提供保险或在发生试验药物相关的损害时给予赔偿	442
十三、申办者对研究者不遵从方案或法规进行临床试验，如何处理	442
第七节 监查员的职责	443
一、监查的目的是什么	443
二、监查员在试验中的作用地位及资格是什么	444
三、监查员应遵循的 SOP 具体内容包括哪些	444
第八节 记录与报告	445
一、对病历和病例报告表的记录如何管理	446
二、临床试验中各种实验室数据如何记录	447
三、在临床试验中如何尊重受试者隐私权	448
四、临床试验总结报告的内容包括哪些	448
五、对临床试验中的资料保存有什么规定	449
第九节 数据管理与统计分析	449
一、数据管理的目的是什么？如何保证数据库的保密性	450
二、临床试验中受试者分配按什么进行	451
三、GCP 对统计学方法有什么要求	451
第十节 试验用药品的管理	452
一、临床试验用药品能销售吗	453
二、申办者如何对试验用药品作包装与标签上的处理	453
三、对试验用药品的使用记录有什么规定	453
四、研究者对试验用药品管理的责任是什么	454
五、对试验用药品管理的什么方面进行检查	454
第十一节 质量保证	454
一、申办者及研究者在质量保证中的作用是什么	455
二、制定标准操作规程的范围与内容有哪些	456
三、如何理解临床试验过程中的质量保证与质量控制	458
四、如何进行稽查	460
五、如何进行视察检查	461
第十二节 多中心试验	461
一、什么是多中心试验	462
二、多中心试验的计划和组织实施要考虑什么	463

三、有什么措施来保证协调研究者负责多中心试验的实施	463
第十三节 术语的定义、解释权及施行日期	464
一、GCP一些术语的定义是什么	465
二、SFDA-GCP的解释权属谁	467
三、我国现行GCP的施行日期是什么	467
第十四节 GCP认证	467
一、国家推行GCP实施及认证的近期目标是什么	467
二、药物临床试验机构资格认定办法与GCP之间有什么关系	467

药品注册审批篇

第八章 新药的申报与审批	471
第一节 基本要求	471
一、对申请新药注册所报送的资料有什么基本要求	472
二、哪些新药申请可以实行快速审批	474
三、省级与国家药品监督管理部门对符合快速审批条件的审查程序 是怎样的	474
四、对多个单位联合研制新药如何办理申请	474
五、在新药审批期间新药的技术要求由于相同品种在境外获准上市 而发生变化的如何处理	475
第二节 新药临床试验的审批	475
一、申请人完成临床前研究之后如何办理	475
二、省级药品监督管理部门如何对申报资料进行审查，其程序 如何	476
三、接到注册检验通知的药品检验所如何办理	477
四、国家药品监督管理部门如何受理新药临床试验申请资料	477
五、国家药品监督管理部门如何组织对试验用新药进行技术审评	477
六、药品检验所认为申报的药品标准无法控制质量的如何处理	478
七、样品检验不符合申请人申报的药品标准的如何处理	478
八、申请人在撤回新药申请后重新研究，符合申请条件的如何 办理	479
九、药品注册申请期间补充新的技术资料的如何办理	479
十、什么是有条件批准进行的临床试验	479
第三节 新药生产的审批	480

一、申请人在完成药物临床试验之后如何办理	480
二、省级药品监督管理部门对申报资料审查的程序是怎样的	481
三、对申请新药所需的3批样品有什么规定	481
四、接到注册检验通知的药品检验所如何办理	481
五、新修订的《药品注册管理办法》关于药品注册申请的受理有何变化	482
六、国家药品监督管理部门对所报资料如何审评	482
七、在批准新药申请的同时如何发布该药品的注册标准和说明书	482
八、对为申请新药所生产的3批样品的生产有什么规定？可以上市销售吗	483
第四节 新药监测期的管理	483
一、设立新药监测期的目的是什么	484
二、新药的监测期如何确定	484
三、新药进入监测期后对同品种的新药申请如何处理	484
四、监测期内的新药，如何进行考察和报告	485
五、省级药品监督管理部门对新药监测发现问题如何处理	485
六、对药品生产企业不按规定履行新药监测期责任的如何处理	485
七、对设立监测期的新药从批准之日起2年内没有生产的如何处理	486
八、新药进入监测期时已批准其他申请人进行临床试验的如何处理	486
九、新药进入监测期时已经受理但尚未批准进行药物临床研究的其他同品种申请如何处理	486
十、对进口药品注册申请首先获得批准后的已发生的几种注册申请如何处理	486
第五节 新药的技术转让	487
一、什么是新药技术转让	488
二、新药技术转让方的条件是什么	488
三、新药技术能多次转让吗	488
四、接受新药技术转让的药品生产企业必须具备什么条件	488
五、要签订新药技术转让合同吗	489
六、多个单位联合研制的新药，如何签订新药技术转让合同	489
七、如何进行新药技术转让的申请	489

八、省级药品监督管理部门受理新药技术转让申请后，如何办理	489
九、承担药品检验任务的药品检验所如何办理	490
十、省级药品监督管理部门对收到的检验报告书和有关资料如何 处理	490
十一、国家食品药品监督管理局对新药技术转让的补充申请进行 全面审评后认为需进行临床研究的，如何处理	490
十二、国家食品药品监督管理局以什么形式决定是否批准生产	490
十三、监测期内的药品，可以进行新药技术转让吗	491
第九章 已有国家标准药品的申报与审批	492
第一节 已有国家标准药品的注册申报	493
一、已有国家标准药品申报的条件是什么	493
二、仿制药品与“Me Too”药有什么区别	493
三、新开办药品生产企业、药品生产企业新建药品生产车间或者 新增生产剂型未取得 GMP 证书的，如何处理	494
四、申请人如何申报已有国家标准药品注册	495
第二节 已有国家标准药品的注册审批	495
一、省级药品监督管理部门对已有国家标准药品注册申报资料的 审查程序是什么	495
二、接到注册检验通知的药品检验所如何办理	495
三、国家药品监督管理部门对所报资料如何审评	495
四、以什么形式决定是否批准生产	496
五、能否依据试行标准提出已有国家标准的药品注册申请	496
六、对需要进一步评价药品疗效和安全性的已有国家标准药品的 注册申请，如何处理	496
七、为申请药品批准文号所生产的 3 批样品，可以上市销售吗	496
第十章 进口药品的申报与审批	497
第一节 进口药品的申报	497
一、申请进口的药品，必须具备什么条件	498
二、如何申请进口药品注册	498
三、对进口药品国内销售代理商有什么规定	498
第二节 对进口药品申报的审批	498
一、国家药品监督管理部门如何对申报资料进行审查	499
二、中国药品生物制品检定所如何办理进口药品注册检验	499

三、国家药品监督管理部门经审评认为需进行临床试验的如何办理	499
四、进口药品申请人如何办理临床试验	499
五、经全面审评符合规定的，以什么形式批准药品进口	500
六、对申请进口药品制剂的，有什么规定	500
七、何时发布经核准的进口药品注册标准和说明书	500
八、《药品进口管理办法》的适用范围是什么	500
第三节 进口药品分包装的申报与审批	500
一、什么是进口药品分包装	501
二、申请进行进口药品分包装，应当符合什么要求	501
三、境外制药厂商如何办理进口药品分包装的申请	501
四、接受分包装的药品生产企业必须具备什么条件	501
五、受托方和委托方如何办理？省局又如何办理	502
六、国家食品药品监督管理局对报送的资料进行审查，以什么形式决定是否同意分包装	502
七、申请药品分包装应在该药品《进口药品注册证》或《医药产品注册证》有效期满前多长时间提出	502
八、分包装的药品应当执行什么标准	502
九、对分包装药品的包装、标签和说明书有什么规定	502
十、对分包装药品的进口检验有什么规定	503
十一、谁应对分包装药品的质量负责	503
十二、接受境外制药厂商的委托，采用其提供的制剂和包装材料在境内进行药品包装，但不在境内销售使用的，如何进行申请	503
第十一章 非处方药的注册	504
第一节 非处方药的申报	505
一、什么是非处方药	505
二、什么情况可以同时申请为非处方药	505
三、非处方药在自我药疗中的作用是什么	506
第二节 对非处方药申报的审批	506
一、确定为非处方药的原则是什么	506
二、未标注非处方药项的药品注册申请，如何办理	506
三、对非处方药申请注册是否进行临床试验，有什么规定	507
四、对非处方药活性成分组成新的复方制剂，有什么规定	507

五、对非处方药的说明书用语有什么规定	507
六、对作为非处方药的进口药品申请，有什么规定	508
七、对作为非处方药的进口药品申请再注册，有什么规定	508
八、若发现非处方药不适合继续作为非处方药的，如何处理	508
九、非处方药注册审批补充规定	508
第十二章 药品补充申请的申报与审批	511
第一节 药品补充申请的申报	512
一、什么情况下申请人应当提出补充申请	512
二、药品补充申请的申请人的条件是什么	513
第二节 对药品补充申请的审批	513
一、什么情况下的药品补充申请并由谁发给受理通知单	513
二、提出进口药品的补充申请时，如何办理	513
三、对改变企业名称、按规定变更药品包装标签、根据国家药品监督管理局的要求修改说明书等的补充申请，如何办理	513
四、对修改药品注册标准、变更辅料、中药增加功能主治等的补充申请，如何处理	514
五、进口药品的补充申请，如何审批	514
六、对改变药品生产场地、持有新药证书申请药品批准文号等的补充申请，如何办理	514
七、国家药品监督管理局对药品补充申请进行审查，以什么形式决定是否同意	515
八、药品补充申请批准证明文件的有效期如何规定？有效期满如何办理	515
第十三章 药品的再注册	516
第一节 药品的再注册的概念	517
一、什么是药品的再注册	517
二、药品批准文号及《进口药品注册证》等文件的有效期是多久	517
三、如何进行药品再注册申请	517
第二节 药品再注册的程序及不予再注册	517
一、省级药品监督管理部门如何对药品再注册申请的审查	518
二、药品监督管理部门在什么时限内完成药品再注册申请备案的审查	518

三、对进口药品的再注册申请在什么时限内完成审查	518
四、有什么情况之一的药品不予再注册	518
五、不符合药品再注册规定的，如何处理	519
第十四章 药品注册检验的管理	520
第一节 药品注册检验的内容与分工	520
一、药品注册检验的内容有哪些	521
二、注册检验的分工是怎样的	521
三、中国药品生物制品检定所或者国家食品药品监督管理局指定的药检所还要承担什么分工	521
四、优先安排检验和药品标准复核的药品是哪些	521
第二节 药品注册检验的管理要求	522
一、从事药品注册检验的药品检验所应具备什么条件	522
二、申请人在注册检验中的责任是什么	522
三、对已有国家标准的药品样品如何进行注册检验	522
四、如何进行新药标准复核	522
五、重新制定药品标准，申请人可以委托提出意见的药检所进行研究吗	523
第十五章 药品注册标准的管理	524
第一节 药品注册标准管理的基本要求	524
一、什么是国家药品标准	524
二、什么是药品注册标准	525
三、药品注册标准的项目及其检验方法如何设定	525
四、在什么前提下如何进行标准的研究工作	525
第二节 药品试行标准的转正	526
一、药品试行标准的试行期是多久	526
二、如何办理药品试行标准的转正申请	526
三、省级药品监督管理部门的审查程序是什么	526
四、国家药典委员会如何对药品试行标准进行全面审评	526
五、对多个药品生产企业生产的同一品种的试行标准转正的检验及复核，由谁办理	527
六、对不同申请人申报的同一品种的试行标准转正，有什么要求	527
七、申请人在收到标准复核和检验的通知后，需要补充试验或者完善资料的，如何办理	527

八、国家局以什么形式批准药品试行标准转正	527
九、标准试行截止期不同的同一品种，以什么时间开始办理转正	527
十、试行标准期满未按照规定提出转正申请或者该试行标准不符合转正要求的，如何处理	528
十一、办理试行标准转正申请期间，药品生产企业应当按照什么标准生产	528
第三节 药品标准物质的管理	528
一、什么是药品标准物质	528
二、中国药品生物制品检定所对国家药品标准物质的职责是什么	528
三、申请人在申请新药生产时对药品标准物质的责任是什么	529
四、中国药品生物制品检定所从哪些方面对标定的标准物质进行全面技术审核	529
第十六章 药品注册时限的规定与复审	530
第一节 药品注册时限的规定	530
一、什么是药品注册时限	531
二、对省级药品监督管理部门受理时限是如何规定的	531
三、省级药品监督管理部门受理后如何组织相关工作	532
四、对药品检验所的检验时限是如何规定的	532
五、需进行样品检验和药品标准复核的，其时限又如何规定	532
六、国家药品监督管理部门受理审查的时限是多少	532
七、中国药品生物制品检定所在多少时限内安排检验	532
八、口岸药检所在多少时限内完成检验	533
九、中国药品生物制品检定所对已复核的进口药品标准应在多少时限内进行技术审查	533
十、对药品注册申请中的技术审评时限，如何规定	533
十一、申请人应在什么时限内一次性完成补充资料	533
十二、申请人对补充资料通知内容有异议的，在规定时限内如何办理	534
十三、被退审的申请在什么情况下及什么时限内可以重新申报	534
十四、对收到补充资料后其技术审评时限有什么规定	534
十五、在完成技术审评后多少时限内完成审批	534
十六、药品试行标准转正的审定工作时限如何规定	534
十七、对审批程序和审批结果，有什么规定	535

十八、对不予受理或者不予注册的，有什么规定	535
十九、《药品注册管理办法》对涉及听证的，有什么规定	535
二十、药品注册审批决定颁发、送达的时限如何规定	535
二十一、公众如何查阅已获得审批的药品目录	535
二十二、遇有特殊情况的药品注册工作时限可以延长吗	536
二十三、有《行政许可法》第七十条规定情况的如何处理	536
第二节 复审	536
一、申请人对国家食品药品监督管理局做出的不予批准的决定有异议的，如何提出复审	536
二、国家食品药品监督管理局对复审申请如何办理	536
三、复审需要进行技术审查的，如何办理	537
第十七章 法律责任与附则	538
第一节 法律责任	538
一、对报送虚假药品注册申报资料和样品的，如何处罚	538
二、申请药品生产或者进口时，申请人报送虚假药品注册申报资料和样品的，如何处罚	539
三、对报送虚假资料和样品的申请人、药监部门及其工作人员违反本《办法》的如何处理	539
四、对被吊销《药品生产许可证》的企业，其批准文号如何处理	539
五、在药品注册中未按照规定实施 GLP 或 GCP 的，如何处罚	540
六、药品检验所出具虚假检验报告的，如何处罚	540
七、对申请人拒绝需要进行药物重复试验的，如何处罚	540
第二节 附则	540
一、对药品批准文号、注册证的证号、新药证书号的格式是如何规定的	540
二、对特殊管理的药品的注册申请如何规定	541
三、中药材及中药饮片实施批准文号管理的，如何注册	541
四、如保对用于血源筛查等的体外诊断试剂进行注册管理	542
五、《药品注册管理办法》的施行日期是什么	542
第十八章 药品注册管理与技术之展望	543
第一节 药品注册新体系的灵魂是突出创新、鼓励创新	543
一、在新药研究开发方面我国与发达国家相比，主要的差距是什么	544

二、实现新药研究向“自主研究开发”的战略转移，要做些什么	544
三、为什么说药品注册新体系的灵魂是突出创新、鼓励创新	546
第二节 走近药品注册的国际技术要求	546
一、GLP、GCP与GMP是ICH人用药品注册技术要求的一部 分吗	547
二、ICH的作用影响及展望是什么	547
附件1 药物非临床研究机构实验室仪器设备配置要求	549
附件2 世界医学大会赫尔辛基宣言 人体医学研究的伦理准则	551
附件3 临床试验保存文件	556
参考文献	558
后记	561

总 论 篇

第一章 药品注册概论

药品注册（registration of pharmaceuticals）是国际上通行的药品管理的一种手段，是各国政府为确保人体用药安全有效所采取的必要控制措施。

药品注册的过程实质上是一个药品认证（certification of pharmaceuticals）的过程。《中华人民共和国药品管理法实施条例》第八十三条对“药品认证”定义如下：“药品认证，是指药品监督管理部门对药品研制、生产、经营、使用单位实施相应质量管理规范进行检查、评价并决定是否发给相应认证证书的过程。”一个药物从发现，经过安全性评价研究（GLP）、临床试验（GCP），确认其在安全性、有效性、质量可控性方面符合要求，才能准予注册，发给药品合格证明；当然在这个过程中，药品必须在符合 GMP 要求的药品生产企业生产，必须在法定的药品检验机构经检验合格。要确保人体用药安全有效，还要加强药品经营单位、药品使用单位的药品质量管理，还要加强中药材生产基地的中药材生产质量的管理，并且要经过相应的认证。GLP、GCP、GMP、GAP 等都可以认为是过程标准。

国际标准化组织（ISO）在 ISO 9000：2000 中对“质量”定义为：“一组固有特性满足要求的程度”。药品不仅要符合国家药品标准，而且要符合过程标准。

不同的国家对新药（new drugs）上市前要进行审批的实现时间是不同的。美国食品及药物管理局（USA Food and Drug Administration, FDA）在 20 世纪 30 年代发生磺胺酏剂事件后才开始对上市药品进行审批。日本厚生省在 20 世纪 50 年代才开始对上

市药品进行注册。欧洲一些国家在 20 世纪 60 年代发生“反应停”(thalidomide)药害事件后，才认识到新一代合成药既有治疗作用，也有潜在危险性。

人类社会中药学的发展是渐进的。我国古代“神农尝百草，一日而遇七十毒”就是对药物的探索；明代李时珍的《本草纲目》显示人们已掌握了相当丰富的药学知识。人类自 1805 年从阿片中提取到纯吗啡、1820 年从金鸡纳树皮中提取到纯奎宁，经过 19 世纪后期开始考虑新药的合成与对现有药物分子的结构改造，到 20 世纪 30~50 年代新药发展空前迅速的时期，20 世纪 60 年代以来对新药评价的严格性与科学性加强，特别是 20 世纪 90 年代以来以“人用药品注册技术要求国际协调会”(ICH)为代表的药品注册技术走上科学化规范化的轨道，无不表现出人类社会的不断进步。

1963 年卫生部、化工部、商业部联合下达《关于药政管理的若干规定》，1978 年国务院批转颁发《药政管理条例》，特别是以 1985 年 7 月 1 日中华人民共和国卫生部制定并实施的《新药审批办法》为标志，向现代化正规化方面迈出了重要的一步。1998 年国家药品监督管理局(State Drug Administration, SDA)组建后，修改制定了一系列的与药品注册相关的规章。主要有以下几个规章：

- 1999 年 4 月 22 日以第 2 号令发布《新药审批办法》（已废止）；
- 1999 年 4 月 22 日以第 3 号令发布《新生物制品审批办法》（已废止）；
- 1999 年 4 月 22 日以第 4 号令发布《新药保护和技术转让的规定》（已废止）；
- 1999 年 4 月 22 日以第 5 号令发布《仿制药品审批办法》（已废止）；
- 1999 年 4 月 22 日以第 6 号令发布《进口药品管理办法》（已废止）；
- 1999 年 6 月 18 日以第 9 号令发布《药品生产质量管理规范》

(1998 年修订)；

●1999 年 9 月 1 日以第 13 号令发布《药品临床试验管理规范》(已废止)；

●1999 年 10 月 14 日以第 14 号令发布《药品非临床研究质量管理规范》(试行)(已废止)。

当然，有关药品包装、标签、说明书的管理办法，也是与药品注册管理有关的。

上述这些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十分重要的作用。

《中华人民共和国药品管理法》是 1984 年 9 月 20 日第六届全国人民代表大会常务委员会第七次会议通过，自 1985 年 7 月 1 日起施行。2001 年 2 月 28 日第九届全国人民代表大会常务委员会第二十次会议对《中华人民共和国药品管理法》进行了修订。

《中华人民共和国药品管理法实施条例》是 2002 年 8 月 4 日以第 360 号国务院令公布，自 2002 年 9 月 15 日起施行。

我国于 2001 年 12 月 11 日加入世界贸易组织 (World Trade Organization, WTO)；WTO 的成员国需要遵守建立 WTO 协议附属的 18 个专门协议。其中的 TRIPs^① 协议为 WTO 成员国制定了知识产权标准，要求对所有产品和方法提供从原始申请日开始最少 20 年的专利保护。

新修订的《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》的实施，以及我国加入 WTO 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。为保证药品安全有效、质量可控，规范药品注册行为，SDA 根据法律法规的规定，制定了《药品注册管理办法》(试行)，于 2002 年 10 月 30 日以第 35 号令发布，自 2002 年 12 月 1 日起施行。2004 年 7 月 1 日正式施行《中华人民共和国行政

^① TRIPs 为“与贸易有关的知识产权协议”的英文 Trade-Related aspects of Intellectual Property Rights 的简写。

许可法》后，SFDA 于 2005 年 2 月 28 日以第 17 号局令正式颁布新修订的《药品注册管理办法》，于 2005 年 5 月 1 日起正式实施。这是 SFDA 根据《行政许可法》对照修改的第一部部门规章。该办法明确了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和突发事件应急所需的药品实行快速审批。

第一节 药品注册的定义与适用范围

《药品注册管理办法》第一章总则第一条规定：“为保证药品的安全、有效和质量可控，规范药品注册行为，根据《中华人民共和国药品管理法》（以下简称《药品管理法》）、《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》），制定本办法。”点明了《药品注册管理办法》的立法宗旨和立法依据。

《药品管理法》第一章总则第一条规定：“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，特制定本法。”表明了立法宗旨。毫无疑问，《药品管理法》的立法依据是《中华人民共和国宪法》。宪法是母法；《药品管理法》为子法，为普通法律；《药品管理法实施条例》为行政性法规；而《药品注册管理办法》则为规章，是一种技术规范。

《药品注册管理办法》的立法目的，从三个方面，即药品的安全性、有效性和质量可控性，来表明其内涵，并强调以此三性为原则来规范药品注册行为。

从法律分类上看，在内容方面可分为实体法和程序法。例如说，《药品管理法》是实体法，而《行政诉讼法》则是程序法。但是，《药品注册管理办法》则兼而有之，既有实体内容，又有实施程序。

一、什么是药品注册

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的申请，依照法定程序，对拟上市销售的药品的安全性、有效性、质量可控性等进行系统评价，并决定是否同意其申请的审批过程。

《药品管理法》第一百零二条对“药品”(pharmaceutical product)定义为：“是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机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。”这是我国对药品的法定性的定义。而对于“药物”(drug)，学术界则定义为：“药物是一类能改变人体局部或全身的某些生理功能而常用于保健、预防、诊断、治疗疾病的生物活性物质，其中也包括一些处理或防止环境、用具污染的物质，如消毒剂、灭菌剂等。”药物可来源于天然的动物、植物、矿物，也可用人工方法通过生物发酵提取或化学合成制得。这些物质大多因使用不便或其他原因而不能直接使用，一般称为医药原料，或简称原料药。而活性药物组分(active pharmaceutical ingredient)就是指药品中具有药理活性的一种原料药(组分)。为适应医疗用药需要，将原料药制成各种便于给药的“形态”后，就总称为药物制剂(pharmaceutics)，简称制剂。制剂有法定制剂、配方制剂和新药三类。新药是指新研制的、经药品监督管理部门审查批准生产的药品，其定义在我国药品监督管理的规章中有一定的变化。

我国的GCP(1999)在其“名词释义”中对“药品”和“试验用药品”作了如下的定义。

- 药品(pharmaceutical product)：指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人体生理机能并规定有适应证、用法和用量的物质。

- 试验用药品(investigational product)：临床试验中用作试验或参比的任何药品或安慰剂；2003版GCP定义为：用于临床试验中的试验药物、对照药品或安慰剂。

虽然“药品”与“药物”名词类似，但仍有微小区别。2003年8月6日国家食品药品监督管理局(SFDA)颁发的GLP就依据修订的《药品管理法》将《药品非临床研究质量管理规范》更改为

《药物非临床研究质量管理规范》。这也与国际上的一些 GLP 保持了一致。同样，GCP 正名为《药物临床试验质量管理规范》。

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的 GMP (1992 年) 对“注册证书”(registration certification) 定义为：“药品行政主管当局颁发的法定文件。该文件列出详细的产品组成和处方及其成分和产品的药典或其他认可的规格标准，包括包装、贴签和货架寿命的详细资料。”而“注册证书”又等同于“产品执照”(product licence) 和“销售许可证”(marketing authorization)。

我国卫生部在 1987 年、1988 年根据《药品管理法》的有关条文规定分别颁布了《关于国外药品在中国注册及临床试验的规定》、《关于审批国外药品临床试验的规定》、《关于核发进口药品许可证的规定》。对国外新药在中国注册，这是药品管理的一部分；注册概念开始应用于我国药政管理。

药品注册的术语使用，往往与药物评价、药物研究等相联系。只是角度不同而已。如“新药评价”是指新药从发现到投产上市，从药学、药理学、毒理学和临床医学等方面的整体评价过程。新药评价可分为临床前评价和临床评价两大段工作。通过评价，才能进行新药注册。

药品注册位于药品监督管理的源头，具有政策性强、技术要求高的特点，也是一项社会性极强的工作，涉及药品研究机构、高等医药院校、医疗机构、药品生产企业等多个方面，涉及药学、药理、毒理、生产工艺、临床研究等多项技术领域。药品注册作为药品研究、生产、流通、使用过程的源头，注册监管的好坏，直接影响着药品监管的全局，也最终影响着药品质量的安全可控，决定着人民是否能用上“放心药”。

《药品管理法》及《药品管理法实施条例》的实施，为注册监管提供了法律保障；《药品注册管理办法》的实施，将建立起符合我国国情的科学的药品审评机制以及药品注册管理新体系。

二、《药品注册管理办法》的适用范围是什么

《药品注册管理办法》第二条规定：“在中华人民共和国境内申

请药物临床试验、药品生产或者进口，进行相关的药品注册检验以及监督管理，适用本办法。”

《药品注册管理办法》共 16 章 211 条，包含了原来的《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》以及《进口药品管理办法》等规章和规范性文件所涉及的内容，体现了药品注册管理的连续性；《药品注册管理办法》（试行）自 2002 年 12 月 1 日起施行，上述 5 个规章同时废止。新修订的《药品注册管理办法》则自 2005 年 5 月 1 日起施行。

目前，我国有 1702 家药物非临床研究机构，其中 300 余家从事或拟从事药物安全性评价研究。对“非临床研究”定义为：“系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，包括单次给药的毒性试验、反复给药的毒性试验、生殖毒性试验、遗传毒性试验、致癌试验、局部毒性试验、免疫原性试验、依赖性试验、毒代动力学试验及与评价药物安全性有关的其他试验。”而对“非临床安全性评价研究机构”定义为：“系指从事药物非临床研究的实验室。”对照 1999 年发布的 GLP，对“非临床研究”的定义作了修改。为适应国际上 GLP 的发展，在专业术语使用上与毒理学（toxicology）发展相一致，将免疫原性^①试验和毒物代谢动力学^②试验纳入“非临床研究”范畴，并将突变试验改为遗传毒性试验，将刺激性试验改为局部毒性试验。

自 20 世纪 80 年代初期我国组建第一批 14 个临床药理研究基地后，现已初步形成我国的药物临床研究网络。1993 年卫生部颁发 28 类有关药物的临床研究指导原则；原国家药品监督管理局 2002 年 1 月又制定了新的《化学药品和治疗用生物制品研究指导

^① 免疫原性（immunogenicity）指物质能够刺激机体产生体液免疫或细胞免疫的性质，即具有免疫原的性状。免疫原性是抗原必备的条件之一，是抗原用于传染病和变态反应性疾病治疗的依据。

^② 毒物代谢动力学（toxicokinetics），简称毒代动力学，是研究毒物、中毒量治疗药物及其代谢产物的吸收、分布、代谢和排泄的规律的科学。

原则》(试行)和《中药新药临床研究指导原则》(试行)。SFDA颁布的GCP规定,“为确保临床试验中受试者的权益,须成立独立的伦理委员会,并向国家食品药品监督管理局备案”。伦理委员会(Ethics Committee)被定义为:“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。该委员会的组成和一切活动不应受临床试验组织和实施者的干扰或影响。”

《药品注册管理办法》的适用范围,除上述从事药物研制和临床试验外,当然也包括申请药物临床试验、药品生产和进口的单位,如制药企业、药品经营企业;还有药品检验机构和药品监督管理部门,以及药品审评中心、药品评价中心、药品认证管理中心、国家药典委员会、国家中药保护委员会等。

三、谁主管全国药品注册管理工作

《药品注册管理办法》第五条规定:“国家食品药品监督管理局主管全国药品注册工作,负责对药物临床试验、药品生产和进口进行审批。

省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门依法对申报药的研制情况及条件进行核查,对药品注册申报资料的完整性、规范性和真实性进行审核,并组织对试制的样品进行检验。”

药品注册管理工作属于药品监督管理工作的一部分。在国务院办公厅国办发〔1998〕35号“关于印发国家药品监督管理局职能配置、内设机构和人员编制规定的通知”中明确的主要职责包括了“注册新药、仿制药品、进口药品、中药保护品种”。《药品管理法》第五条明确规定“国务院药品监督管理部门主管全国药品监督管理工作”。

国家食品药品监督管理局的内设机构药品注册司的职能有以下几个方面:

- 拟定、修订和颁布药品的法定标准;
- 注册新药、仿制药品、进口药品、中药保护品种以及新药临

床试验；

- 负责药品再评价和淘汰药品的审核工作；
- 依法监管麻醉药品、精神药品、毒性药品、放射性药品及特种药械；
- 指导全国药品检验机构的业务工作。

当然，安全监管司的职责中如拟定、修订 GLP、GCP、GMP，审核临床药理基地，负责药品不良反应监测等，也与药品注册工作有关联，一些工作处在药品注册的上游，一些工作又在注册之后进行把关。

国家食品药品监督管理局（SFDA）药品审评中心则依据有关法规，对化学药品、生物制品、体外诊断试剂的新药申请进行技术审评，对中药新药申请进行技术审评，对进口药申请进行技术审评，对仿制药申请进行技术审评等。SFDA 药品评所中心不仅负责国家基本药物目录、非处方药目录的制定调整工作，而且负责药品试生产期及上市后的再评价及药品不良反应监测等工作。

中国药品生物制品检定所则依法承担实施药品审批和药品质量监督检查所需的药品检验工作。

省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门依法对申报药物的研制情况及条件进行核查，对药品注册申报资料的完整性、规范性和真实性进行审核，并组织对试制的样品进行检验。一般由内设机构药品注册处来做具体工作。

四、《药品注册管理办法》体现的基本原则有哪些

《药品注册管理办法》的制定与实施，体现了以下几个基本原则：

- ① 坚持符合《行政许可法》的原则；
- ② 坚持贯彻实施《药品管理法》及《药品管理法实施条例》的原则；
- ③ 坚持符合 WTO 的基本规则；
- ④ 坚持符合行政审批制度改革的原则；
- ⑤ 坚持药品审评公开、公正、公平、效率的原则；
- ⑥ 坚持加大监督管理力度、扶正祛邪的原则。

新修订的《药品注册管理办法》还体现了对需完善的问题进一步明确的原则及“可改可不改的就不改”的原则。

第二节 国家鼓励研究创制新药

药品是一种关系生命安危的特殊商品，与人类生存繁衍相伴。新药研发具有投入大（一个新药的研究开发需要 5 亿美元以上）、周期长（一般需要 7~10 年），以及市场竞争性强（疗效等超过现有药物或能够治疗目前不能治疗的疾病）等特点，必须以多学科基础理论的发展为前提，结合使用各种现代技术和手段，才能有效地发现或发明具有竞争力的新药。

从某种意义上讲，新药研发水平的高低是一个国家综合实力的体现，而并非是单一领域或单一行业的事情。我国历来重视新药的研发，如建立新药筛选重点实验室、制定“国家创新药物与中药现代化”指南等，国家在“九五”期间实施医药技术创新 1035 工程（2000 年前 10 个创新药物，建 5 个新药筛选中心、5 个 GLP 中心、5 个 GCP 中心），开发了一些新药。但是，相对美国、日本、欧洲一些经济发达国家来说，还有很大的差距。

一、国家如何鼓励研究创制新药

《药品注册管理办法》第四条规定：“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和突发事件应急所需的药品实行快速审批。”这一条的法律依据是《药品管理法》的第四条，即：“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。”该注册办法第四十八条规定了快速审批的新药范围。

在 2003 年突发的 SARS^❶ 疫情防治工作中，国家药品监督管理

❶ 非典型肺炎（atypical pneumonia），是 WHO 首次向全球发出警报时因不知确切病因、病名，更未分离出病原体，而以其主要症状即严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome，SARS）作为代名词，现已成为流行的通俗的简称。

部门通过采取包括组织应急审批专家组、发布技术指导原则、提前介入等方式，主动深入到科研第一线，指导科研单位研究等一系列措施，较好地完成了防治 SARS 药物快速审批工作。这是一个典型的事例。

国家食品药品监督管理局在“以监督为中心，监帮促相结合”的十二字工作方针指导下，药品注册管理工作在严格、科学、规范地做好药品审评工作的同时，围绕“适宜地介入科研机构新药研制开发过程，指导新药研制开发更加科学规范地开展”这一课题进行有益的探索。一是组织起草了《创新药物研发早期介入实施计划》；二是启动多项《新药研制开发技术指导原则》的制定与修订工作；三是努力建立积极有效的沟通机制。

新药的研究与开发是现代制药企业发展的动力源。中国已明确提出，要培育几个大型医药集团，一些有实力的制药企业已经走出国门，在积极实施跨国战略。现代制药企业需要集约化，将研究开发、生产制造和市场营销有机地组成一个整体，大力发展战略性新兴产业并形成独特的产业优势，同时发展优势产品的规模生产，最大限度地占有世界市场。只有这样，才能加大 R & D^❶的投入，有一个层次分明的新产品梯队。要做到这一点，第一，要有一个高效率的决策机构（科学家、高级市场分析人员和金融人士、企业家等），决策应基于科学层面与市场前景；第二，要重视科学知识创新和自主知识产权，即使是 Me Too 药物也应是全新概念上结构上的“仿制”；第三，除努力发现先导化合物（lead compound）及相应的创新药物外，还要注重化学（如组合化学）及物理化学的研究；第四，注重中药现代化与新产品研究开发，发扬自身优势，开发优势品种。

在国家鼓励研究创制新药的法律法规及政策的引领下，我国的新药研发朝着更加规范迈进。制药企业只有走创新之路，才能在竞争中立于不败之地。“创新是一个国家兴旺发达的不竭动力，是一

❶ R & D 为研究和开发的英文 research and development 的缩写。

个民族进步的灵魂”。但是，对大多数制药企业来说，要走创仿结合之路，要做好“仿制”这个课题，“仿中有创，创仿结合”，为制药企业的发展奠定好基础，积攒好后劲；制药企业要做大做强，走出国门，走向世界，在国际经济一体化中为人类健康事业多做贡献。

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

1984年9月20日第六届全国人民代表大会常务委员会第七次会议通过的《中华人民共和国药品管理法》（1985年7月1日起施行）第五十七条对“新药”定义为：“指我国未生产过的药品”。1985年7月1日起施行的《新药审批办法》第二条规定：“新药系指我国未生产过的药品。已生产的药品，凡增加新的适应证、改变给药途径和改变剂型的亦属新药范围”。

1999年4月22日原国家药品监督管理局令第2号发布的《新药审批办法》第二条规定：“新药系指我国未生产过的药品。已生产的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应证或制成新的复方制剂，亦按新药管理”。

2001年2月28日新修订的《药品管理法》未对“新药”定义；但自2002年9月15日起施行的《药品管理法实施条例》第八十三条对“新药”的定义开始有了变化。“新药，是指未曾在中国境内上市销售的药品。”

2002年10月30日原国家药品监督管理局令第35号发布《药品注册管理办法》（试行），自2002年12月1日起施行。因此，这个办法就依据《药品管理法实施条例》执行了对新药的定义。该办法第八条第一款规定：“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。已上市药品改变剂型、改变给药途径的，按照新药管理。”而新修订的《药品注册管理办法》第八条第一款又增加了“增加新适应证的”按照新药申请管理。

从长远的角度来看，对“新药”定义的修改既体现了对新药管理的政策的调整，也体现了符合世界贸易组织（WTO）规则的要求。

这将有利于提高我国医药产业参与市场竞争的能力，有利于促进我国医药产业的健康发展。这实际上也是为了鼓励创新，提高我国新药研制开发科技含量，抑制新药研制开发领域重复申报行为，消除低水平重复现象，促进医药产业健康发展，确保人民用药安全有效。

对新药概念的明确，是一次改革，也可以说是一次革命。不仅体现了同 WTO 规则的接轨，也真正体现了十二字方针，更好地保护公众健康，积极推动我国医药产业的发展。关于新药定义改变后对药品注册管理的影响有以下 4 个方面。

1. 适应新药定义的改变，药品注册管理做出相应改变

《药品注册管理办法》根据新药定义的改变，将药品注册申请分为新药申请、已有国家标准药品的申请、进口药品申请及其补充申请。由于新药定义的变化，原来的《新药审批办法》的新药一～五类分类方法中，占新药申报很大比例的已有进口的第四类“新药”将归为“仿制药”。从而必须对新药重新进行分类，以解决新药定义过于宽泛、新药不新的问题。

已如上述，在药品注册管理上，该办法除明确规定了新药的管理制度以外，还将已上市的药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应证的按照新药申请管理。

在《药品注册管理办法》中“已有国家标准药品的申请”包括了原规定的“仿制药品”生产申请和已有进口的原第四类新药申请。申请生产已在我国上市使用的药品，由于对其安全性和有效性已经了解，审批重点放在考察其工艺质量以及与既有药品标准的符合程度上。因此从客观评价的要求出发，为避免不必要的资源浪费，增加公众对药品的可获得性，对已有国家标准的药品进行注册时，一般不要求进行药理和毒理试验研究，化学药品口服固体制剂可进行生物等效性^① 试验（bioequivalency test）。申请增加新适应

^① 生物等效性（bioequivalency）指一种药物的不同制剂，在相同实验条件下以相同剂量用于人体，其吸收程度和速度无显著性差异。生物利用度（bioavailability）是反映制剂中主药吸收进入人体体循环的相对量和速度的药代动力学参数。

证的原第五类新药，申请人已生产该品种的，改为补充申请管理，并要求进行必要的临床试验。对于生产已有国家标准药品的申请在某些品种中可能出现安全性和疗效的问题，《药品注册管理办法》规定国家药品监督管理部门可以暂停对该类已有国家标准药品的申报与审批（第九十八条）。

“新药”定义的变化有利于申报资料和技术要求的细化，而且还将减轻国内药品生产企业申报药品或临床试验等不必要的负担，提高国内制药企业的竞争能力，同时也符合国际通行的做法。新修订的《药品注册管理办法》将“新药的技术转让”列入“新药的申报与审批”章节中。

2. 明确规定了进口药和国产药在药品申报注册方面技术要求的一致性

根据WTO确立的国民待遇和非歧视原则，《药品注册管理办法》规定进口药品的申报技术要求和审批要求与国内药品基本一致。不同的是进口药注册申请须由国家局直接受理，这主要是考虑到我国的国情。对于进口药品申请均需要做一定数量的生物等效性试验或临床试验，这主要是从国内外人种差异的角度来考虑的，也是国际惯例。鉴于进口药品申报与审批的确存在一些特殊性，该办法将其中有特殊性的环节集中，单独设立了一章（第七章），以方便申请人申报。第七章又分为“进口药品的注册”和“进口药品分包装的注册”两节。

3. 进一步规范了药品的补充申请

根据《药品管理法实施条例》的规定，《药品注册管理办法》将药品补充申请作为药品注册申请的重要组成部分，规范了药品补充申请的内容，对适用范围、申报与审批程序、批准方式、批准权限等均做出了具体规定，大大加强了对药品上市前、上市后变更事项的管理。

4. 解决了新开办药品生产企业与药品注册的关系问题

《药品管理法实施条例》规定新开办的药品生产企业须在取得药品生产证明文件或者经批准正式生产之日起30日内，按规定向

药品监督管理部门申请 GMP 认证。药品监督管理部门应自收到企业申请之日起 6 个月内进行 GMP 认证。原来的管理办法要求企业只有在获得 GMP 证书之后才能申请仿制，因此，新开办的药品生产企业一直为“先有鸡还是先有蛋”的问题困扰，在实际操作中存在着一定的困难。《药品注册管理办法》规定了新开办药品生产企业、药品生产企业新建药品生产车间或者新增生产剂型，未通过 GMP 认证的，取得药品批准文号后必须在《药品管理法实施条例》第六条规定的时限内取得 GMP 认证证书；逾期未取得的，其药品批准文号自行废止，并由国家局予以注销。这一条款将从根本上解决困扰新开办药品生产企业多年的问题。

总之，新药定义改变后促进了药品注册管理的规范化、科学化。

三、为什么要取消新药保护制度

1987 年 3 月 24 日中华人民共和国卫生部以（87）卫药字第 17 号文颁发了《关于新药保护及技术转让的规定》。这个文件是依据《药品管理法》第二十一条“国家鼓励研究、创制新药”以及《新药审批办法》的有关规定，在征求了国家专利局等部门的意见的基础上制定的。

1999 年 4 月 22 日原国家药品监督管理局令第 4 号发布《新药保护和技术转让的规定》。

我国于 2001 年 12 月加入 WTO 后，有关的法律法规就需要进行调整，取消新药保护制度就是其中内容之一。

过去的新药保护制度规定对新药实行一定期限的行政保护，新药证书的持有者可以获得 6~12 年的保护。在我国《专利法》（1984 年 3 月 12 日第六届全国人民代表大会常务委员会第四次会议通过，1992 年 9 月 4 日第七届全国人民代表大会常务委员会第二十七次会议修正）已将药品纳入专利保护的情况下，同时也为了符合 WTO 相关规则的要求，根据《药品管理法实施条例》的规定，《药品注册管理办法》取消了新药保护制度，同时从确保药品安全性与质量可控性的角度，建立药品技术性监测制度。对中国制

药企业生产首次在中国上市的新药，根据保护公众健康的要求，依据新药临床研究安全性、有效性和质量可控性评价结果，可以对药品生产企业生产的新药品种设立不超过 5 年的监测期（《药品管理法实施条例》第三十四条）。

《新药监测期年限确定办法》的制定、发布与实施，为新药监测期年限的确定提供了法制与科学依据。

最后有必要说明的是，《药品行政保护条例》是对涉外药品独占权人的合法权益进行行政保护的条例，1992 年国务院批准。2000 年 SDA 第 25 号令对实施细则进行了修订。

四、对不同类别的新药监测期有什么规定

2003 年 7 月 SFDA 根据《药品管理法实施条例》和《药品注册管理办法》（试行）关于新药监测期管理的规定，公布《关于发布新药监测期期限的通知》，对不同类别新药分别制定了监测期期限。

1. 设立 5 年监测期期限的新药类别

对于未在国内上市销售的从中药、天然药物中提取的有效成分及其制剂，未在国内外上市销售的药品，通过合成或者半合成的方法制得的原料药及其制剂，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，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，未在国内外上市销售的生物制品，未在国内外上市销售的疫苗，可根据不同情况设立 5 年监测期期限。

2. 设立 4 年监测期期限的新药类别

对于未在国内上市销售的来源于植物、动物、矿物等药用物质制成的制剂，未在国内上市销售的中药材新的药用部位制成的制剂，未在国内上市销售的从中药、天然药物中提取的有效部位制成的制剂，未在国内上市销售的由中药、天然药物制成的复方制剂（传统中药复方制剂除外），未在国内上市销售的由中药、天然药物制成的注射剂，已在国外上市销售但尚未在我国国内上市销售的药品，由已上市销售生物制品组成新的复方制品，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，已在国外上市销售但未在我国国内上市销售的疫苗，可根据不同情况设立 4 年监测期期限。

3. 设立 3 年监测期期限的新药类别

对于改变我国国内已上市销售药品给药途径的制剂，已在国外上市销售的复方制剂，改变给药途径的生物制品（不含注册分类 12），改变灭活剂（方法）或者脱毒剂（方法）的疫苗，改变给药途径的疫苗，可根据不同情况设立 3 年监测期期限。

4. 可不设监测期期限的新药类别

对于中药材的代用品，未在我国国内上市销售的由中药、天然药物制成的复方制剂（传统中药复方制剂），已在国外上市销售但尚未在我国国内上市销售的原料药（其制剂已在我国国内上市销售），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，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，改变免疫剂量或者免疫程序的疫苗，扩大使用人群（增加年龄组）的疫苗，可不设立监测期期限。

五、为什么要修订《中药品种保护条例》

国务院于 1992 年 10 月 14 日以第 106 号令发布了《中药品种保护条例》。中药品种保护是完善药品管理，推动我国制药企业的科技进步、开发临床安全有效的新药和促进中药参与国际医药市场竞争的一项重要措施。该条例自 1993 年 1 月 1 日起施行。该条例第三条规定：“国家鼓励研制开发临床有效的中药品种，对质量稳定、疗效确切的中药品种实行分级保护制度。”新修订的《药品管理法》第三十六条规定：“国家实行中药品种保护制度。具体办法由国务院制定。”

《中药品种保护条例》自 1993 年施行以来，在提高中药品种质量，保护中药生产企业的合法权益，促进中药事业的健康发展方面发挥了积极的作用。但是，随着近年来我国医药产业，特别是中医药产业的迅速发展，以及我国加入 WTO，新修订的《药品管理法》及《药品管理法实施条例》的施行，现行的《中药品种保护条例》已与中药发展的实际情况不相适应，应当抓紧修改完善。

中药品种保护制度是一种不同于专利保护制度的特殊的行政保护制度。设立这项制度的目的在于通过行政保护来鼓励中药生产企业自觉地努力提高中药品种质量，完善中成药生产工艺。保护只是一种手段，最终目的在于从整体上促进中药现代化。《中药品种保护条例》的修订工作需要有关部门的密切配合，本着“保护精品、保护创新”的原则，围绕“准确定位保护方向、合理设置保护条件、恰当确定保护期限”这个中心任务，把《中药品种保护条例》修订好，使中药品种保护工作为促进整个中药产业的健康发展、为实现中药现代化服务。

《药品管理法实施条例》第四十条规定：“国家鼓励培育中药材。对集中规模化栽培养殖、质量可以控制并符合国务院药品监督管理部门规定条件的中药材品种，实行批准文号管理。”其立法依据是《药品管理法》的第三条：“国家发展现代药和传统药，充分发挥其在预防、医疗和保健中的作用。国家保护野生药材资源，鼓励培育中药材。”这实质上也是对实施 GAP^① 种植与管理的中药材品种的保护，以促进实现中药现代化。

国家中药品种保护审评委员会为 SFDA 直属事业单位，其办公室负责日常工作，其审评一处、二处负责中药保护品种初次技术审查、复核及延长保护期技术审查，同品种考核工作，办理按规定撤销或终止中药同品种药品批准文号的技术审查、国家中药品种撤销请示的技术审查等工作。

六、新药评价内容按学科分有哪些

人们在寻找并发现新药以后，就要根据《药品注册管理办法》的规定逐一进行研究。新药评价内容按学科分，主要有以下几个。

1. 药学评价

药学评价主要内容有名称、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

^① GAP 为中药材生产质量管理规范的英文 good agricultural practice 的缩写。SDA 第 32 号令颁布 GAP（试行）。

验、质量标准和起草说明等。《药品注册管理办法》第十五条归纳为：药物的合成工艺、提取方法、理化性质及纯度、剂型选择、处方筛选、制备工艺、检验方法、质量指标、稳定性、药理、毒理、动物药代动力学研究等。中药制剂还包括原药材的来源，加工及炮制等的研究；生物制品还包括菌毒株、细胞株、生物组织等起始原材料的来源、质量标准、保存条件、生物学特性、遗传稳定性及免疫学的研究等。该办法附件 1 之二（二）列举了中药、天然药物的药学研究资料计 12 项；附件 2 之二（二）列举了化学药品的药学研究资料计 9 项；附件 3 之二（二）列举了生物制品的药学研究资料计 9 项。

2. 药理毒理学评价

药理毒理学评价，这里主要指临床前药理学评价和临床前毒理学评价。临床药理学评价在《药品注册管理办法》中归入临床研究之中。临床前药理学评价的主要内容有：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（至少一种是临床给药途径）、3 个剂量、空白对照和模型对照等；②一般药理学，一般要求 2~3 个有效剂量、临床给药途径，要求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。临床前毒理学评价的主要内容有急性毒性、长期毒性、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。

《药品注册管理办法》附件 1 之二（三）列举了中药、天然药物的药理毒理研究资料计 10 项；附件 2 之二（三）列举了化学药品的药理毒理研究资料计 12 项；附件 3 之二（三）列举了生物制品的药理毒理研究资料计 13 项。

3. 临床药理学评价

临床药理学评价主要内容是临床疗效和毒副作用观察，分Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验。Ⅰ期临床试验主要是耐受性试验和药动学研究；Ⅱ期临床试验是随机对照和扩大临床试验；Ⅲ期临床试验主要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。

《药品注册管理办法》第二十三条明确指出“药物的临床试验（包括生物等效性试验）必须经过国家食品药品监督管理局批准；必须执行《药物临床试验质量管理规范》”。我国现行 GCP 对“临床试验（clinical trial）”定义为，“指任何在人体（病人或健康志愿者）进行药物的系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性。”该办法附件 1 之二（四）列举了中药、天然药物的临床试验资料计 5 项；附件 2 之二（四）列举了化学药品的临床试验资料计 5 项；附件 3 之二（四）列举了生物制品的临床试验资料计 5 项。

4. 管理学评价

新药评价过程实际上也包含了管理学的评价，特别是质量管理体系的评价，因为 GLP、GCP、GMP 等都是质量管理规范。

七、如何认识新药研发的质量管理过程

科学技术与管理科学的迅速发展，使得新药研发的方向更加明确（如人类基因图谱的完成），新药研发过程的质量控制更加严密，新药研发的成本与时间则相对地增加，而成功率愈来愈低。新药研发的过程都是由实验室合成、动物实验开始，然后是临床试验，最后批准上市。从实验室的新化学实体（NCE）为起点，通过一系列既定的安全性、有效性和质量可控性的确认程序，即由研究用新药（IND）到注册新药（NDA），到达市场销售，并经售后监测（PMS），能进入人们视线的“寥若晨星”。据资料统计，平均每年研究出 10 000 个新化学实体，可以初步筛选出大约 200 个（成功率 2%）进入临床前动物实验；通常有一半（成功率 50%）不能通过安全性评价，剩下的 100 个可以进入临床试验阶段；临床试验再淘汰掉 90%，大约只有 10 种新药可获准注册上市；再经过监测期，可能只剩下 1~3 种新药能得到临床界的认可。

在新药研发的三个阶段过程中，应用三个主要的质量管理规范来约束着新药研发过程，即 GLP、GCP 和 GMP。当然与这三个质

量管理规范相连的，还有 GAP、GSP 和 GUP，如图 1-1 所示。

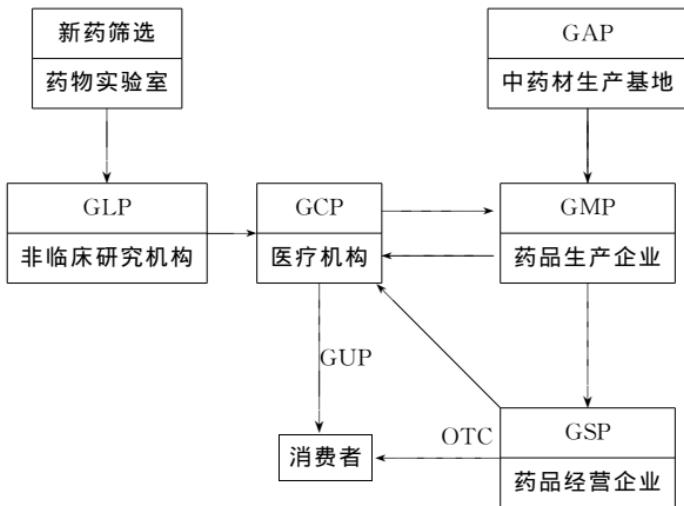


图 1-1 新药研发过程的质量管理

最后，附带要说明的是：“实验”与“试验”术语的使用问题。

实验 (experiment, test) 是指科学上为阐明某一现象而创造特定的条件，以便观察它的变化和结果的过程。如化学实验、药理实验、动物实验。观察和实验是科学归纳的必要条件，是经验认识的方法。观察是有计划、有目的地用感官来考察现象的方法。在科学实践中，两者是互相联系、互相补充的。

试验 (test, trial, experiment) 常用来检验和衡量某人/某物的品质、质量等方面，如临床试验、化学试验。

我国现行 GLP《药物非临床研究质量管理规范》中主要使用“实验”术语，也使用“试验”一词。在安全性评价研究中大量使用“试验”，如致癌试验等；在一些专业书中，“实验”和“试验”有时通用。

我国现行 GCP《药物临床试验质量管理规范》中主要使用“试验”术语，除实验室用“实验”，外，也通用“实验”一词。临床试验又使用 clinical trial 的“trial”试验一词，to try 也有试验含义。

可见，“实验”与“试验”术语的使用既有区别，又有时通用。

迄今国内外毒理学界对“test”与“experiment”也尚无统一的定义与使用界线。

第三节 药品注册的法律法规要求

药品注册管理是药品监督管理的重要组成部分；对药品实行注册管理是世界各国政府为保证人体用药安全有效所采取的必要控制措施，必然要纳入法制轨道。

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，国家制定并颁发了一系列的法律、法规、规章及办法。从法制角度看，与药品注册管理的法律法规及部门规章，主要有以下几部分。

一、《中华人民共和国药品管理法》对药品注册的规定有哪些

新修订的《药品管理法》第二十九条、第三十条、第三十一条、第三十二条、第三十三条、第三十九条等与药品注册管理关系密切。

1. 有关新药临床试验

《药品管理法》第二十九条规定：“研制新药，必须按照国务院药品监督管理部门的规定如实报送研制方法、质量指标、药理及毒理试验结果等有关资料和样品，经国务院药品监督管理部门批准后，方可进行临床试验。药物临床试验机构资格的认定办法，由国务院药品监督管理部门、国务院卫生行政部门共同制定。完成临床试验并通过审批的新药，由国务院药品监督管理部门批准，发给新药证书。”这一条内涵丰富，政策性与技术性都很强。不仅强调了研制新药要按有关规定如实申报有关资料，而且强调了药物临床试验机构资格的认定，同时强调完成临床试验并通过审批的新药才能取得新药证书。

SDA 国药管安〔2000〕315 号文“关于印发《药品临床研究的若干规定》的通知”，提出了选择药品临床研究单位的基本原则，以及其他相关问题。卫生部曾于 1985 年制定了《卫生部临床药理

基地任务》；也曾确定过几批临床药理基地。

SDA 国药管注〔2000〕7 号文“关于印发《国家药品审评专家管理办法》（试行）的通知”，明确了该办法是为加强药品审评工作的监督管理，提高药品审评水平，完善药品审评机制，健全药品审评专家队伍，适应药品审评工作和药品研究开发工作的需要，保证药品审评工作的科学、规范、公平、公正而制定的。该办法计 5 章 27 条，自 2000 年 5 月 1 日起实施。

2. 有关 GLP 与 GCP

《药品管理法》第三十条规定：“药物的非临床安全性评价研究机构和临床试验机构必须分别执行药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范。药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范由国务院确定的部门制定。”

我国最早的 GLP，是国家科委以第 16 号令于 1993 年 12 月 11 日发布的《药品非临床研究质量管理规定》（试行），自 1994 年 1 月 1 日起试行。原国家药品监督管理局组建后，于 1999 年 10 月 14 日以第 14 号令发布《药品非临床研究质量管理规范》（试行），自 1999 年 11 月 1 日起试行。国家食品药品监督管理局组建后，于 2003 年 8 月 6 日以第 2 号令发布《药物非临床研究质量管理规范》，自 2003 年 9 月 1 日起施行。自此 GLP 由试行改为正式施行。

我国最早的 GCP，是卫生部 1998 年 3 月 2 日颁发的《药品临床试验管理规范》（试行），自颁发之日起试行。原国家药品监督管理局组建后，于 1999 年 9 月 1 日以第 13 号令发布《药品临床试验管理规范》，自颁布之日起施行。国家食品药品监督管理局组建后，于 2003 年 8 月 6 日以第 3 号令发布《药物临床试验质量管理规范》，自 2003 年 9 月 1 日起施行。

3. 有关药品批准文号

《药品管理法》第三十一条规定：“生产新药或者已有国家标准的药品的，须经国务院药品监督管理部门批准，并发给药品批准文号；但是，生产没有实施批准文号管理的中药材和中药饮片除外。

实施批准文号管理的中药材、中药饮片品种目录由国务院药品监督管理部门会同国务院中医药管理部门制定。药品生产企业在取得药品批准文号后，方可生产该药品。”

1985 年施行的《药品管理法》允许有地方药品标准存在，2001 年 12 月 1 日起施行的修订的《药品管理法》则取消了地方药品标准。为此，SDA 开展了地方药品标准整顿工作。这项工作是对执行地方标准的药品进行医学药学再评价，审核通过后颁布国家药品标准。

为加强药品管理，SDA 开展了统一换发批准文号工作。该项工作是对国家标准药品和已纳入国家标准管理的原地方标准药品，统一换发“国药准字”批准文号。截止到 2003 年 8 月底，药品批准文号换发专项工作小组共受理 156800 个批准文号的换发资料，已公布了 21 个换发目录，共计 142997 个批准文号。其中化学药品 91722 个（含地标升国标品种 16037 个），中药 49534 个，生物制品 1741 个。另有 7365 个属于“暂不换发”批准文号品种，2788 个属于“退回”品种，不予换发。

4. 关于国家药品标准

《药品管理法》第三十二条规定：“药品必须符合国家药品标准。中药饮片依照本法第十条第二款的规定执行。国务院药品监督管理部门颁布的《中华人民共和国药典》和药品标准为国家药品标准。国务院药品监督管理部门组织药典委员会，负责国家药品标准的制定和修订。国务院药品监督管理部门的药品检验机构负责标定国家药品标准品、对照品。”

《药品管理法》第十条第二款规定：“中药饮片必须按照国家药品标准炮制；国家药品标准没有规定的，必须按照省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定的炮制规范炮制。省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定的炮制规范应当报国务院药品监督管理部门备案。”

已出版的 2005 年版的《中华人民共和国药典》已将“生物制品规程”收载为三部。

5. 关于新药审评与药品再评价

《药品管理法》第三十三条规定：“国务院药品监督管理部门组织药学、医学和其他技术人员，对新药进行审评，对已经批准生产的药品进行再评价。”

SFDA 药品审评中心和 SFDA 药品评价中心均为 SFDA 直属事业单位，依照药品管理法律与各自职责履行工作。

6. 关于进口药品注册

《药品管理法》第三十九条规定：“药品进口，须经国务院药品监督管理部门组织审查，经审查确认符合质量标准、安全有效的，方可批准进口，并发给进口药品注册证书。医疗单位临床急需或者个人自用进口的少量药品，按照国家有关规定办理进口手续。”

有关进口药品的管理，还有其他条款。

总之，药品管理法律将药品注册管理置于重要地位。

二、《药品管理法实施条例》对药品注册的规定有哪些

《药品管理法实施条例》第五章药品管理有关条文大部分与药品注册管理有关。有必要反复学习，深刻理解。

第二十八条规定 GLP、GCP 的制定应由国务院药品监督管理部门分别商国务院科学技术行政部门和国务院卫生行政部门，因为科研实验与临床试验与其有关，并主管。

第二十九条规定药物临床试验、生产药品和进口药品应当符合药品管理法律法规的规定经国务院药品监督管理部门审查批准；国务院药品监督管理部门可以委托省一级药监部门对申报药物的研制情况及条件进行审查，对申报资料进行形式审查，并对试制的样品进行检验。具体办法由国务院药品监督管理部门制定。

第三十条规定研制新药需要进行临床试验的，应依法经过批准；并在经依法认定的具有药物临床试验资格的机构中选择承担药物临床试验的机构，并分别向国务院药品监督管理部门和卫生部备案。该条第三款规定：“药物临床试验机构进行药物临床试验，应当事先告知受试者或者其监护人真实情况，并取得其书面同意。”

第三十一条规定生产已有国家标准的药品，应当按照国务院药

品监督管理部门的规定，向省一级或国家药品监督管理部门提出申请，报送有关技术资料并提供相关证明文件。省一级药监部门应当自受理申请之日起 30 个工作日内进行审查，提出意见后报送国家药监部门审核，并同时将审查意见通知申报方。国家药监部门经审核符合规定的，发给药品批准文号。

第三十二条规定生产有试行期标准的药品，应当按照国务院药监部门的规定，在试行期满前 3 个月，提出转正申请；国务院药监部门应当自试行期满之日起 12 个月内对该试行期标准进行审查，对符合国务院药监部门规定的转正要求的，转为正式标准；对试行标准期满未按照规定提出转正申请或者原试行标准不符合转正要求的，国务院药监部门应当撤销该试行标准和依据该试行标准生产药品的批准文号。

第三十三条是关于“补充申请”的，明确规定“变更研制新药、生产药品和进口药品已获批准证明文件及其附件中载明事项的，应当向国务院药品监督管理部门提出补充申请；国务院药品监督管理部门经审核符合规定的，应当予以批准。”

第三十四条是关于新药品种监测期的规定。“国务院药品监督管理部门根据保护公众健康的要求，可以对药品生产企业生产的新药品种设立不超过 5 年的监测期；在监测期内，不得批准其他企业生产和进口。”设立新药监测期，建立起药品技术性监测制度，《药品注册管理办法》将其专列在第五章新药的申报与审批第四节新药监测期的管理，计 9 条。同时，该办法取消了原来的新药保护制度，这是在我国专利法已将药品纳入专利保护的情况下，为了防止利用新药行政保护来达到延长企业生产独占权的目的，阻碍其他企业合法仿制其专利到期药品，而采取的措施。《药品注册管理办法》第五章第四节的 9 条规定，着重对监测期的管理进行了规定，例如，从首次在我国生产的药品安全性与质量可控性的角度来规定监测期，规定了监测内容、报告制度和发现问题的处理方式，突出显示了设立监测期对于新药安全性和质量可控性的高度关注。该办法第七十四条、第七十五条对新药进入监测期的同品种审批的不同情

况进行了处理，即已经批准临床研究的仍与首家同样批准，按首家监测期日期进行监测；已受理但未批准临床研究的应该予以退审，申请人可以提出已有国家标准药品的生产申请；国家局未受理的由省局给予退回。

第三十五条是对“未披露的试验数据”保护的规定。“国家对获得生产或者销售含有新型化学成分药品许可的生产者或者销售者提交的自行取得且未披露的试验数据和其他数据实施保护，任何人不得对该未披露的试验数据和其他数据进行不正当的商业利用。”其第二款规定了“自药品生产者或者销售者获得生产、销售新型化学成分药品的许可证明文件之日起 6 年内，对其他申请人未经已获得许可的申请人同意，使用前款数据申请生产、销售新型化学成分药品许可的，药品监督管理部门不予许可；但是，其他申请人提交自行取得数据的除外。”该条最后规定：“除下列情况外，药品监督管理部门不得披露本条第一款规定的数据：（一）公共利益需要；（二）已采取措施确保该类数据不会被不正当地进行商业利用。”我国在加入 WTO 时做出承诺，将对为申请使用新化学成分的药品的销售许可而按要求提交中国主管机关的未披露试验数据或者其他数据提供保护。为履行承诺，《药品管理法实施条例》第三十五条已做了明文规定。而在《药品注册管理办法》中进一步明确了自国家药品监督管理部门批准一新型化学成分药品之日起 6 年内，未经原申请人许可，其他申请人不得使用原申请人拥有的未披露数据和资料。该办法还规定申请人在申报资料时必须承诺该资料是真实的。

第三十六条至三十八条是对申请进口药品的管理规定。申请进口的药品，应当是在生产国家或者地区获得上市许可的药品；未在生产国家或者地区获得上市许可的，经我国国务院药品监督管理部门确认该药品品种安全、有效而且临床需要的，可以依照《药品管理法》及其《实施条例》的规定批准进口。进口药品，应当按照国务院药品监督管理部门的规定申请注册。国外企业生产的药品取得《进口药品注册证》，中国香港、澳门和台湾地区企业生产的药品取得《医药产品注册证》后，方可进口。医疗机构因临床急需进

口少量药品的，应当持《医疗机构执业许可证》向国务院药品监督管理部门提出申请；经批准后，方可进口。进口的药品应当在指定医疗机构内用于特定医疗目的。第三十八条规定：“进口药品到岸后，进口单位应当持《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》以及产地证明原件、购货合同副本、装箱单、运单、货运发票、出厂检验报告书、说明书等材料，向口岸所在地药品监督管理部门备案。口岸所在地药品监督管理部门经审查，提交的材料符合要求的，发给《进口药品通关单》。进口单位凭《进口药品通关单》向海关办理报关验放手续。口岸所在地药品监督管理部门应当通知药品检验机构对进口药品逐批进行抽查检验；但是，有《药品管理法》第四十一条规定情形的除外。”2003年8月18日发布、2004年1月1日起实施的《药品进口管理办法》（SFDA以第4号令与海关总署共同发布）规范了药品进口备案、报关和口岸检验工作。该办法计五章四十五条。

第三十九条规定：“疫苗类制品、血液制品、用于血源筛查的体外诊断试剂及国务院药品监督管理部门规定的其他生物制品在销售前或者进口时，应当按照国务院药品监督管理部门的规定进行检验或者审核批准；检验不合格或者未获批准的，不得销售或者进口。”

第四十条是对实行批准文号管理的中药材的管理规定。国家鼓励培育中药材。对集中规模化栽培养殖、质量可以控制并符合国务院药品监督管理部门规定的中药材品种，实行批准文号管理。

第四十一条是对药品再评价的管理规定。国务院药品监督管理部门对已批准生产、销售的药品进行再评价，根据药品再评价结果，可以采取责令修改药品说明书，暂停生产、销售和使用的措施；对不良反应大或者其他原因危害人体健康的药品，应当撤销该药品批准证明文件。

第四十二条是关于注册有效期及再注册的管理规定。国务院药品监督管理部门核发的药品批准文号、《进口药品注册证》、《医药产品注册证》的有效期为5年。有效期届满，需要继续生产或者进

口的，应当在有效期届满前 6 个月申请再注册。药品再注册时，应当按照国务院药品监督管理部门的规定报送相关资料。有效期届满，未申请再注册或者经审查不符合国务院药品监督管理部门关于再注册的规定的，注销其药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》。

三、部门规章对药品注册管理的规定有哪些

2002 年 10 月 30 日 SDA 第 35 号令发布了《药品注册管理办法》(试行)。这是依据新修订的《药品管理法》及其《实施条例》，为保证药品安全有效、质量可控，规范药品注册行为，而制定的。2005 年 2 月 28 日 SFDA 第 17 号令发布了《药品注册管理办法》。这个办法按照 WTO 基本原则对药品注册管理进行了调整，不仅是对药品注册工作的经验进行及时的总结，而且也大胆借鉴国际上先进的药品注册管理经验。这个办法将原来的新药审批、仿制药品审批、进口药品审批、补充申请、进口药品分包装等方面的规定进行整合，形成了一套科学合理、明确规范、公开透明、操作性强的药品注册管理规章，适应了新形势下药品注册管理的迫切要求。

同时，与药品注册管理相适应的规章，是对药品研制、临床试验和生产全过程进行管理的规章，都属于质量管理规范。现行的主要有：

- 药物非临床研究质量管理规范 (good laboratory practice, GLP)，国家食品药品监督管理局 (SFDA) 于 2003 年 8 月 6 日以第 2 号令发布，2003 年 9 月 1 日起施行。

- 药物临床试验质量管理规范 (good clinical practice, GCP)，国家食品药品监督管理局 (SFDA) 于 2003 年 8 月 6 日以第 3 号令发布，2003 年 9 月 1 日起施行。

- 药品生产质量管理规范 (1998 年修订) (good manufacturing practice, GMP)，原国家药品监督管理局 (SDA) 于 1999 年 6 月 18 日以第 9 号令发布，自 1999 年 8 月 1 日起施行。

另外，有关处方药与非处方药分类管理、药品包装、标签和说明书管理规章，也与药品注册管理密切联系。现行的主要有：

- 处方药与非处方药分类管理办法（试行），SDA 于 1999 年 6 月 18 日以第 10 号令发布，自 2000 年 1 月 1 日起施行。
- 药品包装用材料容器管理办法（暂行），SDA 于 2000 年 4 月 29 日以第 21 号令发布，自 2000 年 10 月 1 日起施行。2004 年 7 月 20 日 SFDA 第 13 号令公布《直接接触药品的包装和容器管理办法》，自公布之日起施行。原 SDA 2000 年 4 月 29 日发布的《药品包装用材料、容器管理办法》（暂行）同时废止。

- 药品包装、标签和说明书管理规定（暂行），SDA 于 2000 年 10 月 15 日以第 23 号令发布，自 2001 年 1 月 1 日起执行。

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

国务院药品监督管理部门将药品注册的监督管理作为重要的工作来抓。为做好药品注册的监督管理工作，以通知等形式发布了一系列的文件，特别是《药品注册管理办法》发布及实施后的文件。例如，SDA 于 2002 年 12 月 4 日以国药监注〔2002〕437 号文件下发“关于实施《药品注册管理办法》（试行）有关事项的通知”；12 月 5 日以国监注函〔2002〕240 号文件下发“关于药品注册申报及受理事项的通知”等。

在发布《药品注册管理办法》之前，SDA 对有关药品注册管理工作的文件列举如下：

- 《药品研究机构登记备案管理办法》（试行），原国家药品监督管理局 1999 年 10 月 19 日发布
- 关于颁布《中药新药研究的技术要求》的通知（国药管注〔1999〕363 号）
- 关于印发《国家药品审评专家管理办法》（试行）的通知（国药管注〔2000〕7 号）
- 关于加强中药注册管理有关事宜的通知（国药管注〔2000〕157 号）
- 关于印发《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求（暂行）》的通知（国药管注〔2000〕348 号）
- 关于印发《药品研究和申报注册违规处理办法》（试行）的

通知（国药管安〔1999〕245号）

● 关于实施《药品非临床研究质量管理规范》（试行）有关工作的通知（国药管安〔1999〕331号）

● 关于发布《药品不良反应监测管理办法（试行）》的通知（国药管安〔1999〕401号）

● 关于印发《药品研究实验记录暂行规定》的通知（国药管安〔2000〕1号）

● 关于加强药品研究用实验动物管理的通知（SDA 安全监管司 2000 年 6 月 12 日）

● 关于印发《药品临床研究的若干规定》的通知（国药管安〔2000〕315号）

● 关于强化中成药国家标准管理工作 的通知（国药监注〔2001〕83号）

● 关于贯彻实施 23 号令，统一药品批准文号工作的通知（国药监注〔2001〕187号）

● 关于下发“药品说明书规范细则（暂行）”的通知（国药监注〔2001〕294号）

● 关于印发《中药配方颗粒管理暂行规定》的通知（国药监注〔2001〕325号）

● 关于印发《药品包装、标签规范细则（暂行）》的通知（国药监注〔2001〕482号）

● 关于实施《药品管理法》加强药包材监督管理有关问题的通知（国药监注〔2001〕519号）

● 关于有关地方药品标准执行问题的公告（国药监注〔2001〕522号）

● 关于做好统一换发药品批准文号工作的通知（国药监注〔2001〕582号）

五、《关于药品注册管理的补充规定》有关内容

国家食品药品监督管理局于 2003 年 12 月 23 日下发了《关于药品注册管理的补充规定》，对药品注册的有关问题进行了补充规

定，及时回答行政相对人所关心的有关药品注册热点和难点问题，现择要补充如下。有关补充规定，在新修订的《药品注册管理办法》中有所体现。

1. 对药品商品名有什么规定

《关于药品注册管理的补充规定》（以下简称《补充规定》）要求，新药拟使用商品名，应当由药品生产企业在申请新药注册时一并提出。设立监测期的新药，在监测期内，申请人可以按照补充申请的要求申请增加商品名；监测期已过的药品，不再批准增加商品名。不设立监测期的新药，自批准首家注册后，2年内申请人可以按照补充申请的要求申请增加商品名；超过2年不再批准增加商品名。新药保护期、过渡期已过的药品，不再批准增加商品名。

2. 对已有国家标准药品的注册有什么补充规定

《补充规定》指出，对于1998年1月1日后已取得进口药品注册证书的药品，其他申请人申请注册时，均按已有国家标准的药品管理。1998年1月1日前取得进口药品注册证书的及仅批准一次性进口的药品，按新药管理。申请已有国家标准药品的注册，经SFDA审核批准后，药品标准按照已有国家标准执行。对国家标准进行了提高，或因生产工艺不同对已有国家标准进行了修改，申请人应该在申报注册时，提交药品标准草案，在批准其注册的同时，发布该药品的正式注册标准，该注册标准不得低于已有国家标准，其生产、检验按照该注册标准执行。同时按照化学药品3类和化学药品6类申请原料药和制剂的注册，其原料药的注册申请应当符合申报生产的要求。申请注册已有国家标准的化学药品原料药，申请人应当持有与该药同类原料药的GMP认证证书。

3. 关于对原料药合法来源有什么补充规定

《补充规定》要求，单独申请药物制剂注册的，除提交《药品注册管理办法》（以下简称《办法》）列明的原料药合法来源证明文件外，使用国产原料药的申请人，还应当提供与该原料药生产企业签订的经公证的供货协议及该原料药的药品批准证明文件复印件；使用进口原料药的申请人，还应当提供与该原料药生产企业或国内

合法的销售代理商签订的经公证的供货协议。申请制剂新药技术转让时，申请人除提交《办法》附件4规定的资料外，还应当按照上述要求提交该制剂所用原料药的合法来源证明文件。使用正在申请注册的原料药申报药物制剂注册的，也应当按照上述要求提交该制剂所用原料药的合法来源证明文件，以及所用原料药批准注册相关材料，该制剂方能批准注册。在注册过程中，不得更换原料药来源；确需更换的，申请人应当先撤回原注册申请，更换原料药后，按原程序申报。

4. 对快速审批有什么补充规定

《补充规定》要求，2002年12月1日前已受理的新药临床研究或生产申请，按照原《新药审批办法》属加快程序审评的品种，仍按照原加快程序的时限要求审评。但原按照“属国内首家申报临床研究的新药”加快审评进度的品种，在申报生产时，将按照《办法》规定的一般程序审批。符合《办法》第四十八条规定情况的申请，可以实行快速审批。

5. 对减免临床研究有什么补充规定

《补充规定》要求，减免临床研究的申请，应当在申请药品注册时一并提出，并详细列出减免临床研究的理由及相关资料。对于已批准进行临床研究的，除《办法》规定可以减免临床研究的情况外，一般不再批准减免临床研究。如完成临床研究确有困难的，申请人应当提出补充申请，填写《药品补充申请表》，详细说明减免临床研究的依据和方案，从临床统计学、试验入组病人情况等各个方面论证其合理性。同时申请化学原料药及其制成的小水针、粉针剂、大输液的新药注册，制剂属完全相同申请人的，可以仅进行其中一个制剂的临床研究。其余制剂，只要符合该类申请免临床研究的技术要求，可以免予进行临床研究。制剂属不同申请人的，则应当分别进行临床研究。改变国外已上市销售化学药品的剂型，凡不改变给药途径的化学药品，按化学药品注册分类3管理。如果同一申请人同时申请注册2个以上属于上述情况的制剂，其中一个制剂可以按照注册分类3进行临床研究，其余的制剂可以按照注册分类

5 进行临床研究。

6. 对新开办药品生产企业生产品种有什么补充规定

《补充规定》要求，新开办药品生产企业、药品生产企业新建药品生产车间或者新增生产剂型的企业，申请生产药品，根据《药品管理法实施条例》第六条的规定，按照《办法》取得药品批准文号后，即可生产该药品，但不能销售。在《药品管理法实施条例》第六条规定的时限内取得 GMP 认证证书后生产的药品方能销售；逾期未取得的，其药品批准文号自行废止，并由 SFDA 予以注销，其生产的药品也应一并销毁。

7. 对试生产及Ⅳ期临床研究有什么补充规定

《补充规定》要求，按照《办法》批准注册的属原《新药审批办法》和《新生物制品审批办法》规定的第Ⅰ类化学药品和生物制品，及第Ⅰ、Ⅱ类中药，不再进行试生产，但仍应进行Ⅳ期临床研究。已按照《新药审批办法》和《新生物制品审批办法》批准进行试生产的第一类化学药品和生物制品及第Ⅰ、Ⅱ类中药，仍按照原规定的时间和要求办理试生产转正手续，并在试生产转正时报送已进行的Ⅳ期临床研究资料。但其全部Ⅳ期临床研究应在申请再注册前完成，并于再注册时报送全部Ⅳ期临床研究资料。对于按照《办法》审批的需进行Ⅳ期临床研究的新药，其全部Ⅳ期临床研究资料也应当在再注册时报送。批准注册需进行Ⅳ期临床研究的新药首次再注册时，申请人应当在药品批准文号有效期届满前 6 个月，向省级食品药品监督管理部门提交再注册申请，由省级食品药品监督管理局审批，SFDA 在 100 个工作日内完成再注册的审批工作。

8. 对新药技术转让有什么补充规定

《补充规定》要求，不设立监测期的新药，自 SFDA 批准首家注册后，2 年内可以申请办理同品种新药技术转让；试行标准转正后，拟生产该品种的药品生产企业可以按照已有国家标准药品申请注册，各省级食品药品监督管理部门不再受理同品种新药技术转让的申请。设立监测期的新药，在监测期内不得进行新药技术转让；监测期过后，拟生产该品种的药品生产企业，可以按照已有国家标

准药品申请注册，各省级食品药品监督管理部门不再受理新药技术转让的申请。但是在监测期内仅有独家获得生产注册的，可以进行新药技术转让。保护期或者过渡期已过的药品，拟生产该品种的药品生产企业，可以按照已有国家标准药品申请注册，各省级食品药品监督管理部门不再受理同品种新药技术转让。

9. 对于退审品种的复审有什么补充规定

《补充规定》要求，申请人对 SFDA 做出的退审决定有异议的，可以参照《办法》有关复审的规定，从收到退审规定之日起，10 日内向省级食品药品监督管理部门提出复审申请。凡申请复审的，申请人应填写《药品补充申请表》，详细列出复审的理由。SFDA 接到该类复审申请后，将在 50 个工作日内，做出复审决定。撤销原退审决定的，将按照《办法》规定的程序和要求继续进行审批；维持原决定的，不再受理再次的复审申请。复审需要进行技术审查的，SFDA 将组织有关专业技术人员按照补充申请时限进行。

10. 对生化药品归类有什么补充规定

《补充规定》要求，根据《办法》应将原按照化学药品管理的多组分生化药品改为生物制品管理。凡本规定发布前，已按照化学药品批准注册的多组分生化药品，仍按照化学药品管理。对上述品种改变剂型的新药申请、补充申请，亦按化学药品管理，其申报的技术要求与化学药品相应类别的要求一致。已按照化学药品管理的多组分生化药品，申请注射剂型的，除按照化学药品相应类别提交有关资料外，尚需根据其生产工艺提供其他相关技术资料，以确保产品的安全性，具体要求另行公布。上述品种已按照生物制品受理的，将按照化学药品审批。自本规定发布之日（2003 年 12 月 23 日）起，无同品种按照化学药品批准注册的多组分生化药品，将按《办法》的有关规定，按照生物制品审批。SFDA 2003 年 5 月 12 日印发的《关于生化药品注册管理相关事宜的规定》（食药监注函〔2003〕3 号）同时废止。

11. 对药品批准文号和新药证书编号格式有什么补充规定

《补充规定》要求，对按照《药品注册管理办法》审批的药品，

其药品批准文号或新药证书的编号实行统一格式：国药准字 H (Z、S、J) +4 位年号+4 位顺序号，其中 H 代表化学药品，Z 代表中药，S 代表生物制品，J 代表进口药品分包装。同一申请人申请的药品获准注册时，相同化学成分、相同剂型、不同规格的药品分别发给药品批准文号；属于新药的品种，按照化学成分和剂型的不同，分别发给新药证书。变更药品生产场地、更改药品生产企业名称等补充申请批准后，药品批准文号不变。新修订的《药品注册管理办法》第二百零八条再次作了规定。

第四节 药品注册的技术要求

人们常把管理与科技比喻成推动历史前进的两个车轮。药品注册工作犹如铁路线上奔驰的火车，必须在法制与科技轨道上平稳运行；药品注册的技术要求必须科学化、规范化、法制化，而药品注册的法制要求也必须科学化、规范化、程序化，两者相互联系、相互渗透，但都必须结合国情，具有可行性，循序渐进地与国际标准接轨。

我国的药品注册的技术要求，应以《药品注册管理办法》为根本依据；并可参考国际上先进的药品注册的技术要求，如 ICH 药品注册的国际技术要求。下面简要叙述。

一、《药品注册管理办法》的技术要求有哪些

我国的《药品注册管理办法》共 16 章 211 条。从其章节目录中就可以基本粗略地了解该办法的技术要求。具体如下：

第一章 总则

第二章 药品注册的申请

第三章 药物的临床前研究

第四章 药物的临床试验

第一节 基本要求

第二节 实施前的要求

第三节 临床试验的管理

第五章 新药的申报与审批

第一节 基本要求

第二节 新药临床试验的审批

第三节 新药生产的审批

第四节 新药监测期的管理

第五节 新药的技术转让

第六章 已有国家标准的药品的申报与审批

第七章 进口药品的申报与审批

第一节 进口药品的注册

第二节 进口药品分包装的注册

第八章 非处方药的注册

第九章 药品的补充申请与审批

第十章 药品的再注册

第十一章 药品注册检验的管理

第十二章 药品注册标准的管理

第一节 基本要求

第二节 药品试行标准的转正

第三节 药品标准物质的管理

第十三章 药品注册的时限和一般规定

第十四章 复审

第十五章 法律责任

第十六章 附则

重要的是，《药品注册管理办法》的5个附件，详细地阐明了中药与天然药、化学药品、生物制品的注册分类及申报资料要求，药品补充申请注册事项及申报资料要求，以及药品再注册申报资料项目。具体如下：

附件1 中药、天然药物注册分类及申报资料要求

附件2 化学药品注册分类及申报资料要求

附件3 生物制品注册分类及申报资料要求

附件4 药品补充申请注册事项及申报资料要求

附件 5 药品再注册申报资料项目

二、《中药新药临床研究指导原则》(试行) 有哪些

《中药新药临床研究指导原则》(以下简称《指导原则》)是由 SDA 组织有关专家依据有关药品注册规章及 GCP 等要求而编制,于 2002 年初公布。该《指导原则》是系统地介绍中药新药临床试验设计应遵循的科学原则及方法,并推荐某些当前使用的标准化规定的技术性参考用书,而不是行政规章。

该《指导原则》实际上是在卫生部组织专家于 20 世纪 90 年代编写的《中药新药临床研究指导原则》的基础上进行修订的。《指导原则》的修订不仅体现了延续性原则,也体现了可行性与前瞻性原则,当然更重要的是依据法规性原则与科学性原则。原《指导原则》分为三辑:第一辑由 1987 年发布的《20 个病证的中药临床研究指导原则》、1988 年发布的《29 个病证的新药(中药)临床研究指导原则》,以及随后试用几年后增写的 31 个病证的内容组成;第二辑包括内科病为主的 57 种疾病,发布于 1995 年;第三辑包括妇科、儿科、外科、皮肤科、骨科、五官科、眼科等 88 个病证,发布于 1997 年。

随着医学科学的不断发展,中药现代化、中药走向国际市场的 大趋势也给中药新药的临床试验提出了更高的要求。修订的《指导原则》反映了当代临床试验的科学方法,其原则与一般公认的科学原则相一致,与国际公认的标准和规定相一致,并表现出一定的先进性,也体现了从国情实际出发、从中医药当前发展的实际出发的可行性。

修订后的《指导原则》分为总论和各论两部分。总论内容主要阐述新药临床试验设计方法的共性问题,即一般性原则,并对其中关键性问题提出了具体要求。对个别的问题,如盲法(blind method)的实施,做了详细说明;对临床试验中常见的问题及一些难点做了原则性说明。各论部分列出 18 个系统 79 种病证;较修订前的《指导原则》的病证有大幅度精简,目的是在总论精神指导下提出一些典型病证做示范,其他可以举一反三。为了加强指导作用,在

每一系统前都有说明，用以加深对本系统病证临床试验的理解。各论中的具体病证的诊断标准和疗效判定标准尽可能做到最新和权威，对症状轻重分级要求量化，多数病证中有试验方法要点的说明，这是必须予以注意的。

《指导原则》不是行政规章，正如前述，而是一种供中药新药临床试验设计用的技术性参考用书。由于是 SDA 组织国内专家经反复讨论、修订而成，因此具有较高的指导意义和一定的权威性。药品管理的法律法规及新药注册的有关规章是编制《指导原则》的重要法规依据；而临床医学专业、临床药理学、临床流行病学、生物统计学等相关专业知识是编制《指导原则》的重要科学依据。具有有关专业知识和技能的医药技术人员，必须认真学习理解有关法规，必须理论结合具体实际，才能正确掌握应用《指导原则》，合理设计临床试验。

《指导原则》强调了中药新药临床试验应遵循的法规要求、科学原则和方法，提示某些临床试验应予以重视的特殊技术问题，推荐某些当前适宜采用的试验标准，使临床试验真实可靠，能够符合新药注册要求。《指导原则》对于做好中药新药临床试验设计具有重要指导意义。

临床试验的方法学随着医学科学的不断发展而发展，而发展与创新是科学的灵魂。这就要求《指导原则》的使用者能领会新药临床试验的宗旨，注意追踪有关学科的发展动态，根据学科发展的新水平，科学地设计具体的临床试验方案。由于药物的作用是一种客观存在，药物临床试验的目的就在于发现、认识这种作用。认识药物作用不仅在于认识药物作用中共性的东西，更在于认识药物作用的个性方面。不同药物在作用机制、作用靶点、作用表现、作用范围、作用强度、作用时效等方面各有特点，由此决定了其各自的临床应用范围、使用方法、应用层次、使用注意等。中药制剂尤其应注意适应证候方面的不同。中药新药临床试验设计需要根据既往临床经验及非临床研究结果的提示，充分考虑受试药物可能的作用特点，从实际出发，恰当合理地制定具体的试验方案，以便不仅能认

识药物作用的共性，更能认识药物作用的个性。因此，即便是对于预期用于同一种疾病的不同新药，也不可能采用一成不变的试验方案进行全面客观的临床评价。

《指导原则》正如其名称，只是在临床试验方法学以及治疗某些疾病药物的临床试验设计方面为试验设计者提供指导，或者原则性的提示。其内容涉及较多的是临床设计中的共性问题，它不能取代为某种新药的临床试验进行具体方案设计时所需要的创造性的脑力劳动；仅仅简单地照抄《指导原则》有关内容进行临床试验设计，而不从实际出发，显然也不符合 GCP 原则要求。

从《中药新药临床研究指导原则》的章节目录可以基本粗略地了解该指导原则的技术要求。具体如下：

总论

第一章 中药新药临床研究特点及临床试验分期

第二章 临床试验设计与方法

第三章 I 期临床试验设计

第四章 中药新药临床试验的证候及其疗效评价

第五章 中药临床研究的一致性和依从性问题

第六章 数据管理与统计分析

第七章 临床试验方案的撰写

第八章 临床试验总结报告的撰写

各论

第一章 呼吸系统疾病

第一节 中药新药治疗慢性支气管炎的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗感冒的临床研究指导原则

第三节 中药新药治疗哮病的临床研究指导原则

第二章 心血管系统疾病

第一节 中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗高血压病的临床研究指导原则

第三节 中药新药治疗心力衰竭的临床研究指导原则

第四节 中药新药治疗高脂血症的临床研究指导原则

第三章 精神神经系统疾病

第一节 中药新药治疗老年期痴呆的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗中风病的临床研究指导原则

第三节 中药新药治疗偏头痛的临床研究指导原则

第四章 风湿免疫系统疾病

第一节 中药新药治疗系统性红斑狼疮的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗类风湿性关节炎的临床研究指导原则

第三节 中药新药治疗强直性脊柱炎的临床研究指导原则

第五章 消化系统疾病

第一节 中药新药治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎的临床研

究指导原则

第三节 中药新药治疗痞满证的临床研究指导原则

第四节 中药新药治疗泄泻的临床研究指导原则

第五节 中药新药治疗病毒性肝炎的临床研究指导原则

第六节 中药新药治疗消化性溃疡的临床研究指导原则

第六章 泌尿生殖系统疾病

第一节 中药新药治疗慢性肾炎的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则

第三节 中药新药治疗慢性前列腺炎（非特异性）的临床研
究指导原则

第七章 血液系统疾病

第一节 中药新药治疗白细胞减少症的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗慢性再生障碍性贫血的临床研究指导
原则

第三节 中药新药治疗特发性血小板减少性紫癜的临床研究
指导原则

第八章 热病及其他

第一节 中药新药治疗时行感冒的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗疟疾的临床研究指导原则

第三节 中药新药治疗流行性乙型脑炎的临床研究指导原则

第四节 中药新药治疗流行性出血热的临床研究指导原则

第五节 中药新药治疗痄腮的临床研究指导原则

第九章 肿瘤

第一节 中药新药治疗原发性肝癌的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗原发性支气管肺癌的临床研究指导原则

第三节 中药新药对放化疗减毒和/或增效作用的临床研究

指导原则

第十章 内分泌代谢系统疾病

第一节 中药新药治疗甲状腺功能亢进（毒性弥漫性甲状腺肿）的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗亚急性甲状腺炎的临床研究指导原则

第三节 中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则

第十一章 妇科疾病

第一节 中药新药治疗月经不调的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗盆腔炎的临床研究指导原则

第三节 中药新药治疗早期先兆流产的临床研究指导原则

第十二章 儿科系统疾病

第一节 中药新药治疗小儿外感发热的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗小儿缺铁性贫血的临床研究指导原则

第三节 中药新药治疗小儿厌食症的临床研究指导原则

第四节 中药新药治疗维生素 D 缺乏性佝偻病的临床研究

指导原则

第五节 中药新药治疗小儿泄泻的临床研究指导原则

第十三章 外科系统疾病

第一节 中药新药治疗初期乳痛（急性乳腺炎）的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗慢性胆道感染、胆石病的临床研究指导原则

第三节 中药新药治疗痔疮的临床研究指导原则

第十四章 皮肤科疾病

第一节 中药新药治疗寻常痤疮的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗湿疮的临床研究指导原则

第三节 中药新药治疗白疕^①的临床研究指导原则

第十五章 眼科疾病

第一节 中药新药治疗急性卡他性结膜炎的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床研究指导原则

第三节 中药新药治疗糖尿病视网膜病变的临床研究指导原则

第四节 中药新药治疗原发性开角型青光眼的临床研究指导原则

第五节 中药新药治疗原发性视网膜色素变性的临床研究指导原则

第十六章 耳鼻咽喉口腔系统疾病

第一节 中药新药治疗急鼻渊（急性鼻窦炎）的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗耳胀痛（急性非化脓性中耳炎）临床指导原则

第三节 中药新药治疗急性咽炎的临床研究指导原则

第四节 中药新药治疗复发性口疮的临床研究指导原则

第十七章 骨科系统疾病

第一节 中药新药治疗外伤性骨折的临床研究指导原则

第二节 中药新药治疗软组织损伤的临床研究指导原则

第三节 中药新药治疗颈椎病的临床研究指导原则

第四节 中药新药治疗骨性关节炎的临床研究指导原则

第五节 中药新药治疗股骨头无菌性坏死的临床研究指导原则

第六节 中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则

① 可见于西医的寻常型银屑病。

第十八章 中医证候的临床研究指导原则

- 第一节 中药新药治疗脾气虚证的临床研究指导原则
- 第二节 中药新药治疗肝郁脾虚证的临床研究指导原则
- 第三节 中药新药治疗肝胃不和证的临床研究指导原则
- 第四节 中药新药治疗寒湿困脾证的临床研究指导原则
- 第五节 中药新药治疗湿热蕴脾证的临床研究指导原则
- 第六节 中药新药治疗胃热证的临床研究指导原则
- 第七节 中药新药治疗胃阴虚证的临床研究指导原则
- 第八节 中药新药治疗气虚证的临床研究指导原则
- 第九节 中药新药治疗血虚证的临床研究指导原则
- 第十节 中药新药治疗血瘀证的临床研究指导原则
- 第十一节 中药新药治疗肾阳虚证的临床研究指导原则
- 第十二节 中药新药治疗肾阴虚证的临床研究指导原则
- 第十三节 中药新药治疗肺气虚证的临床研究指导原则

三、《化学药品和治疗用生物制品①研究指导原则》（试行）有哪些

本指导原则是SDA组织全国有关专家在原有《新药研究指导原则》的基础上制定的，2002年发布。主要介绍了化学药品和治疗用生物制品的结构确证、制备工艺、质量标准、稳定性研究、毒理学研究、药代动力学研究、人体生物利用度和生物等效性研究及临床试验的生物统计学指导原则等内容。《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》以科学性、前瞻性、可操作性为指导思想，旨在帮助和指导新药研制单位用科学规范的方法开展新药研究工作，以期得到可靠的研究结果，同时也便于新药审评机构实现技术审评

① 生物制品是药品的一大类别。生物制品系指以微生物、寄生虫、动物毒素、生物组织作起始材料，采用生物学工艺或分离纯化技术制备，并以生物学技术和分析技术控制中间产物和成品质量制成的生物活性制剂。它包括疫（菌）苗、毒素、类毒素、免疫血清、血液制品、免疫球蛋白、抗原、变态反应原、细胞因子、激素、酶、发酵产品、单克隆抗体、DNA重组产品、体外免疫试剂等（卫生部1993年7月《生物制品管理规定》）。

的科学、公正、规范、高效；《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》是新药审评的重要技术依据，SDA 建议新药研制单位尽可能采用《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》中推荐的研究方法，当然，如有足够的科学依据也可使用其他研究方法，但应该说明和提供相应的资料。《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》的制定不仅参照世界发达国家的标准，而且密切地结合我国的实际，因此具有很强的可操作性。

《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》（试行）的主要内容目录如下：

- 化学药品原料药结构确证研究指导原则（试行）
- 化学药品原料药制备工艺研究指导原则（试行）
- 化学药品原料药质量研究和质量标准制定指导原则（试行）
- 化学药品制剂处方和制备工艺研究指导原则（试行）
- 化学药品制剂质量研究及质量标准制定指导原则（试行）
- 药物稳定性试验指导原则
- 化学药品临床前毒理学研究指导原则总则（试行）
- 化学药品单次给药的毒性研究指导原则（试行）
- 化学药品重复给药的毒性研究指导原则（试行）
- 化学药品临床前药代动力学研究指导原则（试行）
- 速释、缓释、控释制剂临床前药代动力学研究指导原则（试行）
- 新生物制品临床前药代动力学研究指导原则（试行）
- 化学药品临床药代动力学研究指导原则（试行）
- 化学药品制剂人体生物利用度和生物等效性研究指导原则（试行）
- 新生物制品临床药代动力学研究指导原则（试行）
- 化学药品和生物制品临床试验的生物统计学指导原则（试行）

四、《新药（西药）临床研究指导原则》有哪些

1993 年 7 月卫生部原药政管理局将自 1988 年以来部颁试行临床研究指导原则经过研讨修改汇编成册，印发了《新药（西药）临

床研究指导原则》。其目录内容如下：

- 抗菌药物临床研究指导原则
- 避孕药物临床研究指导原则
- 抗肝炎药物临床研究指导原则
- 消化系统药物临床研究指导原则
- 心血管系统药物临床研究指导原则
- 镇咳、平喘药物临床研究指导原则
- 神经系统药物临床研究指导原则
- 抗癌药物临床研究指导原则
- 妇产科药物临床研究指导原则
- 小儿药物临床研究指导原则
- 内分泌系统药物临床研究指导原则
- 治疗血液病药物临床研究指导原则
- 免疫药物临床研究指导原则
- 放射性药物临床研究指导原则
- 精神药物临床研究指导原则
- 治疗风湿病药物临床研究指导原则
- 胆道疾病药物临床评价的指导原则
- 抗结核药物临床研究指导原则
- 抗变态反应药物临床研究指导原则
- 抗寄生虫病药临床研究指导原则
- 抗辐射药与辐射增敏药临床研究指导原则
- 抗毒药临床研究指导原则
- 皮肤病外用药物临床研究指导原则
- 妊娠早期流产及中期引产药物临床研究指导原则
- 抗衰老药物临床研究指导原则
- 局部麻醉与全身麻醉药物临床研究指导原则
- 药物制剂人体生物利用度试验指导原则
- 新药（西药）临床研究的技术要求

在 1993 年之后，还陆续发布了一些类别药物的临床研究指导

原则。例如，抗阿片类戒断症状药物临床试验指导原则等。

第五节 ICH 药品注册的国际技术要求

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

(一) 形成

在 20 世纪 80 年代，新药申报技术的合理化和一致化被提到国际议事日程上来。这是由于新药研究和开发的费用逐年提高，医疗费用也逐年上升，各国政府普遍关注如何降低药价，并使新药能及早用于治疗病人，以减少政府的开支，这就需要国际上有一个统一的药品注册技术要求或标准。

20 世纪 80 年代，欧洲成立欧洲共同体（European Community, EC），简称欧共体，要求一国药品能在整个欧洲市场销售，因此在欧洲首先开展了药品注册技术要求的协调工作，实践证明是可行的。此后，美国、日本、欧共体三方纷纷进行双边对话，研讨协调的可能性，直至 1989 年在法国巴黎召开的国际药品管理机构会议（ICDRA）后，才开始制定具体的实施计划。此后三方政府药品注册部门与国际制药工业协会联合会（IFPMA）联系，讨论由药品注册部门和工业部门共同发起国际协调会议的可能性。1990 年 4 月欧洲制药工业协会联合会（EFPIA）在比利时布鲁塞尔召开由三方药品注册部门和工业部门参加的国际会议，讨论了 ICH 的意义和任务，成立了 ICH 指导委员会。会议决定每两年召开一次 ICH 会议，由三方轮流主办。第一次指导委员会协调了选题，一致认为应以质量、安全性和有效性三个方面制定的技术要求作为药品能否批准上市的基础，并决定起草 11 个文件（质量 3 个，安全性 4 个，有效性 4 个）。同时，每个文件成立了专家工作组（expert working groups, EWG），讨论科学技术问题。后来随着工作的深入开展，认为电子通讯和术语的统一，应作为互读文件的基础。因此除质量、安全性和有效性外，增加了“综合学科”，并成

立了子课题，至今已有 45 个文件。

ICH 的 6 个参加单位分别为：欧洲联盟（European Union, EU）；欧洲制药工业协会联合会（European Federation of Pharmaceutical Industries Associations, EFPIA）；日本厚生省（Japan Ministry of Health and Welfare, MHW）；日本制药工业协会（Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, JPMA）；美国食品药品管理局（US Food and Drug Administration, FDA）；美国药物研究和生产联合会（Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PRMA）。

此外，世界卫生组织（World Health Organization, WHO）、欧洲自由贸易区（European Free Trade Area, EFTA）和加拿大卫生保健局（Canadian Health Protection Branch, CHPB）作为观察员；国际制药工业协会联合会（International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations, IFPMA）作为制药工业的保护伞组织参加协调会。ICH 秘书处设在日内瓦 IFPMA 总部。

（二）组成

ICH 是由指导委员会、专家工作组和秘书处组成。

1. 指导委员会（the Steering Committee, SC）

指导委员会共有 14 名成员，由 6 个参加单位和 IFPMA 各派两名代表组成。指导委员会主要领导 ICH 会议并协调工作进展。每年召开 2~3 次会议，分别由主办国管理部门的代表主持会议，3 个观察员组织可分别派 1 名代表列席指导委员会会议。指导委员会对（四）工作程序中的阶段 2 和阶段 4 这两个关键阶段进行讨论，做出决定。

2. 专家工作组（EWG）

专家工作组是指导委员会的技术顾问，6 个主办单位对每个起草文件的专题派若干名专家参加，其中一名任专题组长，负责该专题的工作。

协调的专题共分四个类别：安全性（safety），包括药理、毒理、药代等试验，以 S 表示；质量（quality），包括稳定性、验证、

杂质、规格等，以 Q 表示；有效性 (efficacy)，包括临床试验中的设计、研究报告、GCP 等，以 E 表示；综合学科 (multidisciplinary)，包括术语、管理通讯等，以 M 表示。

6 个主办单位还在每组各派一名协调员，分别协调各组中若干专题的进展。

3. 秘书处

秘书处主要负责指导委员会及专家组会议的准备工作和有关文件的起草，并负责与各组的协调员联系，以保证将讨论的文件按时发送到有关人员。

(三) 职责

ICH 的职责主要有以下几点：

① 对在欧盟、美国和日本注册产品的技术要求中存在的不同点，创造注册部门与制药部门对话的场所，以便更及时将新药推向市场，使病人得到及时治疗；

② 监测和更新已协调一致的文件，使在最大程度上相互接受 ICH 成员国的研究开发数据；

③ 随着新技术进展和新治疗方法的应用，选择一些课题及时协调，以避免今后技术文件产生分歧；

④ 推动新技术新方法替代现有文件的技术和方法，在不影响安全性的情况下，节省受试病人、动物和其他资源；

⑤ 鼓励已协调技术文件的散发、交流及应用，以达到共同标准的贯彻。

(四) 工作程序

ICH 把需讨论专题的进展分成五个阶段，具体的工作程序如下。

阶段 1：EWG 技术讨论

专家工作组对新选题目进行初步讨论，并起草出初稿，初稿可以是建议 (recommendation)、政策说明 (policy statement)、指导原则 (guideline) 或讨论要点 (points to consider) 等形式。由专家工作组对初稿进行讨论、审查与修改，直到达成共识，提交指导

委员会。

阶段 2：达成共识

由指导委员会的 6 个主办单位负责人对初稿进行审查讨论后签字，提交欧盟、日本、美国三方药品管理部门正式讨论，在 6 个月内将意见汇总。

阶段 3：正式协商

管理部门对收集到的意见交换看法，提出“补充草案”。“补充草案”中有重要修改，则需将材料再一次分发到有关单位征求意见，在 3 个月内把意见归纳到“补充草案”中，然后提交给 ICH 专家工作组，由专家代表签字。

阶段 4：最后文件

指导委员会对文件进行认真讨论，交三方管理部门签字，并建议三方管理部门采用。

阶段 5：付诸实施

三方管理部门根据各国的惯例，将通过的技术文件列入本国药品管理法规中。

ICH 共召开了 6 次国际性大会：第一次是 1991 年 11 月在比利时的布鲁塞尔市召开，参加代表 1200 余人；第二次是 1993 年 10 月 27 日～10 月 29 日在美国佛罗里达州的奥兰多召开，参加代表有 1500 余人；第三次是 1995 年 11 月 29 日～12 月 1 日在日本横滨市召开，参加代表达 2400 余人；第四次是 1997 年 7 月 16 日～7 月 18 日在比利时的布鲁塞尔市召开，参加代表达 1600 余人；第五次是 2000 年 11 月 9 日～11 月 11 日在美国圣地亚哥召开；第六次是 2003 年 11 月在日本召开。自第三次会议开始，我国已有各方面的人员参加，第四次、第五次、第六次国家药品监督管理部门负责人率团参加，这说明我国对尽快与国际进行技术方面的协调已提到议事日程上，对促进医药事业的发展与加强药品监督管理将起积极的推动作用。

（五）特征

纵观 ICH 的工作，可归纳为以下的特征。

1. 病人第一

一切从病人利益出发是 ICH 讨论和协商的基础，决定技术文件的准则是：“是否有利于病人？如何才能更快地为病人提供高质量的、安全有效的药物？如何才能按国际标准进行高质量的临床试验？”因此对安全性、有效性和质量方面的不同看法的讨论不是折中，而是统一在高科技、高要求的基础之上的。由于有了统一的技术要求，各国可互用注册的技术资料，减少新药研究与开发的费用，从而降低新药的价格和成本。研究开发费用的降低可将节省下来的资金再用于新药的研究与开发，更多地开发安全有效的新药。

2. 对话与协作

管理部门与工业部门的专家在同一原则下进行讨论，从不同角度提出更合理的见解，避免片面性。在 ICH 会议中，管理部门与工业部门是对话，不是对抗，是相互合作和相互信任，不是相互扯皮。对于意见的分歧，要在尊重科学、为病人利益服务这两个准则上进行统一，通过认真的讨论，对每个专题做出最科学的决定。

3. 透明度

透明度是 ICH 另一个重要特征。为了使达成一致的协议文件能很快付诸实施，要求所讨论的技术信息不仅在三方 17 国（欧盟 15 国、美国和日本）之间共享，而且应尽量使信息传递到非 ICH 国家，使更多国家了解 ICH 的活动，并从中获益。

4. 高科技

ICH 虽然只有 17 个国家参加，但这 17 个国家的制药工业产值却占了世界的 80%，所使用的研发费用占了世界药物研究总投入的 90%，并集中了国际上有经验的药品审评和研究开发方面的专家智慧，提出一套技术要求的指导原则。

二、在质量方面 ICH 药品注册的国际技术要求有哪些

质量 (quality) 关系病人安危，也关系制药企业的生命与发展。ICH 制定的质量技术要求文件现有 16 个，表现为稳定性、杂质、药典、生物技术产品质量、标准规格、GMP 等方面。

1. 稳定性

Q1a 新原料药及其制剂的稳定性试验

Q1b 新原料药及其制剂光稳定性试验

Q1c 新剂型的稳定性试验分析方法验证

Q2a 定义和术语

Q2b 方法学

2. 杂质

Q3a 新原料药杂质要求

Q3b 新制剂的杂质要求

Q3c 溶剂残留量的要求

3. 药典

Q4 药典标准规格的协调

4. 生物技术产品质量

Q5a 病毒安全性评价

Q5b 遗传稳定性

Q5c 生物制品的稳定性试验

Q5d 细胞基质的质量要求

5. 标准规格

Q6a 化学产品

Q6b 生物产品标准规格

6. GMP

Q7a 药物活性成分的 GMP

在 ICH 正式公布原料药 GMP 之后，美国 FDA 等相继采用，这使 ICH 成员国有了原料药通用的 GMP 标准。这将对我国原料药生产企业产生深远的影响。

三、在安全性方面 ICH 药品注册的国际技术要求有哪些

安全性 (safety) 是药品存在的基础。新药临床前安全性评价是新药评价的核心内容之一，也是提供临床医师安全使用新药的主要依据。新药临床前安全性评价主要涉及一般毒性评价和特殊毒性评价两大部分，如急性毒性试验、长期毒性试验（反复给药毒性试

验)、特殊毒性试验、皮肤用药及腔道用药毒性试验、药物依赖性试验、抗生育药及细胞毒性抗肿瘤药的毒性评价,是一个综合性的毒理学评价过程。新药临床前安全性评价的目的在于提供新药对人类健康危害程度的科学依据,预测上市新药对人体健康的有害程度,淘汰危害大的,权衡有危害的,通过危害小的,理想的是没有危害的新药,使新药成为人类同疾病作斗争的有力武器。当然,安全性评价不单是毒理学评价,也包括临床前药理学评价;也不单是临床前评价,也包括临床研究的安全性评价。在此,重要的是GLP的实施。

ICH 的安全性技术要求文件现有 12 个,表现为致癌性、遗传毒性、代谢动力学、毒性试验、生殖毒性、 γ -DNA 产品安全性、药理等方面。

1. 致癌性

S1a 药物致癌性试验条件

S1b 致癌试验

S1c 剂量选择

2. 遗传毒性

S2a 遗传毒性试验

S2b 标准组合试验

3. 代谢动力学

S3a 毒物代谢动力学

S3b 药物代谢动力学

4. 毒性试验

S4 喙齿类动物多剂量毒性试验; 非啮齿类动物多剂量毒性试验

5. 生殖毒性

S5a 生殖毒性试验

S5b 对男性生育力的毒性试验

6. r-DNA 产品安全性

S6 生物技术产品的安全性试验

7. 药理

S7 安全药理研究

四、在有效性方面 ICH 药品注册的国际技术要求有哪些

有效性 (efficacy) 是药品存在的前提或基本条件。新药临床前药效评价、药代动力学评价，还有毒性评价，都有助于临床药理的预测；重要的是临床药理的评价，新药的临床试验必须遵守 GCP 规范。

ICH 的有效性技术要求文件，现有 14 个，表现为给药方案、临床安全性、研究报告、量效关系、种族因素、GCP、特殊人群、临床研究设计、各类药物临床研究等方面。

1. 给药方案

E1 评价临床安全性的给药方案

2. 临床安全性

E2a 加速报告的定义和标准

E2b 传送不良反应报告的资料要求

E2c 最新资料的定期报告

3. 研究报告

E3 临床研究报告的结构与内容

4. 量效关系

E4 新药注册所需量效关系的资料

5. 种族因素

E5 对国外临床研究资料的种族因素的可接受性

6. GCP

E6 药品临床研究规范 (GCP) 统一的指导原则

7. 特殊人群

E7 老年人群的临床研究

8. 临床研究设计

E8 临床研究总则

E9 统计原则

E10 对照组的选择

E11 儿童人群的临床研究

9. 各类药物临床研究

E12a 抗高血压药临床研究

五、在综合学科方面 ICH 药品注册的国际技术要求有哪些

随着工作的深入开展，特别是电子通讯和术语的统一，需要设置综合学科的技术要求文件，来作为互读文件的基础。ICH 的综合学科技术要求文件，现为 3 个。

M1 医学术语

M2 注册资料传递的电子标准

M3 与临床研究有关的安全性的时间安排

根据 ICH 指导委员会所定的计划，第一阶段的任务是解决重复性和文字繁琐问题，使新药开发和审评运用一致的原则和方法来表达质量、安全性和有效性，因此到 ICH-4（第四次 ICH 会议）为止，第一阶段任务已经完全。ICH 工作重点开始转向第二阶段，即将 ICH 的文件进一步写成内容和形式一致的新药申请文件，也就是共同技术文件（common technical document, CTD）。ICH-5 重点讨论了质量、安全性和有效性的 CTD 全部文件，另外也讨论 CTD 的电子版本、国际应用的 Med DSA、PMS 和 ADR^❶ 的电子信息报告问题以及新世纪中新技术对 ICH 提出的挑战和 ICH 的全球化问题。

六、ICH 的作用及其影响是什么

世界各国对药品注册的技术要求各不相同，这不利于国际贸易及技术交流。对药品的研究生产部门来说，将造成人力、物力的浪费；对管理部门来说，由于受到本国科学技术水平差异的限制，不能制定出最合理最科学的技术要求；对于病人来说，在药品的安全性、有效性和质量方面得不到应有的保证。ICH 打破了国与国的

❶ Med DSA 为医用安全性词典（medical dictionary for safety activities）的缩写；PMS 为（药物）售后监察（post marketing surveillance）的缩写；ADR 为药品不良反应（adverse drug reaction）的缩写。——编者注

界限，从病人利益出发，以高科技为依托，收集来自管理部门和药物研究开发部门各方面专家的意见，制定出统一的技术要求，这无疑有利于促进药品研究、开发、生产及管理，有利于提高新药上市的质量。

ICH-4 已达成一致的 45 个文件，医学名词（如医用注册词典 medical dictionary for regulatory activities, Med DRA）和注册资料传递的电子标准（electronic standards for transfer of regulatory information, ESTRI）也已推广。1999 年召开的国际药品管理机构会议（ICDRA），也要求 WHO 出面协调，听取各国意见，将 ICH 文件作为教材，逐步推广。ICH-5 又将工作推向一个新的阶段。例如，有关对国外临床资料可接受性的人种因素考虑，更全面地考虑到人种因素。

我国是一个发展中国家，虽然是一个制药大国，但还是一个制药强国。1999 年医药工业总产值虽达 2000 亿人民币，2002 年完成 3178 亿人民币。但是这与 2002 年世界药品销售超过 4000 亿美元相距甚大，所占比例还小。随着改革开放，进一步开展国际贸易，新药注册的技术要求必将逐步与国际接轨。2002 年 12 月 1 日起施行的《药品注册管理办法》（试行）以及 2005 年 5 月 1 日起施行的《药品注册管理办法》就充分体现了这种趋势。因此，研究 ICH 有关技术文件，了解 ICH 动向，对促进我国新药开发及管理、提高科学技术水平极为重要。

第六节 质量管理在药品注册过程中的应用

过去的 20 世纪是质量管理及其理论全面发展的世纪。GLP、GCP、GMP 等质量管理规范正是在那时形成并发展的，药品注册过程离不开质量管理。

随着我国加入世界贸易组织（World Trade Organization, WTO）和全球经济一体化的加速，我国的企业面临市场竞争的生死抉择，而质量是企业赖以生存、参与竞争的法宝，安全高效的新

药上市又是企业形成核心竞争力、不断发展的动力。

回顾质量管理的发展历程，大体经历了三个阶段，即质量检验阶段、统计质量管理阶段和全面质量管理阶段。质量管理及其理论的发展过程是在继承的基础上不断发展的。质量管理的发展过程是与社会生产力的提高、科学技术的不断进步、市场需求的发展和市场竞争的加剧等密切相关的。当今社会的质量管理最明显的特征之一就是标准化管理。国际标准化组织（International Standardization Organization, ISO）为满足国际交往中质量保证活动的客观需要，在总结各国质量保证制度经验基础上，经过近 10 年的努力，于 1987 年 3 月发布了 ISO 9000 质量管理和质量保证标准系列。ISO/TC（TC 为 Technical Committee 的缩写）176 委员会在认真总结各国应用 ISO 9000 系列标准的基础上，对 ISO 9000 系列标准进行完善与补充，于 1994 年 7 月 1 日颁布 ISO 9000 族标准。而 2000 年版 ISO 9000 族国际标准的出台，使得标准更通用、更适用、更简练、更协调，便于全世界范围内接受和使用，也使得组织运作能力得到有效方法的发挥，增进国际贸易、促进全球的繁荣与发展。

2000 年版 ISO 9000 族国际标准的结构，从 1994 年版的“要素结构”变换为“过程模式”；从产品形成的各阶段的“控制方式”（质量环）变换为以顾客为核心的“过程导向方式”。特别强调了组织实施 ISO 9000 族标准，不仅仅是为了认证/注册，而是要确保稳定地向顾客提供满足要求的产品，实现顾客满意、相关方满意，更加强化了对顾客满意度（customer satisfaction, CS）的监控。2000 年版 ISO 9000 族标准突出的一点就是确定了八项质量管理原则，充分体现了质量管理的科学理论的发展，奠定了质量管理体系（quality management system, QMS）标准的基础，也体现了从“预防为主，符合要求”的质量保证观念到“主动进攻，追求成效”的质量经营观念的“质”的飞跃。当然，与质量管理发展的三个阶段一样，新版的 ISO 9000 族标准也是在继承的基础上发展的。

国际组织及各国颁布的 GLP、GCP 及 GMP 等与药品注册管

理有关的规范，正是在质量管理及其理论发展的历程中相伴产生的。举例说，世界卫生组织（World Health Organization, WHO）颁布的 1992 年版的《药品生产质量管理规范》（GMP）是 1975 年版 GMP 基础上的进步，充分吸收了质量管理的科学理论，使其更具有基准性、广泛性和实用性。再如，1995 年 WHO 颁布了 GCP 指南，1996 年 5 月 ICH 的 GCP 指导原则（E6）出台，都吸收了质量管理的科学理论；我国 SFDA 于 2003 年 8 月 6 日发布的《药物临床试验质量管理规范》第十一章质量保证，强调了要“保证临床试验的质量控制和质量保证系统的实施”；欧洲药品注册机构（CPMP）要求，自 1997 年 1 月 1 日起，所有在欧洲以药品注册为目的进行的临床试验，都必须按照 ICH 的 GCP 指导原则进行，这也是出于质量管理的严格性。

正如药品质量合格的判断标准一样，不仅要求最终产品符合国家药品标准、药品生产过程符合 GMP 标准，而且要求药品注册全过程要符合 GLP、GCP 等质量管理规范的要求。为此，有必要弄清楚有关质量管理的术语，科学地按照国家颁布的《药物非临床研究质量管理规范》、《药物临床试验质量管理规范》及《药品注册管理办法》等规章办事，来提高药品注册过程的质量和药品形成的质量。

一、什么是质量管理

GB/T 19000—2000（idt ISO 9000 : 2000）对“质量管理（quality management）”定义为“在质量方面指挥和控制组织的协调的活动”。在质量方面的指挥和控制活动，通常包括制定质量方针和质量目标以及质量策划、质量控制、质量保证和质量改进。

二、什么是质量控制

ISO 9000 : 2000 定义为：质量控制（quality control, QC）是质量管理的一部分，致力于满足质量要求。

ICH-GCP 定义为：指在质量保证系统内执行的操作技术活动，为了保证与试验相关的活动的质量已经符合要求。

三、什么是质量保证

ISO 9000 : 2000 定义为：质量保证（quality assurance, QA）

是质量管理的一部分，致力于提供质量要求会得到满足的信任。

ICH-GCP 定义为：指一类有计划的、系统的行动，其建立是为了确保试验的执行和数据的产生、文件注明（记录）的提供及报告符合 GCP 和现行管理法规要求。

四、什么是质量管理体系

质量管理体系（quality management system, QMS）是指在质量方面指挥和控制组织的管理体系。在 GB/T 6583—1994 中，“质量体系”定义为“为实施质量管理所需的组织结构、程序、过程和资源。”

管理体系（management system, MS）是指建立方针和目标并实现这些目标的体系。一个组织的管理体系可包括若干个不同的管理体系，如质量管理体系、财务管理体、环境管理体系等。

体系（system）是指相互关联或相互作用的一组要素。管理（management）的定义为“指挥和控制组织的协调的活动”。

五、什么是规范

GB/T 19000—2000 (idt ISO 9000 : 2000) 对“规范（specification）”定义为：“阐明要求的文件”。规范可能与活动有关（如程序文件、过程规范和试验规范）或与产品有关（如产品规范、性能规范和图样）。

在药品管理领域中，规范常用“practice”一词，并有实践的含义。例如，药品生产质量管理规范（good manufacturing practice, GMP）；其他如 GLP、GCP、GAP、GSP 等。

六、什么是 GLP

GLP 是英文 good laboratory practice 的缩写，直译为“优良实验室规范”，是关于实验室研究在计划、执行、监督、记录和报告等各方面的组织过程和条件。这里指《药物非临床研究质量管理规范》，适用于为申请药品注册而进行的非临床研究。因此 GLP 又称为非临床优良实验研究规范（good laboratory practice for nonclinical laboratory studies）。

非临床研究（nonclinical laboratory study）系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，包括单次给药的毒性试验、反复给药的毒性试验、生殖毒性试验、遗传毒性试验、致癌试验、局部毒性试验、免疫原性试验、依赖性试验、毒代动力学试验及与评价药物安全性有关的其他试验。

GLP 是对药物非临床研究阶段质量管理的规范性文件，目的是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，以保证人民用药的安全。药物非临床安全性评价研究机构必须遵循 GLP 规范。

七、什么是 GCP

GCP 是英文 good clinical practice 的缩写。国外也有人将 GCP 称为 GCRP (good clinical research practice)。SFDA 于 2003 年 8 月 6 日发布的 GCP 称为《药物临床试验质量管理规范》，它是国家药品监督管理部门对新药临床试验所作的标准化、规范化管理的规定。该规范第二条规定：“药物临床试验质量管理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。”

世界卫生组织 (WHO) 对 GCP 定义为“一套临床研究，包括设计、实施、监查、终止、稽查、报告和记录的标准，以保证临床试验科学合理并符合伦理原则，而且试验药物的性质（诊断、治疗或预防）被适当地记录。”

人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) 将 GCP 定义为“一套有关临床试验的设计、组织、进行、监查、稽查、记录、分析和报告的标准，该标准可保证试验结果的准确、可靠，并保证受试者的权利、整体性和隐私受到保护”。

制定 GCP 的目的在于“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”。

简而言之，GCP 是为保证临床试验数据的质量、保护受试者的安全和权益而制定的进行临床试验的准则。

八、什么是 GMP

GMP 是英文 good manufacturing practice 的缩写。我国的《药品生产质量管理规范》(1998 年修订)第二条规定：“本规范是药品生产和质量管理的基本准则。适用于药品制剂生产的全过程、原料药生产中影响成本质量的关键工序。”

《药品注册管理办法》规定，为申请新药所需的 3 批样品，应当在取得《药品生产质量管理规范》认证证书的车间生产。药品生产企业通过 GMP 认证，成为药品注册的必备条件。

九、什么是 GAP

GAP 是英文 good agricultural practice 的缩写。我国的《中药材生产质量管理规范》(试行)第二条规定：“本规范是中药材生产和质量管理的基本准则，适用于中药材生产企业生产中药材（含植物药、动物药）的全过程。”

中药材 GAP 的政策性、技术性和社会性都很强，它不单是一种措施和方法，不仅要抓规范化种植，而且要抓药材的采收、加工，以及包装、储运和质量管理等，GAP 既是过程控制标准，也是终端产品检验的标准体系。

制定 GAP 的目的在于“规范中药材生产，保证中药材质量，促进中药标准化、现代化”。显然，注册的中药、天然药物的质量与 GAP 有关。

十、什么是 GSP

GSP 是英文 good supply practice 的缩写，直译为“良好供应规范”。GSP 是控制药品流通环节所有可能发生质量事故的因素，从而防止质量事故发生的一整套管理程序，是药品经营企业质量管理的基本准则。我国的《药品经营质量管理规范》第二条规定：“药品经营企业在药品的购进、储运和销售等环节实行质量管理，建立包括组织结构、职责制度、过程管理和设施设备等方面的质量体系，并使之有效运行。”进口药品的储运环节必须实施 GSP 管理。

十一、什么是药品注册中的质量管理

药品注册，是指依照法定程序，对拟上市销售的药品的安全

性、有效性、质量可控性等进行系统评价，并做出是否同意进行药物临床研究、生产药品或者进口药品决定的审批过程，包括对申请变更药品批准证明文件及其附件中载明内容的审批。在这个过程中实施的质量管理，就是药品注册中的质量管理。

SFDA 药品注册司具体负责药品注册工作；《药品注册管理办法》明确药品注册的工作程序，这些工作程序保证了注册过程中的质量管理。

十二、什么是药品技术审评及其工作程序

药品技术审评，是一个以药品注册为目的的，综合药学、药理毒理、临床研究的，具有相当技术含量的专业审查与评价的过程。

SFDA 药品审评中心具体负责药品技术审评工作。由于药品技术审评具有特有的认知规律，药品审评中心确立了以保证药品综合评价水平的联系人制度为核心的审评制度体系。技术审评工作程序是重要的支撑框架。

审评工作程序是以“联系人制度的实施、药品综合评价的理念”作为基本支点而构建的，旨在规范注册药品技术审评的整个过程。

审评工作程序明确了药品审评中心的机构与职责、技术审评要求、各岗位审评时间要求等。其中技术审评部分主要分为以下四个阶段。

1. 专业审评阶段

药学、药理毒理及临床专业审评人员分别审评资料，并根据《专业审评意见撰写规范》撰写本专业技术审评报告。

2. 专业组长复核阶段

各专业组组长对专业审评人员完成的审评报告进行复核。

3. 综合审评阶段

联系人在专业审评的基础上，根据《综合审评意见撰写规范》撰写综合审评报告并提出相应的处理意见，主要包括批准、不批准、补充资料、咨询及退审。

4. 部长审核综合报告阶段

审评部部长审核联系人递交的综合审评报告。需要补充资料

者，由审评部门部长签发；其余处理建议，部长审核后报中心领导签发。

上述四个阶段的药品技术审评过程，又可归纳为专业审评阶段（1与2）和综合审评阶段（3与4）。专业审评是综合评价的基础；综合评价则是药品技术审评的实质。为保证专业审评阶段和综合审评阶段审评工作质量，统一评价尺度，药品审评中心结合机制改革，于2002年4月实施了《专业审评会议规范》和《综合审评会议规范》。

两会规范的核心，即对于重点品种、重要的技术问题，必须采取集体议决的方式讨论确定，以保障审评的科学性、合理性。实践证明，专业审评会议与综合审评会议对提高审评质量起到积极作用。

药品技术审评的工作程序提供了对技术审评的质量保证，这是技术审评质量管理的一部分。

第七节 质量管理原则也适用于药品注册

为了成功地领导和运作一个组织，需要采用一种系统和透明的方式进行管理。针对所有相关方的需求，实施并保持持续改进其业绩的管理体系，可使组织获得成功。质量管理是组织各项管理的内容之一。

八项质量管理原则已得到确认，最高管理者可运用这些原则，领导组织进行业绩改进：

①以顾客为关注焦点；②领导作用；③全员参与；④过程方法；⑤管理的系统方法；⑥持续改进；⑦基于事实的决策方法；⑧与供方互利的关系。这八项质量管理原则形成了ISO 9000族质量管理体系标准的基础。

显然，药品注册过程中需要应用质量管理原则。对组织而言，药品生产企业、医疗机构以及非临床安全性评价研究机构都需要建立健全质量管理体系；对过程而言，药物的临床前研究、临床研究以及批准生产，乃至上市销售等过程，也都需要进行质量管理；对

产品而言，每个过程都会有结果、表现形式各别（如产品的形式有服务、软件、硬件或流程性材料）、产品要求不一样，但都表现为过程的质量管理结果。重要的是，药物是关系生命安危的特殊物质，其使命是维护人类的健康，促进人类的健康，提高人类生存的生活质量。八项质量管理原则如下。

一、以顾客为关注焦点

组织依存于顾客。因此，组织应当理解顾客当前和未来的需求，满足顾客要求并争取超越顾客期望。

任何一个组织都必须基于“以顾客为关注焦点”来制定其方针目标，安排其计划、资源并实施管理与控制，通过不断超越顾客需求，使组织获得更大利益。应用“以顾客为关注焦点”的原则通常会采取以下措施：

- ① 调查和理解顾客的需求和期望；
- ② 确保组织的目标与顾客的需求和期望相一致；
- ③ 将顾客的需求和期望在组织内得到沟通；
- ④ 测量顾客满意度，并根据结果采取措施；
- ⑤ 系统地管理与顾客的关系；
- ⑥ 确保兼顾满意的顾客和其他利益相关方之间的利益，诸如所有者、雇员、供方、金融机构、所在社区和整个社会。

通过上述活动，可提高组织资源使用的有效性以增强顾客的满意度，改进顾客的忠诚度，招回来头客；组织通过对市场机遇灵活和快速的反应，增加收益和增长市场份额。

药品注册过程中涉及多方面的组织，其“顾客”的概念都会不同。但最终产品所服务的顾客，应是整个人类，不仅是病人，也包括健康人群。

二、领导作用

领导者确立组织统一的宗旨及方向。他们应当创造并保持使员工能充分参与实现组织目标的内部环境。在组织的质量管理活动中，领导者起着关键作用。应用“领导作用”的原则，通常会采取以下措施：

- ① 整体考虑所有利益相关方的需求；
- ② 清晰地描绘组织的未来；
- ③ 设立具有挑战性的目标；
- ④ 在组织所有层次创造共享价值、道德伦理的观念；
- ⑤ 建立信任，消除畏惧；
- ⑥ 为员工提供必需的资源、培训以及与职责和义务相关活动的自由度；
- ⑦ 激励和承认员工的贡献。

领导者以身作则，员工理解并自觉为实现既定目标而努力工作，组织能有效地评估、协调和实施所有活动，各层次之间沟通差错的概率减少到最小。

显然，制药企业实施 GMP、医疗机构实施 GCP、非临床安全性评价研究机构实施 GLP，都需要领导者的关键推动作用。

三、全员参与

各级人员都是组织之本，只有他们的充分参与，才能使他们的才干为组织带来收益。应用“全员参与”的原则，通常会采取以下措施：

- ① 使员工理解其贡献的重要性和组织中的作用；
- ② 明确自己的职责、权限，并在规定职责范围内解决问题；
- ③ 明确在组织中应受到的约束（法规、纪律）；
- ④ 根据自己的工作目标评估取得的业绩及存在的不足；
- ⑤ 提供机会增强员工的技能、知识和经验。

全员参与，并使每位员工都有强烈的工作责任感，全身心参与质量管理与持续改进，使组织的管理水平达到较高的境界。

人力资源的基础为构建组织实施全面质量管理（TQM）提供保证，全员参与能够铸造组织的团队精神。每个员工的职责以及对工作质量的承诺需要培训与交流给以支持，通过持续改进，来提高每一位员工的能力。可以说，GMP、GCP、GLP 等都是 TQM 在具体领域或过程中的体现。显然，涉及药品注册过程中的每一位成员的工作质量，有利于提高药品注册的全面质量。

四、过程方法

将活动和相关的资源作为过程进行管理，可以更高效地得到期望的结果。过程（process）是一组将输入转化为输出的相互关联或相互作用的活动。通常一个过程的输出会是另一个过程的输入。系统地识别和管理组织所应用的过程，特别是这些过程之间的相互作用，称为“过程方法”。组织应用“过程方法”，通常会采取以下措施：

- ① 系统地确定为了达到预期的结果所必需的活动及过程；
- ② 明确管理关键活动及过程的方法、职责、权限；
- ③ 测定或评估关键活动及过程的能力；
- ④ 在组织的职能内部和职能之间识别关键的接口、关键过程的输入与输出及其相关性；
- ⑤ 注重诸如资源、方法和材料等因素，以改进组织的关键活动；
- ⑥ 评估活动对顾客、供方和其他利益相关方的风险、后果和影响。

以过程为基础制定的策略，更易于预测结果，优化配置资源和优化过程周期，降低成本；并可以获得按优先次序进行改进的机会，获得能预测的改进结果。

药品注册过程中可以系统地识别和管理更为细化的过程，如实施 GCP 中的Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期，乃至Ⅳ期的临床研究，使之更加科学合理，更加规范。

五、管理的系统方法

将相互关联的过程作为系统加以识别、理解并管理，有助于组织提高实现目标的有效性和效率。

系统方法是围绕组织设定的某一目标，确定实现这一目标的关键活动，识别由这些活动构成的过程，分析这些过程的相互作用及相互影响关系，按某种方式或规律将这些过程有机地组合成一个系统，管理由这些过程构成的系统，使之能协调运转。应用“管理的系统方法”的原则，通常可采取下列措施：

- ① 构造一个体系，以最有效的方式实现组织的目标；

- ② 理解体系内各过程之间的相关性；
- ③ 采用结构化方法以协调和整合过程；
- ④ 更好地理解为实现共同的目标所必需的作用和责任，从而减少职能交叉的障碍；
- ⑤ 理解组织的能力，在行动前确定资源的局限性；
- ⑥ 设置目标，并界定特定的活动在体系内如何运作；
- ⑦ 通过测量和评估持续改进体系。

使组织的所有过程相互协调，可以最大限度地实现预期的目标，把注意力集中在关键过程的能力上，使关键的相关方对组织的有效性和工作效率建立信心，进而满足客户（包括相关方）的需求与期望，并且超越这些需求与期望。

药品生产企业不仅要实施 GMP，而且要采用后工业化时代的三大管理体系标准，这就是 GB/T 19000 质量管理体系、GB/T 24000 环境管理体系和 GB/T 28000 职业健康安全管理体系的系列国家标准。这一套套的系统化的现代管理技术正趋向一体化、更加科学化地发展。尽早而又适时地应用“管理的系统方法”，正是现代化企业的明智抉择。

医疗机构实施 GB/T 19000-ISO 9000 族标准，已是目前国内先进的医疗机构提高自己的综合输出质量的必要途径。医院管理企业化、规章制度文件化、质量活动程序化、信息传输电脑化，正在各种类型的医院中实施。显然，GCP 的贯彻落实，能够提高药物临床研究的质量。GCP 和 GB/T 19000 标准，都是“管理的系统方法”。

同样的道理，GLP 认证使得我国先行的 4 家药物非临床研究机构采用了“管理的系统方法”。

六、持续改进

持续改进总体业绩应当是组织的一个永恒目标。应用“持续改进”的原则，通常会采取以下的措施：

- ① 在组织内采用始终如一的方法来持续改进组织的业绩；
- ② 为员工提供持续改进方法和工具的培训；
- ③ 把产品、过程和体系的持续改进作为组织内的每个成员的

目标；

- ④ 建立指导和测量跟踪持续改进的目标；
- ⑤ 认可和承认改进。

增强组织对改进机会的快速而灵活的反应能力，使组织内的质量管理体系可以动态地适应组织内外的变化，并使之成为组织发展的动力，从而提高组织的实力与竞争力。

实施 GLP、GCP 和 GMP，应该看作一个动态的发展过程。世界上没有绝对完美的设计，只有持续改进，才能使参与药品注册过程中的各个组织能够适应内外环境的变化，使生产的药品为人类的健康事业做出更大的贡献。

七、基于事实的决策方法

有效决策是建立在数据和信息分析的基础上。应用“基于事实的决策方法”的原则，通常会采取以下措施：

- ① 确保数据和信息充分正确和可靠；
- ② 确保数据被需要者得到；
- ③ 采用正确的方法分析数据和信息；
- ④ 根据对事实的分析，加上经验和直觉判断，做出决策和采取行动。

组织获益是：使组织的决策以信息和数据为依据，并能增强通过参照实际记录来证明过去的决策有效性的能力，增强对各种意见和决定加以评审、质疑和改变的能力。

药品注册过程中，非临床研究与临床研究、药物的理化测试与生物学试验，都必须尊重事实，记录事实，并对数据和信息进行分析。正确应用统计学技术，客观地评价新药的药理毒理作用，从安全性、有效性、质量可控性等方面综合审评，做出正确的决策。

八、与供方互利的关系

组织与供方是相互依存的，互利的关系可增强双方创造价值的能力。应用“与供方互利的关系”的原则，通常会采取以下措施：

- ① 在对短期的收益和长期的利益综合平衡的基础上建立相互的关系；

- ② 与伙伴共享经验和资源；
- ③ 确定和选择关键的供方；
- ④ 通畅和公开地进行沟通；
- ⑤ 共享信息和对未来的计划；
- ⑥ 确定联合开发和改进活动；
- ⑦ 鼓舞、激励和承认供方的改进和成就。

组织获益是：组织与供方可增强双方创造价值的能力，优化成本和资源；同时，双方共同灵活迅速地对市场变化做出反应，提高竞争能力。

在药品注册过程中，站在不同的角度看，不同过程的主体组织都有不同的供方关系。质量管理的内涵与外延都需要双方共同营造。任何一个关系过程质量或产品质量的环节的缺失或薄弱，都会造成整体质量或全面质量的低下。互利的供方关系在药品注册过程中同样会发挥作用。

总之，八项质量管理原则不仅适用于药品注册的全过程、阶段过程，也适用于不同阶段过程的产品（虽然产品形式不一）的形成。人们在生产及生活的实践中，也可能创新更好更实用的质量管理原则，但这八项质量管理原则已得到国际的公认，已成为质量管理体系标准的基础。如何理论联系实际，如何灵活应用质量管理原则，都需要实践者聪明才智和能力的充分发挥；当然，这都要在符合“规范”要求的条件下实施。举例说，GMP 和 GLP 所关注的重点是规范的系统；而 GCP 却更强调人的管理，但都离不开这八项质量管理原则。从 GLP、GCP 和 GMP 的内容要素来看，GMP、GLP 的大量条款是对药品生产或实验室的“硬件”（当然也有软件和人员），但 GCP 几乎所有的条款均是对人和人的行为的规定（硬件也不可少）。但共同的特征，都是过程的规范、质量方面的管理。

药品注册申请篇

第二章 药品注册的申请

药物是有目的地用于诊断、缓解、治疗、治愈或预防人类或动物疾病的物质。药物对机体作用与效果的多样化，使得病人在治疗疾病的同时，也可能使病人产生药物不良反应。站在国家与公众的立场上，药品研究与生产应科学、严格管理，药品必须注册。药品注册是依照法定程序，对拟上市销售的药品的安全性、有效性、质量可控性等进行系统评价，并做出是否同意进行药物临床研究、生产药品或者进口药品决定的审批过程，包括对申请变更药品批准证明文件及其附件中载明内容的审批。而药品注册的申请（application for registration of pharmaceuticals）则是药品注册申请人向药品监督管理部门的申报过程。因此，有必要对药品注册申请人、药品注册申请的分类、如何申请药品注册、药品注册申请与专利的关系、境外厂商如何办理委托加工等，进行简略的讨论。

第一节 药品注册申请人

《药品注册管理办法》第六条是对药品注册申请人的有关规定，这一条区分了药品注册申请人与办理药品注册申请事务的人员的概念。

一、药品注册申请人的概念是什么

《药品注册管理办法》第六条规定：“药品注册申请人（以下简称申请人），是指提出药品注册申请，承担相应法律责任，并在该申请获得批准后持有药品批准证明文件的机构。

境内申请人应当是在中国境内合法登记并能独立承担民事责任

的机构，境外申请人应当是境外合法制药厂商。境外申请人办理进口药品注册，应当由其驻中国境内的办事机构或者由其委托的中国境内代理机构办理。

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，并且应当熟悉药品注册管理法律、法规和药品注册的技术要求。”

药品注册申请人是药品注册监督管理中的要素之一。就国内情况看主要为药品研究机构、药品生产企业，而高等院校兼搞药品研究的也应归属药品研究机构，因此是法律意义上的“法人机构”，不是自然人；《药品注册管理办法》明确规定为“境内申请人应当是在中国境内合法登记并能独立承担民事责任的机构”。而境外申请人应当是境外合法制药厂商，其情况有两大类，正如《药品注册管理办法》第一百零六条规定的：“国家食品药品监督管理局组织对报送的临床试验等资料进行全面审评，必要时可以要求申请人补充资料。认为符合规定的，发给《进口药品注册证》。中国香港、澳门和台湾地区的制药厂申请注册的药品，参照进口药品注册申请的程序办理，认为符合要求的，发给《医药产品注册证》。认为不符合要求的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。”境外申请人办理进口药品注册，应当由其驻中国境内的办事机构或者由其委托的中国境内代理机构办理，当然这些办事机构、代理机构也应是合法登记的。

已废止的《新药审批办法》未对药品注册申请人资格做出任何限定，个人也可以申报新药。这种管理方式比较重视新药的技术管理，但对其商品属性有所忽视。同时，社会的发展很快，而个人的经验积累、抗御风险能力和所承担的法律义务，已经不能适应新药研制申报管理要求。因此，《药品注册管理办法》对药品注册申请人资格的问题，做出了明确的规定：药品注册申请人应是在中国境内合法登记并能独立承担民事责任的机构；对办理药品注册事务的人员，必须熟悉药品注册管理法律法规及技术要求。这就从法律上限定了药品注册申请人的条件，便于明确药品注册申请人的法律责任和义务。《药品注册管理办法》第六条做出这样的规定，不仅能够

提高药品注册申报水平，促进药品注册审批工作高效运转，还将有效抑制药品注册申报中的不良行为。

药品是关系人命安危的特殊商品，其安全性、有效性及质量可控性都决定了药品的研制需要多学科、多部门的一些科技人员密切配合、通力合作。

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

注册申请人是药品注册监管中的要素之一，其素质的高低直接影响着药品注册的质量。只有提高注册申请人的素质，才能在一定程度上保证注册申报资料的完整性、规范性和真实性。在法人意义上的注册申请人，是由具体的法人代表人、药品研究的专业技术人员、注册申报人员等自然人组成的。《药品注册管理办法》规定“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，并且应当熟悉药品注册管理法律、法规和药品注册的技术要求”，就是这个道理。专业技术人员必须熟悉药品注册管理法律、法规和技术要求，才能更好地做好药品注册申请工作。

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

药品注册申请人在过去的药品临床试验中常常处于从属地位，药品临床试验的参加机构系由国家在批准药品临床试验的同时予以批准，药品注册申请人和临床试验机构没有切实负起各自应负的责任。这种状况应当转变。

根据《药品管理法实施条例》相关内容，《药品注册管理办法》第四章药物的临床试验第二节实施前的要求和第三节临床试验的管理有关条款，规定药品注册申请人与临床试验单位的责任范围。其中第三十条和第三十三条规定了药品注册申请人负有自行选定临床研究单位及主要研究者的责任，参加临床试验的单位可在临床试验批准之后确定，报国家局备案。这些规定将大大增加药品注册申请人和临床试验机构应负的责任，减轻双方对国家审批的依赖，使药品的研究与开发更加规范，有利于对临床试验受试者权益的保护。

四、制药企业要不要设立产品注册部门

不断研发新药的制药企业应该设立产品注册部门。尽管我国的药品管理法律法规没有明文规定，但是药品注册申报已成为制药企业不可忽视的重要工作，企业要想发展就得有专业化、高素质的药品注册申报人员。站在市场经济的角度看，一个好的企业必须要有好的品种，才有可能实现大发展，而好的品种需要在研究开发之后进行产品注册。一个制药企业设立专职的产品注册部门，配备有专业化、高素质的药品注册申报人员，才能把药品注册申报的技术资料准备充分，符合药品注册的药品管理法律法规和技术要求，再加上熟悉药品注册的审批程序，及时了解相关信息，就会顺利地通过药品注册，为企业带来较大的经济效益和社会效益。

《药品注册管理办法》第六条第三款规定：“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，并且应当熟悉药品注册管理法律、法规和药品注册的技术要求。”制药企业若设立产品注册部，其中的专业技术人员必须具有医药专业知识；法规及职责都会强制性地要求责任人员熟悉业务，再加上企业的激励政策，将会促进这些人员的工作精益求精，高质量地完成药品注册申报工作。更重要的是，这些专业技术人员与审批部门沟通起来会很方便，可以减少不必要的误解，及时审批就能抓住商机、抢占市场。

制药企业要有意识地培养自己的药品注册队伍，要在这方面舍得投入，有投入才能有产出。试想，一个制药企业的产品能比别的制药企业先上市，结果是不言而喻的事，只有主动权掌握在自己的手中，才会有更大的胜算。

药品注册不仅包含新药的研究开发，而且也包含已有国家标准药品的申请、进口药品的申请，还有补充申请。新药的研究开发不同于一般的科学研究，一般的科学研究揭示一些本质机理及事物的内在规律；新药研究开发关注的首先是对其安全性了解多少，有效性的范围和强度，制剂最终能否实现工业化要求，产品是否能够实现大批量稳定的生产，在人体内是否能达到预期的作用。药品注册的研究开发对于一些内在机理虽不需要刨根问底，但必须回答出是

否安全有效及质量可控，虽然关注点仅在这三个方面，但要求企业按有关技术要求进行充分的实验数据研究，并将研究情况和数据按规定要求提供给审批者，以证实其声称的安全性、有效性和质量可控性。这些科学系统的工作需要相关的机构与人员来完成。从制药企业的质量保证角度看，不仅需要 GMP，也需要新药研究开发。制药企业需要建立一支正规的药品注册队伍，应该把药品注册申请工作与质量管理工作一样视为企业的生命线，才能使企业不断地发展，不断地壮大。

《药品注册管理办法》的颁布及实施，应看作是一场变革；制药企业应及时适应法规的调整。据 SFDA 资料，由于对法规的调整不适应，企业申报资料不符合规范而造成不能受理的申报就达 30% 之多，而因为存在资料无法评价等问题，经审评后而退审的占 5%，其中一些确实是犯了不应该犯的常识性错误。2002 年我国申报的各类药品品种就达 1.2 万余件，2003 年 1~8 月份已有 1 万余件，按这个比例计算，可想而知，这会给企业带来多么大的经济损失。当然，这些损失也只能由企业自己来负责。为避免这方面的损失，制药企业就应该重视药品注册申报工作。因此，制药企业最好有一个产品注册部门；即使做不到这一点，也必须有熟悉药品注册管理法律法规和技术要求的专业技术人员；甚至可以请药品注册代理中介机构来办理（如果说企业规模比较小，产品注册任务比较少，而设置产品注册部门会造成资源浪费的话）。毕竟药品注册中介代理是一些企业的需要。

在欧美一些国家药品生产企业之间有一个药品注册协会，其作用是协调药品生产企业、研究部门、药品注册代理公司及药品监督管理部门之间的关系；同时，注册人员还负责协调一些生产技术问题。国外医药产业在分工越来越细的发展过程中，药品注册申报代理已成为一种行业。药品注册的政策性、技术性较强，药品监督管理部门不仅要对药品生产企业的产品注册管理部门及其人员进行培训，而且要对药品注册中介机构人员进行培训，以提高他们的政策水平和诚信程度。而对这些中介代理机构来说，重要的是提高自身

的业务能力，建立市场信用。在社会主义市场经济发展的现阶段，据了解国内从事药品注册申报中介代理机构已有数百家，而且有一些企业与研发机构也在从事着这一工作。进一步规范药品注册申报代理行为，已提到我国药品监管工作的议事日程上。

第二节 药品注册申请的分类

《药品注册管理办法》试行版及修订版在施行的同时，SDA 于 1999 年 4 月 22 日发布的《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》和《进口药品管理办法》就废止了。这不仅体现了里程碑式的药品注册管理，而且也体现了规章的连续性，实际上也包含了药品注册申请的分类。《药品注册管理办法》第七条规定：“药品注册申请包括新药申请、已有国家标准药品的申请、进口药品申请和补充申请。境内申请人申请药品注册按照新药申请、已有国家标准药品申请的程序和要求办理，境外申请人申请药品注册按照进口药品申请程序和要求办理。”

一、什么是新药申请

新药申请 (new drug application)，《药品注册管理办法》第八条明确规定，“是指未曾在中国境内上市销售的药品的注册申请。已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应证的，按照新药管理。”这一条紧扣《药品管理法实施条例》对“新药”的定义，“新药，是指未曾在中国境内上市销售的药品”。

新药的申报与审批分为临床试验和生产上市两个阶段，实际上经历了临床前研究和临床试验两个过程。新药申请是药品注册管理工作中的重要内容，政策性和技术性都非常强，因此要求新药申请单位要熟悉有关新药注册管理的法律、法规，熟悉新药注册技术要求，高质量地做好新药申请工作。

二、什么是已有国家标准药品的申请

《药品注册管理办法》第八条规定，已有国家标准药品的申请，

是指生产国家食品药品监督管理局已经颁布正式标准的药品的注册申请。

已废止的《仿制药品审批办法》对“仿制药品”定义为“系指仿制国家已批准正式生产、并收载于国家药品标准（包括《中国生物制品规程》）的品种”。

申请生产已有国家标准药品的，药品注册申请人应当是持有《药品生产许可证》、药品 GMP 认证证书的药品生产企业；即使是新开办的药品生产企业，或者药品生产企业新建药品生产车间、新增生产剂型的，也应在规定的时限内取得药品 GMP 认证证书。

三、什么是进口药品申请

《药品注册管理办法》第八条规定：进口药品申请，是指在境外生产的药品在中国境内上市销售的注册申请。

新修订的《药品管理法》第三十九条规定：药品进口，须经国务院药品监督管理部门组织审查，经审查确认符合质量标准、安全有效的，方可批准进口，并发给进口药品注册证书。《药品管理法实施条例》第三十六条也作了明确的规定。这就要求进口药品申请需要做一定数量的生物等效性试验或临床试验，这主要是从国内外的人种差异的角度来考虑的，当然，这也是国际惯例。

四、什么是药品补充申请

《药品注册管理办法》第八条规定，补充申请，是指新药申请、已有国家标准的药品申请或者进口药品申请经批准后，改变、增加或取消原批准事项或内容的注册申请。

药品补充申请（supplemental drug application）包括了补充新药申请（supplemental new drug application, SNDA）、已有国家标准药品的补充申请、进口药品的补充申请，另外，新药技术转让、进口药品分包装、药品试行标准转正，按补充申请办理。

在国际上，将创新药物或药物产品专利保护期后，由竞争的药品生产企业提交的新药申请，被称为简略新药申请（abbreviated new drug application, ANDA）。在同一国内通常为申请仿制；在另一国则属新药申请。

第三节 如何申请药品注册

申请药品注册的内容广泛，药品注册申请包括了新药申请、已有国家标准药品的申请和进口药品申请及其补充申请，各自有不同的申请程序，甚至药品注册申请人的资格条件也不一样，例如，境外申请人按照进口药品申请程序和要求办理，境内申请人申请药品注册按照新药申请、已有国家标准药品的申请的程序和要求办理。

《药品注册管理办法》第九条明确了国家局与省局职责划分问题；第十条突出了新药申请的制剂生产居先的原则，以确定申请的渠道。实质上是表明了申请药品注册的程序。

有必要将新药研究的基本程序、新药申报与审批的程序作为典型代表，来探讨如何申请药品注册。因为新药申请注册的政策性特别强、技术要求特别高，在药品注册监管工作中又特别突出。但是，归根结底，如何申请药品注册，必须按照药品注册管理的法律法规办事，必须按照药品注册的技术要求办事，应保证申报资料的完整性、规范性和真实性，以确保药品注册申报的质量、确保药品生产的质量。

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

《药品注册管理办法》第九条规定：“申请药品注册，申请人应当向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门提出，并报送有关资料和药物实样；进口药品的注册申请，应当直接向国家食品药品监督管理局提出。”这一条明确了国家局与省局职责划分的问题。

《药品管理法实施条例》第二十九条规定：“药物临床试验、生产药品和进口药品，应当符合《药品管理法》及本条例的规定，经国务院药品监督管理部门审查批准；国务院药品监督管理部门可以委托省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门对申报药物的研制情况及条件进行审查，对申报资料进行形式审查，并对试制的样品进行检验。具体办法由国务院药品监督管理部门制定。”

根据《药品管理法实施条例》第二十九条的规定，《药品注册

管理办法》总则明确了国家局负责对药物临床试验、生产药品和进口药品的审批，省局则依法对申报药物的研制情况及条件进行核查，负责对受理申报资料的完整、规范和真实进行审核，省局的工作内容为形式审查、原始资料审查、生产现场考核，通知省药检所对抽取的样品进行检验。对照已废止的《新药审批办法》等规章，不再保留省局对药品注册的技术审评职能。这样就避免了两级审评带来的矛盾和时间上的拖延，同时也明确了省局工作的重点，加大了对申请人研制工作监督的力度。新修订的《药品注册管理办法》规定了除进口药品申请外均由省级药品监督管理部门受理。

为合理利用审批资源，适应行政审批制度改革的要求，同时促进申请人依法规范申报补充申请事项，《药品注册管理办法》明确了补充申请中的一部分变更事项由省局为主进行实质审查，国家局予以备案。

《药品注册管理办法》规定药品的再注册由省局负责管理，报国家局备案，明确了申报再注册的程序和要求。具体规定是：省局对药品再注册申请进行审核后，报国家局备案，国家局在3个月内未发出不予再注册通知的，由省局办理再注册。并列举了不予再注册并撤销批准证明文件的9种情况。同时，为遵循WTO的国民待遇和非歧视原则，将进口药品“三年一换证”制度予以撤销，一律改为与国内药品同等对待的五年再注册制度，由于进口药品的特殊性，其再注册工作由国家局负责。

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

《药品注册管理办法》第十条规定：“两个以上单位共同作为新药申请人的，应当向其中药品生产企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出申请；申请人均不是药品生产企业的，应当向样品试制现场所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门提出申请。”

这一条体现了新药申报中的制剂生产单位居先原则，即药品生

产企业居先，制剂生产单位居先。因为在新药研制开发过程中，药物制剂作为生产的最终产品，要直接用于病人身上，新药制剂的质量直接关系病人的安危。药品是用于防病治病、保护人民健康的，因此，确保药品（包括新药）的安全有效和质量稳定是药品监管（包括新药审批）的基本原则。

三、新药研究的基本程序是怎样的

新药的研究与开发（R&D）具有投入大、周期长，以及市场竞争性强等特点，必须以多学科基础理论的发展为前提，结合使用各种现代技术和手段，才能有效地发现或发明具有竞争力的新药，因此，新药的研发是一个复杂的系统工程。同时，研发成功一个新药，也能创造较大的社会效益和经济效益。

从寻找发现一个有苗头的化合物，通过被筛证明有效，然后对其主要药效学研究也证实有效，并经临床研究表明确有应用价值，最后批准投产上市。这一全过程中会出现千变万化的问题，特别是新药的品种又千差万别，必须依照新药注册的法律法规和技术要求，在实践经验中按照科学合理的研究规律和工作原则办事。新药的研究与开发大致分为新药发现（medicine discovery）、新药发展（medicine development）和上市（marketing）等三个主要阶段。每一个阶段各自有研究内容和重点。发现新药是新药研发的起点和前提；临床前研究和临床试验是新药研发的关键和重点；而上市监测则是新药研发的验证和补充。

从国际上新药研发过程的基本规律来看，自药物发现，经临床前研究和临床试验，到国家食品药品监督管理部门审核并批准上市，大致经历了以下过程。

1. 新化学实体的发现

新化学实体（new chemical entity, NCE）又称新化合物实体，来源于化学合成（主要为有机合成）、分子改造、从生物（主要为植物）中提取。例如，在美国每年大约有 40 种新分子药物（new molecular entity, NME）得到 FDA 的上市批准。再如，我国的新药筛选中心在新化合物实体筛选中也有突破性的进展。

20世纪新药研究集中在作用于细胞膜上的酶靶和受体靶，以信息的传递和阻断为目的，打细胞膜边缘战；而21世纪新药研究的重点则是作用于细胞内的核靶和多糖靶，主要是细胞内基因的修饰与调控，打细胞核内战。21世纪的新药研究，先导化合物（lead compound）的设计将成为热点，计算机辅助药物设计（computer aided drug design, CADD）与生物工程相结合，组合化学（combinatory chemistry）与高通量筛选（high throughout screening）相结合，将会大大地促进新药的研究与开发。中药是潜在的新药的储库；当然还有已知的大约27万种植物，都可能成为新药的来源。海洋生物、陆生动物等也有可能成为新药研发的一个方向（例如降压药卡托普利来源于一种蛇毒分子的改造）。生物技术新药的研发会因DNA重组技术或单克隆抗体，或其他生物新技术的发展而发展。

2. 临床前研究和临床试验

临床前研究包括化学、物理性质、生物性质、药理性质、ADME〔吸收（absorption）、分布（distribution）、代谢（metabolism）、排泄（excretion）〕药代动力学研究、毒理性质研究、处方前研究等。临床前研究也称非临床研究，必须实施《药物非临床研究质量管理规范》（GLP）。当然，新化学实体（NCE）的发现也应属于临床前研究范围，因为初步筛选要求用简单、明确、有效的实验模型迅速将有特定药理作用的化合物暴露出来；然后再进行评选新药的工作。评选新药的工作，在药理毒理方面包括主要药效研究、一般药理研究、药代动力学研究、药理机制研究、急性毒性研究、长期毒性研究和特殊毒性研究；在药学方面包括新药的分析鉴定、剂型及制剂研究、中试研究、稳定性预测、暂定原料规格及制定质量标准草案等。通过临床前的评选要确定一个新的化合物是否具备进入临床试验的条件，主要要在药效、毒性及作为一个药物所需的各种理化性质方面能达到要求。这阶段工作的最后表现形式是完成全部申报临床试验所需的资料。一个化合物，研究到这个阶段，按国际上常用的名称是申请作为“临床研究用新药”（investigational new drug, IND）。

临床试验主要为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期试验，其任务是在人体上确证新药的疗效与安全性，同时再结合完成相应的药理毒理及药学方面的工作，如长期动物毒性试验、产品处方、生产和控制、包装和标签设计等（继续）补充申报。这阶段工作的最后表现形式是完成全部申报新药生产所需的资料。一个化合物，研究到这个阶段，按国际上常用的名称是申请作为“注册新药”或称为“新药申请”（new drug application, NDA）。

3. 上市监测（PMS）

新药申请（NDA）被SFDA批准后取得批准文号，同时在通过GMP认证情况下新药才能上市。

新药上市后由申请人自主进行的应用研究阶段，可称为Ⅳ期临床试验，其目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应（ADR）；评价在普通或者特殊人群中使用的利益和风险（risk）关系；改进给药剂量等。Ⅳ期临床研究包括了临床药理学和毒理学研究、补充适应证；上市后新药在不超过5年的监测期内，药品生产企业应当经常考察生产工艺、质量、稳定性、疗效及不良反应等情况，每年向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理局报告。当然，新药的经营、使用或者检验、监督的单位发现新药有严重质量问题、严重的或者非预期的不良反应，也必须及时报告。新药研究的基本程序见表2-1。

表2-1 新药研究的基本程序

项目	临床前阶段			临 床 阶 段			
	初筛	主要药效研究	一般药理及机制研究	I	II	III	IV
药理							
药物合成	合成新药	衍生物合成	中间试生产，药品供应	药品供应		试生产	生产
植物化学	初步提取	有效成分分析，结构测定	中间试生产，药品供应	药品供应	大规模提取，合成研究	试生产	生产

项目		临床前阶段		临床阶段			
毒理	急性毒性		长期毒性, 特殊毒性	必要时 继续长期 毒性	必要时 补充毒性	必要时 补充毒性	
药物代谢		吸收、分布及排泄	动物药代动力学	临床药代动力学	用药方案, 药物转化		
制剂		剂型评选, 剂型确定前工作	剂型研制, 生物利用度	确定剂型处方	完成稳定性试验		生产
分析		测定方法、纯度、理化性质	稳定性预测, 暂定原料规格, 质量标准草案	留样稳定性试验, 确定原料规格, 制定质量标准			
报批	第一次报批↑			第二次报批↑			

注：引自《新药评价概论》。

四、新药申报与审批的基本程序是怎样的

根据《药品注册管理办法》，新药申报与审批的基本程序，主要对应于两次报批，并以药理学研究工作为主线流程，进行新药评价。在临床前研究阶段，药理学研究工作主要为初筛、主要药效研究及一般药理及机制研究；在临床试验阶段，主要为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验；上市后的Ⅳ期临床试验也应归属为临床研究，但已在第二次报批之后。

新药申报与审批的基本程序，基本上与新药研究的基本程序同步，如图 2-1 所示。

我国《药品注册管理办法》第五章“新药的申报与审报”对新药临床试验的审批（第二节）、新药生产的审批（第三节）、新药的技术转让（第五节）做出了明确的规定。

有必要说明的是，SFDA 在批准新药申请的同时，发布该药品的注册标准和说明书，注册标准也是国家药品标准；新药经批准生

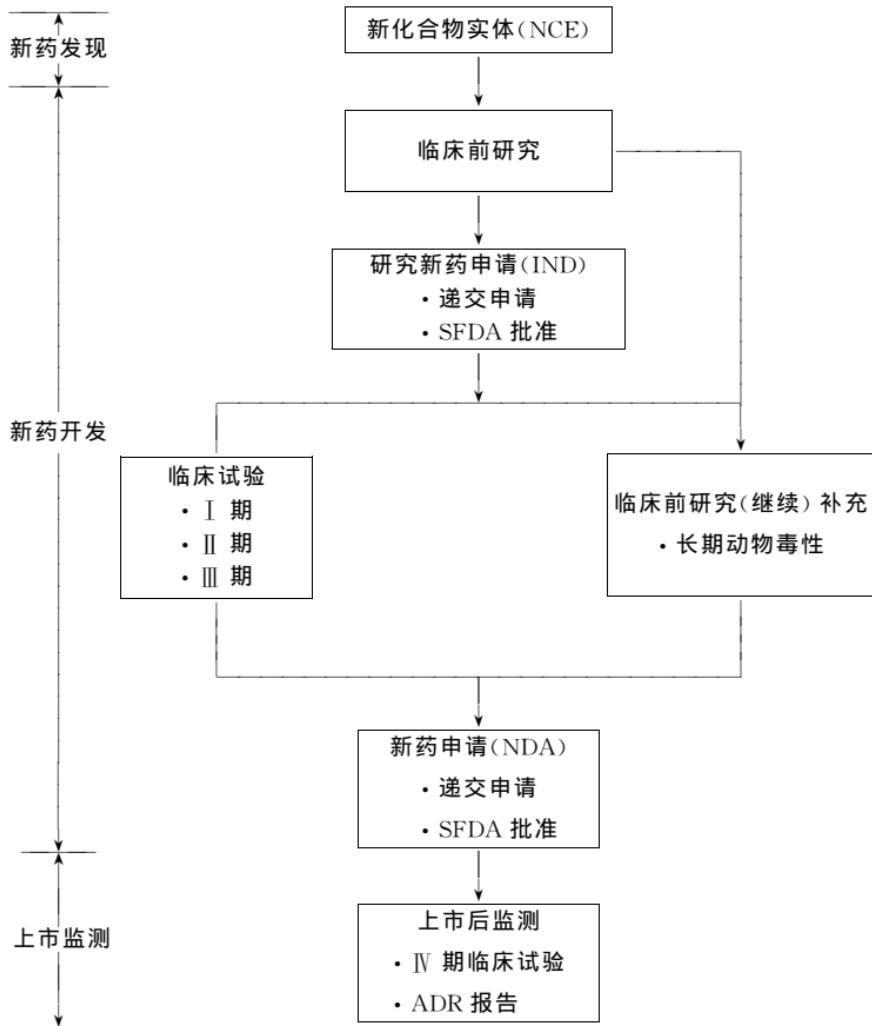


图 2-1 新药申报与审批的基本程序

产后，其药品标准为试行标准，试行期为 2 年，试行期届满前 3 个月，按规定程序提出转正申请，也可以把转正申请看作第三次报批。在国家药典委员会全面审评后，SFDA 以《国家药品标准颁布件》的形式批准药品试行标准转正。

第四节 药品注册申请与专利的关系

《药品注册管理办法》第十二条、第十三条和第十

四条都是与专利有关系的条款，因此，有必要讨论药品注册申请与专利的关系；对于进行药品注册申请工作的制药企业来说，必须熟悉掌握有关专利的法律法规，以便合理、合法地进行药品注册申请工作。

专利（patent）制度的形成和发展，与社会经济的发展密切相关。《中华人民共和国专利法》（以下简称《专利法》）是 1984 年 3 月 12 日第六届全国人民代表大会常务委员会第四次会议通过，自 1985 年 4 月 1 日起施行，开始对药品领域的办法发明给予专利保护；1992 年 9 月 4 日第七届全国人民代表大会常务委员会第二十七次会议对《中华人民共和国专利法》进行第一次修订。专利法（Patent Act）的立法目的在于保护发明创造专利权，鼓励发明创造，有利于发明创造的推广应用，促进科学技术的发展，以适应社会主义现代化建设的需要。法定的“发明创造”的定义“是指发明、实用新型和外观设计”。授予专利权的发明和实用新型，应当具备新颖性、创造性和实用性。第一次修订后的《专利法》扩大了专利权保护范围，对食品、药品和化学物质予以保护；延长了专利权保护期限，将发明专利权的保护期限由原来的 15 年延长至 20 年，外观设计和实用新型由原来的 8 年（含续展的 3 年）延长至 10 年；增加了进口权的规定；增设了国内优先权；进一步强化了对专利权的保护，对方法专利的保护延伸到用该专利方法直接得到的产品；把授权前的异议程序改为授权后的撤销程序；增加了对冒充专利的处罚条款等。

我国于 2001 年 12 月 11 日加入世界贸易组织（WTO）。为了与 WTO 框架下 TRIPS 相适应，我国再一次修改了《专利法》，该修正案已于 2000 年 8 月 25 日九届人大常委会十七次会议通过。《专利法》在职务发明（专利申请权约定）、专利权保护（允许诉前禁令和诉前证据保全）、专利申请程序简化（如取消专利撤销程序、专利公告生效程序等）、加强专利行政执法力度等方面作了重大修改，使得我国专利保护进一步向国际标准靠拢，在主要方面达到了《与贸易有关的知识产权协议》（TRIPS）中对发展中国家所规定的标准。

一、药品专利类型有哪些

在讨论药品专利类型之前，有必要先区分一下与专利相似的概念，以便对专利本身的认识更加清楚。

- 专利与发明、发现

能够申请到专利的，首先必须是一项发明，而发现却不能。专利法所称发明，是指对产品、方法或者其改进所提出的新技术方案。而发现一般是指科学上的发现，如门捷列夫发现元素周期律。其次取得专利的发明必须是新颖性、创造性和实用性的，如爱迪生发明电灯并取得专利。

- 专利与科学理论

科学理论首先与发明不属于同一个范畴，这决定了它绝不可能获得专利。科学理论是解释自然现象与自然规律的，它要解决的问题是事物“为什么”以一定的形式存在或运动；发明则是运用自然规律的，它要解决的问题是事物“怎样”以一定形式存在或运动。发明往往会在科学理论之前。例如，古代发明火药时，并不完全了解氧化理论。

- 专利与技术改进、合理化建议

一般的技术改进、合理化建议，不大可能成为专利发明；而重大的革新，则有可能成为独立的、能够申请专利的发明。

- 专利与秘密

专利并不是使技术处于秘密状态，也不是使技术秘密被垄断、封锁起来；现代专利得以产生的前提，恰恰就是把有关的发明公之于众。把发明作为秘密对外封锁，就决然得不到专利。

医药领域与其他技术领域一样，药品专利也包括发明、实用新型和外观设计三类。

1. 医药发明专利

发明（invention）是指对产品、方法或者其改进所提出的新技术方案，包括产品发明和方法发明。产品发明是指人工制造、以有形物品形式出现的发明；方法发明则是指为解决某一问题所采用的手段与步骤。

医药领域可授予专利权的发明创造分为两大类，即药品的产品发明与方法发明。

(1) 药品的产品发明

药品的产品发明包括新化合物、已知化合物、药物组合物、微生物及其代谢物，进而扩大到医药领域，还包括制药设备、药物分析仪器、医疗器械等。

新的化合物，不管是活性成分，还是虽无活性但有医药用途的成分；无论是合成的还是提取的；无论是有机物、无机物、高分子化合物，还是结构不明物和中间体，对该新化合物及其药物组合物都可以申请医药产品的发明专利。制药领域中可涉及新原料、新辅料、中间体、代谢物和药物前体。

对已知化合物，无论是首次发现其有医疗价值，还是发现其有第二医疗用途，均可以申请药品的发明专利。

药物组合物是指由两种或两种以上物质组成，至少一种是活性成分，一般要求这种组合具有协同作用或增强疗效作用，具有显而易见的优点的，可以申请药品的发明专利。

(2) 方法发明

方法发明包括生产工艺、工作方法、用途发明。

关于药物的新用途。对于一种老药，发现了其具有新适应证，可通过限定用途的形式申请方法发明专利。

关于天然物质。以天然状态存在的物质，不能申请医药专利，但首次从自然界中提取出来，其结构、形态或其理化参数是以前不曾认识的，能够表征，在产业上有应用价值，可以申请产品和方法发明专利医药专利，如美国曾授予从肾上腺组织分离出来纯肾上腺素的医药专利。

关于微生物。未经人类任何技术处理而存在于自然界的微生物不授予医药专利权，不具工业实用性，属于科学发现；只有当微生物经过分离成为纯培养物，并具有特定的工业用途时，微生物本身才是可以授予医药专利的主题。在该领域，由自然界筛选特定的微生物的方法和通过理化方法进行人工诱发生产新微生物的方法不能

重现，不具工业性，不能授予医药专利权。

关于生物领域。基因工程产品和其生产的技术与方法可申请医药专利。

另外，关于医疗器具。为实现某一医疗仪器或设备而建立的方法，即使其中某一步骤还要与有生命的人体或者动物相接触以获取信息或数据，只要该方法的实施仅是为了完成某一医疗仪器或设备时，可授予专利权。例如，一种为实现血流速度测量仪器的连续超声波多普勒方法。

2. 实用新型

实用新型是指对产品的形状、构造或其结合所提出的适于实用的新的技术方案。

医药领域中，有关实用新型专利较少。如某些与功能相关的药物剂型、形状、结构的改变，尤以避孕药及药具居多；又如某些药品的包装容器的形状、结构，某些医疗器械的新构造等。

(1) 制剂方面的实用新型

某些与功能相关的药物剂型、形状、结构的改变，某些医疗器械的新构造等可申请实用新型，比如某种新型缓释制剂、某种单剂量给药器，以及包装容器的形状、结构、开关技巧等。

(2) 医疗器械

医疗器械是指以人体为对象，对人体起到诊断、治疗、保健作用的器具。国家专利局第二十七号公告明确规定：“直接作用于人体的电、磁、光、声或其结合的医疗器具”（第八点）不授予实用新型医药专利权；反之，则属于实用新型医药专利的保护范围。值得注意的是不能完全以医疗器具是否直接与人体相接触作为“直接作用”的判断依据，而应以治疗机理为判断依据。

实用新型专利收费较低，授权较快，颇受申请人青睐。

3. 外观设计

外观设计是指对产品的形状、图案、色彩或其结合所做出的富于美感并适于工业上应用的新设计。

在医药领域中，药品、包装、容器外观等可以通过外观设计专

利给予保护。包括：①有形状药品产品的新的造型或其与图案色彩的搭配和组合；②新的盛放容器（如药瓶、药袋、药品瓶盖）；③富有美感和特色的说明书、容器和纸；④包装盒等。

通过外观设计专利，可以保护使用该外观设计的产品如包装盒等不受他人仿制；同时，知名的药品产品，还可以通过保护与其相关的外观设计进而保护该药品本身，使其销售长盛不衰。

《专利法》第二十五条规定：“对下列各项，不授予专利权：①科学发现；②智力活动的规则和方法；③疾病的诊断和治疗方法；④动物和植物品种；⑤用原子核变换方法获得的物质。对上款第④项所列产品的生产方法，可以依照本法规定授予专利权。”

疾病的诊断和治疗方法，是指以有生命的人或者动物为直接实施对象，进行识别、确定或消除病因或病灶的过程。所谓的方法，是指为识别、研究和确定有生命人体或动物病因或病灶状态的全过程。所谓的治疗方法，是指为使生命人体或动物恢复或获得健康，进行阻断、缓解或消除病因或病灶的过程。

出于人道主义考虑和社会伦理的原因，医生有权自由选择、病人有权使用各种方法和条件进行诊断和治疗。另外，这类方法直接以有生命的人体或动物为实施对象，不能为产业所利用，不具备实用性，不属于医药专利法意义上的发明创造。因此疾病的诊断和治疗方法不能被授予医药专利权。例如，诊脉法、X射线诊断法、胃肠造影方法、针灸、麻醉、护理等。此外，对有生命的人体或者动物的外科手术方法也不能授予医药专利权。相反，为疾病的诊断和治疗而使用的物质、材料、仪器设备和器具等；对脱离了有生命的人体或动物的组织或者流体进行处理或检测的方法，如血液、排泄物的保藏或者化验方法以及利用人体血清制取抗体的方法等；对已经死亡的人体或动物测试、保存或者处理的方法，如冷冻、解剖等；仅以获取人体或动物常规生理参数的采集、测试、处理等方法均不属于疾病的诊断和治疗方法的范围，可以被授予医药专利权。

二、授予医药专利权的条件是什么

专利是对任何产品或方法领域具有新颖性、创造性和实用性的

任何发明授予的专有权。按照《专利法》的规定，发明、实用新型专利必须具有新颖性、实用性和创造性，外观设计专利则应当具有新颖性。授予专利条件主要如下。

1. 新颖性

新颖性（novelty）是指申请日以前没有同样的发明或实用新型在国内外出版物上公开发表过，在国内公开使用过或者以其他方式为公众所知，也没有同样的发明或者实用新型由他人向专利局提出过申请并且记载在申请日以后公布的专利申请文件中。“现有技术”（the state of the art）是一个用来衡量发明是否具有新颖性的客观参照物。

由此看出，书面公开、使用公开、口头公开都可以使得新颖性丧失。但《专利法》对不丧失新颖性的三种情况作了特殊规定，即在中国政府主办或承认的国际展览会上首次展出的、在规定的学术会议或技术会议上首次发表的、他人未经申请人同意而泄露其内容的发明创造，自上述情况发生之日起 6 个月内申请专利，不丧失新颖性。如果在这 6 个月内将其发明创造在出版物上发表，或制成产品出售，将会影响专利申请的新颖性。

2. 创造性

创造性或进步性（inventive step）又称先进性（inventiveness），是指与申请日以前已有的技术相比，该发明具有突出的实质性特点和显著的进步。创造性的判断依据可归纳为 4 个方面。

（1）开拓性发明

指全新的技术解决方案，在技术史上没有过先例，开辟了一个新的领域。开拓性发明同现有技术相比，具有本质的区别和显著的科学进步，故具有创造性。例如，CN 1016874 “青蒿素提取工艺”，该发明具有收率高、成本低的优点，既能用于低含量的生药提取，又能用于工业化生产。青蒿素（Artemisinin）是我国发明的抗疟新药，它的结构与以往的抗疟药结构完全不同，它的研究成功，标志着抗疟药物史上继喹啉类（如氯喹）以后的重大突破，可称之为是一项开拓性发明，具有创造性。

(2) 发明解决了长期以来渴望解决的问题

如 CN 1062087 “新汤药制剂的制作工艺”能将单味中药经过一定的制作工艺，制成片状（或颗粒状）单味中药，同时使有效成分的利用率得到提高，解决了人们服用中药不便及中药保存、运输中的缺点，故具有创造性。

(3) 发明克服技术偏见

如云南滇北制药有限公司生产的“三乌胶”。草乌、川乌是剧毒中药，该厂使用了“脱毒”技术后能够使其有效地治疗风湿类等病证，这种“脱毒”技术克服了中药领域中使用川乌、草乌量大时需要用开水久煮以解毒的技术偏见，成为该厂独家生产的医药专利产品。

(4) 发明取得了预料不到的效果

例如，CN 103A138 “由旋覆花制备抗癌药物的方法”。旋覆花具有消痰平喘、降逆下气的功效，是通常用于治疗咳嗽的中药。本方法以旋覆花为原料，提取出具有抗癌作用的有效成分制成抗癌药，用于治疗肺癌，取得了预料不到的效果，属于应用发明。又如，CN 1061909 “附子炮制新方法”，其方法思路新颖，生产效率高，能控制火候，成本低，毒性小，药效好，使用方便，为附片的炮制又开辟了一种新方法，收到了明显的效益，属于从许多公知的技术解决方案中进行技术选择，这种技术选择得到了预料不到的效果，称之为选择发明。再如，CN 1071076 “双黄连气雾剂的制备方法”是将新技术和现有技术组合研制而成的新制剂，新制剂与现有双黄连相比，不仅继承了原气雾剂的优点，而且也提高了疗效，这种发明称为组合发明。

(5) 以配方变化为特征的增强疗效的发明在医药领域中的医药专利申请，除剂型变化较常见外，也可以是以配方变化为特征的新药发明。配方变化的新药发明并不是仅提供一个处方并将其制成制剂，重要的是要有明显的治疗效果，疗效可靠。如果是配方改变与工艺方法改进相结合的组合发明，并能从药效学方面阐明其创造性，则该项组合发明的科技含量就更高。例如，CN 10819064 “正

柴胡饮颗粒制剂新工艺”，是以“正柴胡饮”配方和中药制剂新工艺构成的组合发明。采用该发明的工艺技术得到的药品，具有服用剂量小、有效成分高、临床疗效好的优点，收到了明显的效益，并申请了医药专利保护，获得了专利权。又如，CN 1084751A “胆石灵”则是提供一个中草药配方（掌叶、七叶莲、鬼针草、王不留行、大黄、三棵针、火麻仁等制成）的制剂，具有排石率高，无毒副作用，能化石等优点，有一定疗效，获得了医药专利权。

如果只是把中药重新组方，或在原有方剂上加减，临床疗效与原来的疗效相比，没有突出改善，药效学也不能证明其作用机制和效果，其创造发明无法肯定，就不符合授予专利的条件。

3. 实用性

实用性（utility）是指该发明或实用新型能够制造或使用，并且能产生积极的效果。体现在医药领域中的实用性，主要为工业实用性。实用性较创造性较好理解，也较好掌握。

药品作为技术发明的成果，是劳动的结晶，凝结着发明人创造性的脑力劳动、物化劳动和辅助性的体力劳动。药品与其他商品一样，具有价值和使用价值，作为一种财富理应加以保护。特别是新药的研究开发需要得到专利保护。专利是市场经济体制下竞争的产物，促进市场经济在法制轨道上健康发展；专利保护的程度是与市场经济体制的完善程度成正比的。

4. 不违反国家法律、社会公德或者妨害公共利益

公共秩序（public policy）包括了国家法律、社会公德和公共利益。例如吸毒用具的发明，在几乎一切国家都不可能获得专利。

三、专利法对专利权的期限是如何规定的

我国的《专利法》规定：发明专利权的期限为二十年，实用新型专利权和外观设计专利权的期限为十年，均自申请日起算。药品专利适用于修订的专利法。

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

我国在 2001 年 12 月 11 日正式加入 WTO，WTO 的成员国需

要遵守建立 WTO 协议附属的 18 个专门协议。与健康卫生领域最为相关的协议包括：①与贸易有关的知识产权协议（TRIPs）；②实施动植物卫生检疫措施协议（SPS）；③技术性贸易壁垒协议（TBT）；④关贸总协定（GATT）^①；⑤服务贸易总协定（GATS）。在上述 5 个协议中，TRIPs 协议对制药业的影响最大；TBT 协议特别需要生产性国家予以关注，因为它的执行将影响到出口市场。TRIPs 协议为 WTO 成员国制定了知识产权^②标准，要求对所有产品和方法提供从原始申请日开始至少 20 年的专利保护，对药品没有给予任何特殊考虑。

我国的药品监督管理部门，承担着维护人民用药安全有效、质量可控的重大责任，承担着满足人民用药需求的职责，不仅要从国家整体利益来考虑药品注册工作，而且要对加入 WTO 后可能带给中国药品注册工作的机遇与挑战有充分的估计和认识。因此，自 2002 年 12 月 1 日起施行的《药品注册管理办法》（试行）及后续的修订版是按照 WTO 非歧视性原则、市场开放原则、公平贸易原则、权利与义务平衡的原则来制定的；新修订的《药品注册管理办法》仍继承了这些原则；这一系列的药品注册的法律法规和技术要求，充分体现了实行国民待遇的原则及增加透明度的公开、公平、公正的精神。

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

随着人们对药品知识产权保护认识的提高和对国外专利药品研究的深入，药品注册申报过程中的知识产权纠纷日益增多，为妥善处理这类新问题，国家药品监督管理部门在与国家知识产权局等有关部门协商后，在制定的《药品注册管理办法》中增加了涉及药品知识产权的有关条款。主要有以下四条。

① WTO 于 1995 年 1 月才开始正式工作，其前身是 1947 年成立的 GATT。

② 专利权、商标权以及版权等无形财产的专有权，统称为知识产权，前两项又常称为工业产权。知识产权是指对具有商业价值的想法、发明、创造性表述所依法拥有的权利。

第十一条规定：“申请人应当对所申请注册的药物或者使用的处方、工艺、用途等，提供申请人或者他人在中国的专利及其权属状态的说明；他人在中国存在专利的，申请人应当提交对他人的专利不构成侵权的声明。

第十二条规定：“药品注册申请批准后发生专利权纠纷的，当事人可以自行协商解决，或者依照有关法律、法规的规定，通过管理专利工作的部门或者人民法院解决。”

第二款规定：专利权人可以依据管理专利工作的部门的最终裁决或者人民法院认定构成侵权的生效判决，向国家食品药品监督管理局申请注销侵权人的药品批准文号。国家食品药品监督管理局据此注销侵权人的药品批准证明文件。

第十三条规定：“对他人已获得中国专利的药品，申请人可以在该药品专利期满前 2 年内提出注册申请。国家食品药品监督管理局按照本办法予以审查，符合规定的，在专利期满后核发药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》。”

第十四条规定：“对获得生产或者销售含有新型化学成分药品许可的生产者或者销售者提交的自行取得且未披露的试验数据，国家食品药品监督管理局自批准该许可之日起 6 年内，对未经已获得许可的申请人同意，使用其未披露数据的申请不予批准。但是申请人提交自行取得数据的除外。”

六、知识产权（包括专利权）的特征有哪些

知识产权已成为当今社会继物力、财力、人力三大经营资源后的第四经营资源。知识产权的特征是与其他民事权利，如物权、债权、财产继承权等相比较而言的，归纳起来有下列几点。

1. 专有性或独占性

知识产权的专有性或独占性，主要体现在知识产权的权利人对其智力成果享有独占、垄断和排他的权利，任何人未经权利人的许可，都不得使用权利人的智力成果（法律另有规定的除外）；也体现在对同一项智力成果，不允许有两个以上的同种知识产权并存。例如，两人分别拥有同样一种药品，他们均有权互不干涉地使用、支

配、收益或处分各自的药品，不会因此而发生侵权行为。但两人分别开发出完全相同的药物制剂发明，在分别申请专利的情况下，只可能由其中一人获得专利权，另一人除了“在先使用权”外，无其他任何权利可言。如果无专利权的一方把自己开发出的发明进行转让，就侵犯了取得专利权一方的权利，尽管该发明确实是其独立完成的。

专利权的专有性或独占性，表现为署名权属于发明人或设计人享有，专利实施权属于专利权人专有。其他人若要使用其专利方法或者制造、销售其专利产品，必须取得专利权人的许可。

当然，知识产权的专有性或独占性也是相对的，某些知识产权并不具有绝对的专有性、独占性。例如，货源标记，它不归属于特定的主体，凡属于该特产所在国家或地区的，所有生产该同类产品的企业或公民个人均可使用。

2. 地域性

知识产权的地域性，是对权利人的一种空间限制，即任何一个国家或地区所授予的知识产权，仅在该国或该地区的范围内受到保护。如果权利人希望在其他国家或地区也享有独占权，则应依照其他国的法律另行提出申请。也就是说，除签有国际公约或双边互惠协定的以外，知识产权没有域外效力。其他国家对这种权利没有保护的义务，这些国家的任何人均可在自己的国家内自由使用该知识产品，不存在侵权问题。

客观地看，知识产权的地域性并不利于科学文化的国际交流。为了解决这个矛盾，各国先后签订了一些保护知识产权的国际公约，成立了一些全球性或地区性的保护知识产权的国际组织，形成了一套国际知识产权保护制度。

- 成立世界知识产权组织公约（1967年7月14日在瑞典斯德哥尔摩签订，我国1980年3月加入）

- 保护工业产权巴黎公约（1883年3月20日在巴黎签订，1967年7月14日在斯德哥尔摩修订，我国1984年12月加入）

- 专利合作条约（1970年6月19日在华盛顿签订）

- 国际专利分类斯特拉斯堡协定（1971年3月24日在法国斯

特拉斯堡签订)

- 国际承认用于专利程序的微生物保存布达佩斯条约（1977年4月28日在匈牙利布达佩斯签订）
- 建立外观设计国际分类洛迦诺协定（1968年10月8日在洛迦诺签订）
- 商标国际注册马德里协定（1891年4月14日在马德里签订，1967年7月14日在斯德哥尔摩修订，我国1989年7月加入）
 - 关于供商标注册用的商品和服务的国际分类的尼斯协定（1957年6月15日在尼斯签订，1977年5月13日在日内瓦修订）
 - 建立商标图形要素国际分类的维也纳协定（1973年6月12日在维也纳签订，1977年5月1日生效）
 - 商标注册条约（1973年6月12日在维也纳签订）
 - 伯尔尼保护文学艺术作品公约（1886年9月9日在伯尔尼签订，1971年7月24日在巴黎修订）
 - 世界版权公约（1952年9月6日在日内瓦签订，1971年7月24日在巴黎修订）
 - 科学发现国际登记日内瓦条约（1978年3月3日在日内瓦通过）
 - 关贸总协定《与贸易有关的知识产权协议》（1990年11月在乌拉圭制定）

知识产权的地域性特点，由于国际知识产权公约的国民待遇原则已成为知识产权的一个重要的突破性的补充，因此，知识产权的地域性特点也并不是绝对的。

3. 时间性

知识产权的时间性，是指这种权利仅在法律规定期限内受法律的保护，一旦超过法律规定的有效期限，这一权利就自行消失，即使作为知识产权客体的智力成果仍能发挥效用，但该知识产品却因进入“公有领域”而成为整个社会的共同财富，为全人类所共同拥有和使用。例如，我国《专利法》规定发明专利的保护期为20年。一项发明专利在20年后，任何人都可以使用此项发明技术，无需征得发明人的同意，也不必支付报酬。

知识产权的法律保护制度的宗旨是：追求人类智力成果在社会中发挥出最大的效益。因此，一方面鼓励权利人更多地创造出智力成果；另一方面却要求发明人尽快地向社会公开，以促进人类科技进步。从前者的利益出发，给予权利人越多的保护就越能鼓励其智力创作的积极性，从时间上看也就是保护的时间越久越有利；但从后者的利益来说，保护的时间过长，智力成果的长期个人垄断就会对社会不公平，可能妨碍技术发展、文化传播或者商品流通。因此，为了寻求这个利益的平衡，法律规定了知识产权的保护期限，这也是权利人向社会公开自己的智力成果的“对价”。

由于知识产权中的专利权、商标权、著作权等各有其特点。因此，各国法律对每种具体的知识产权都分别规定了保护期，各项权利的保护期并不相同。主要如下：

- 公民著作权的保护期为作者的有生之年及其死后 50 年；
- 专利权的保护期自申请日起分别为：发明专利为 20 年，实用新型和外观设计专利均为 10 年；
- 商标权保护期为 10 年，自核准之日起；但与其他权利不同的是，商标权有效期限届满后可以申请续展，以延长保护期；从商标权可以无限地续展来说，其期限是不受限制的，但每续展的保护期却受到了仅有 10 年的限制。

4. 公开性

公开性是专利的一般特征。专利要求申请人要将其发明公开。因为发明技术情报的公开，有助于启发新的发明思维，可使其他的人可以在此基础上创造新的发明。我国《专利法》首先的和最突出的一个特点，就是强调了对国内所做出的发明创造的推广应用，并保证了这种推广能够行得通。在国际上，保护发明的专有权是专利法的目的；而我国《专利法》第一条不仅强调了“为了保护发明创造专利权，鼓励发明创造”，而且强调了“有利于发明创造的推广应用，促进科学技术的发展，适应社会主义现代化建设的需要”。推广国内的先进技术和引进外国先进技术，同样重要。虽然专利权的独占性是不能用于生产和销售为目的，但是可以在科学实验、研

究和验证中使用专利技术，探索新的发明创造，开发新的技术产品。当然，这要按专利法规定办理。

5. 无形财产权的特征

无形财产是与动产、不动产并称的人类财产的三大形态之一。

知识产权的客体是智力成果，是一种没有形体的精神财富。智力成果不具有物质形态，不占据一定的空间，是人们看不见、摸不着的，在客观上无法被人们实际占有和控制，但权利人却能利用其权利控制他人对其智力成果的使用，并且可以被许多民事主体同时使用或反复多次使用。这是知识产权（包括专利权）最重要、最根本的特征之一。

七、医药知识产权保护的意义是什么

当今世界，科学技术日新月异，国际贸易特别是技术贸易快速发展。当技术发明创造作为商品进入市场后，保护知识产权的重要性日益显示出来。在我国改革开放、发展社会主义市场经济的进程中，尊重知识、尊重人才、保护知识产权，对于促进市场经济、科技文化的发展，对于建设社会主义精神文明和物质文明，对于进一步深化改革、扩大对外开放，以及加强国际经济技术交流合作，都具有深远的意义。新药的研发是一项高投入、高风险、费时长、效益大的复杂的系统工程，包括了新药的发现、临床前研究、临床研究、生产工艺优化、申报审批及市场开发等漫长的过程。新药开发付出的代价，使得开发者不得不考虑利润回报；如果没有相应的知识产权保护，研制开发者的积极性势必会受到致命的打击。由于药品可以得到知识产权这种垄断性的保护，所以一个新药的开发成功能为其开发者带来巨大的经济效益，正因为这样，才驱使药品的开发商乐于冒巨大的风险。巨额的利润回报是国际上大中型医药企业能投入其约占销售额 16% 甚至更高的资金去进行研究开发的原因，同时也是这些医药企业对知识产权尤其是专利权十分重视的原因。概括地说，医药知识产权保护的意义有以下几点。

① 有利于推动药品发明创造、采用新技术。这一点已被国际上药品研发与生产的实践所证实。据德国两家研究单位统计，如果不建立专利制度，德国至少 30% 左右的技术发明做不出来。又据

美国一家研究单位统计，在美国的制药工业中，如果没有专利制度，至少会有 60% 的药品研制不出来。

- ② 有利于打破封锁、推动科学技术的交流。
- ③ 有利于加强科研和生产的管理，摆脱科研与生产相脱离、科研项目重复浪费的现象。

- ④ 有利于加强国际交流和技术贸易。

因为外贸、经济合作、科技合作、技术引进、技术出口等，都不可避免地涉及知识产权问题。

正如 1994 年 6 月 16 日国务院新闻办公室发布《中国知识产权保护状况》所指出的：中国政府认为，知识产权保护制度对于促进科学技术进步、文化繁荣和经济发展具有重要意义和作用，它既是保证社会主义市场经济正常运行的重要制度，又是开展国际间科学技术、经济、文化交流与合作的基本环境和条件之一。

药品与人类健康和生命息息相关，其知识产权的保护也日益引起人们的关注，因为它对激励、保护、发展本国的医药卫生事业至关重要。在计划经济时代，由于知识产权观念淡漠，使我国仅有的几项创新成果没有得到有效保护，备尝苦果。最典型的例子就是痛失青蒿素的发明专利，每年仅此一项就有 2 亿～3 亿美元的出口损失；还有维生素 C 两步发酵法制备技术，由于无专利保护，而不得不廉价卖出……跨入世界贸易组织的门槛后，我国医药企业也必须参与全球化竞争，知识产权保护已成为市场竞争的武器之一。

为鼓励药品领域的研究开发活动和技术创新，规范新药的研制和审批，加强药品的监督管理，维护药品市场秩序，保障人体用药安全，我国先后出台了《商标法》、《专利法》、《药品管理法》、《反不正当竞争法》和《药品行政保护条例》、《中药品种保护条例》等有关的知识产权法律和行政法规。SFDA 颁布的《药品注册管理办法》也正体现了知识产权保护制度。

八、如何预防药品专利的侵权行为

“侵权”（infringement）是一个法律术语。专利的独占性和地域性、时间性等特征，决定了一切可称为“侵权”行为必须具有两

个条件：一是只有在一项专利的有效地域内及专利保护期内发生的行为，才可能构成对该专利的侵犯；二是只有未经许可的行为，才可能构成侵权。凡经过专利权人同意的一切行为，都不可能是侵权行为。我国《专利法》规定，对未经专利权人许可，实施其专利的侵权行为，专利权人或者利害关系人可以请求专利管理机关进行处理，也可以直接向人民法院起诉。

侵犯专利权一般都是与一定的有形产品联系在一起的。对于“产品专利”、“物质合成专利”、“机器专利”等，未经许可而制作它们，即构成侵权。对于“方法专利”来说，未经许可而按照该方法去生产产品，即构成侵权。然而，对判定两种方法是否相同，往往是困难的。我国《专利法》规定，在发生侵权纠纷的时候，如果发明专利是一项新产品的制造方法，制造同样产品的单位或者个人应当提供其产品制造方法的证明。

侵权行为可能发生在产品开始制造之前，也可能发生在制造过程中，还可能发生在制成之后。在制作之前发生的侵权行为也可能为共同侵权（contributory infringement 或 joint infringement），例如，向非法利用专利的人提供设备或其他条件，唆使或引诱其他人非法利用他人专利等。

我国的《药品注册管理办法》第十一条就是一条预防药品专利侵权行为的条款，规定了药品注册申请人必须对所申请的药物、使用的处方、工艺等提供专利情况及其权属状态的证明，并保证对他人已有专利权不构成侵权。

原国家药品监督管理局制发的《药品注册申请表》中第23项是对专利情况的申报。这就要求申请人必须如实填报，明确是中国专利还是外国专利，明确是药物专利还是工艺专利、其他专利、明确是已公开还是已授权，明确专利权人，明确专利到期日期，明确本申请是否得到专利权人的实施许可等。这样，在一定程度上可以预防药品专利的侵权行为。

九、如何处理药品注册申请批准后发生的专利权纠纷

我国的《药品注册管理办法》第十二条规定，药品注册申请批

准后发生专利权纠纷的，当事人应当自行协商解决，或者依照有关法律、法规的规定，通过司法机关或者专利行政機關解决。

我国加入WTO后，给医药工业带来了巨大的机遇与挑战，面临国外同行的激烈竞争，不得不在优胜劣汰的过程中求生存、求发展并逐步走向成熟。在这一过程中，开发技术含量较高的新产品以寻求新的经济增长点始终具有极其重要的意义。

我国是发展中国家，医药产业虽然发展很快，但与发达国家相比还有很大差距，特别是新药研制开发的能力和水平还比较落后，新药研究开发还是以仿制为主，即模仿型的技术创新。化学合成药多仿制专利过期产品或“Me Too”药物^❶，中药则以不同处方的组合研究为主，其他内容或形式的创新研究发展迟缓，特别是在创新药物、制药工程学、新工艺、新技术等方面差距甚大。这方面的转变，尚需较长的过程。目前，一旦在药品注册申请批准后发生专利权纠纷，《药品注册管理办法》规定，由双方当事人自行协商解决，或者依照有关法律法规的规定，通过专利行政機關或者司法机关解决。

十、其他申请人能否办理已获得中国专利的药品注册申请

我国的《药品注册管理办法》第十三条规定，已获得中国专利的药品，其他申请人在该药品专利期满前2年内可以提出注册申请。国家食品药品监督管理局按照本办法予以审查，符合规定的，在专利期满后批准生产或者进口。

这一条是在遵守WTO基本原则的大前提下，从我国的国情、药情的实际出发，实事求是地坚持符合行政审批制度改革的原则而做出的规定。《药品注册管理办法》的制定、送审过程中的事实也

❶ Me Too药物又称“模仿”药。基于药物作用于酶或受体，则结构类似的药物，尤其带有相仿药效构象的化合物，理应可与同一酶或受体作用，而产生类似的效果，因而每当一种新颖结构的药物问世，便会引起许多制药公司间的激烈竞争，将其化学结构作局部改变，探索类似作用药物。Me Too药物与原来发明的新药结构有所不同，不受专利权限制，省时省钱，已成为国际间开发新药的一条途径。例如在快速跟进H₂受体抑制剂西咪替丁之后的雷尼替丁、法莫替丁等。

证明了这一点。本办法的送审一稿曾经规定“在中国已获得专利保护或行政保护的药品，其他药品注册申请人可以在该药品专利保护期或行政保护期满前 2 年内提出注册申请，符合药品审批有关要求的，发给药品批准文号，但在该药品专利保护期或行政保护期满前，不得出厂销售。”国家知识产权局认为，在专利保护期或行政保护期满前发给其他申请人该药品的批准文号不符合 WTO 原则，可能被视为“许诺销售”行为，仍属侵权。因此，自 2002 年 12 月 1 日起施行的《药品注册管理办法》（试行）中规定了“符合规定的，在专利期满后批准生产或者进口”，也就是说，在专利保护期或行政保护期满前不发给申请人该药品的批准文号。

十一、《药品注册管理办法》对未披露试验数据如何保护

1990 年 11 月，在关税与贸易总协定（乌拉圭回合）多边贸易谈判中，达成了“与贸易有关的知识产权协议”（TRIPs），它标志着保护知识产权的新的国际标准的形成。该协议第二部分“有关知识产权的效力、范围及利用的标准”第七节“未披露过的信息的保护”第三十九条规定了要对未披露试验数据进行保护。

我国加入 WTO 时做出承诺，将对为申请使用新化学成分的药品的销售许可而按要求提交中国主管机关的未披露试验数据或者其他数据提供保护。为履行承诺，自 2002 年 9 月 15 日起施行的《中华人民共和国药品管理法实施条例》第三十五条已做了明文规定。《药品注册管理办法》第十四条进一步明确了自国家食品药品监督管理部门批准一新型化学成分药品之日起 6 年内，未经原申请人许可，其他申请人不得使用原申请人拥有的未披露数据和资料。《药品注册管理办法》还规定申请人在申报资料时必须承诺该资料是真实的。

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

纵观国际医药市场及国内医药市场，专利药和非专利药、处方药和非处方药的发展形势可归纳为以下几个特点。

- ① 由于各国政府大力提倡，在 1995 年以后的 10 年内，非专

利药可能要占到处方药的 70%~80%，因此各制药企业将扩大非专利药的生产。

在国际上一些大制药公司在其产品专利期满后，仍进行生产并对其实施某种控制。例如，史克公司在 1994 年西咪替丁（cimetidine）专利到期前，先把价格降下来，再与莱德尔公司在非专利药方面进行合作。1995 年卡托普利（captopril）专利在美国和法国期满，有约 6.5 亿美元销售额留给非专利药竞争。

② 由于各国政府、制药公司和消费者对“自我药疗”的兴趣，促进了非处方药的迅速发展。

非处方药物系指应用安全、质量稳定、疗效确切，不需医生处方在药房中即可买到的药物。它来源于一些欧美国家的民间柜台药（over the counter, OTC），故非处方药物习称 OTC 药物。购药者参考其说明书即可使用药品。非处方药制度早在 20 世纪 40 年代出现，今在许多国家实行。我国新修订的《药品管理法》第三十七条规定，国家对药品实行处方药与非处方药分类管理制度。非处方药在世界上销售值增长很快，据 1993 年统计，世界非处方药的销售额已在总药品市场中占 15%，且有继续增长的趋势。非处方药系由处方药转变而来。一种经过长期应用、公认确有疗效的处方药，若证明非医疗专业人员也能安全使用，经药品监督管理部门审批后，即可转变为非处方药。非处方药一般限制在一定的范围内应用。

在国际上，1994 年是处方药向非处方药转变的重要一年。由于大公司重组、收购与合并，建立了更大的非处方药集团，有力地推动了非处方药的发展。药品销售额排序前 10 名的公司已占全世界非处方药市场的 40%。

③ 由于专利药物保护期较短（相对开发时间而言），所以一般制药公司在重视专利新药开发的同时，愈来愈重视非处方药的生产。

在国际上，一些制药公司的非处方药、营养品的销售额在逐年增长，且增长比例超过了处方药的增长比例，一般相当于处方药销

销售额的 15%~36%。据估计全世界非处方药市场 1994~1998 年间增长率为 8%，比整个药品市场的增长率几乎要高出 2 个百分点，非处方药 1993 年销售额 389 亿美元，1998 年 571 亿美元，2000 年达 640 亿美元。

十三、如何认识我国医药专利的现状

我国在 1985 年开始实行专利制度；在 1993 年开始对药品、化学物质发明给予专利保护。医药专利保护工作随着国家总体对专利的重视及保护意识的加强，取得了显著的进步。近年来公开的我国涉及医药的发明专利申请统计资料如下：

- 1994 年医药发明专利申请数为 2281 件；
- 1995 年为 3050 件；
- 1996 年为 3183 件；
- 1997 年为 3400 件；
- 1998 年为 3221 件。1998 年公开的医药发明专利申请较 1997 年略有下降，主要为国内植物药的申请量下降所致。

① 根据专利申请人的类别分类统计，1998 年公开的 3221 件药品专利申请中，国内发明专利申请数为 1771 件（其中包括台湾地区申请的 8 件），占 55%；外国人来中国申请的发明专利为 1450 件，占 45%。

② 从药品专利的申请来看，目前国内的 10000 多件药品专利中 80% 为国外研究机构和企业提出来的。这些专利中，有两点需要特别说明，一是技术含量高，90% 以上是发明专利，如日本的 1087 件全部为发明专利，未申请过实用新型和外观设计专利；二是国外申请者 90% 以上为企业，即为职务发明成果。这也许能为我国制药企业的新药研发提供启示：在我国要创造推进新药研发的主体从科研院所向企业转向的外部环境；鼓励和引导大专院校与科研院所中的强势群体流向强势企业；并可利用我国的优势资源，积极寻找国外优势合作伙伴，共享新药研发成果。

③ 1998 年公开的药品专利中，国内非职务发明的申请仍远远多于职务发明的申请，尤其是在中医药专利和药物制剂申请方面；

在化学合成药和生化药方面，则主要以职务发明为主。在职务发明中，申请数比较多的是企业、研究所，而高校、医院较少。企业的发明专利申请主要集中在制剂和植物药及保健品方面；而在合成药和生化药这些相对技术水平较高的领域，则主要是研究所和高校申请。

④ 外国人申请我国发明专利的分类情况

外国人来我国申请的药品发明专利呈明显上升趋势：1994年为810件，1996年为1363件，1997年为1408件，1998年为1450件。申请数始终排在前三位的是美国、日本、德国，3个国家申请数占外国人申请总数的60%左右，在这3个国家中，美国又遥遥领先，占据了这3个国家申请总数的一半。1998年的1450件中，美国为501件，其余依次为日本、德国、瑞士、法国、英国、韩国、瑞典等。

我国医药专利的发展所面临的形势不容乐观，主要问题如下。

① 医药科研中自主开发创新少，仿制多，表现为专利申请虽有突破，但总数不多，发展后劲不足。

② 为数不多的医药专利申请中，国内医药的申请仅占医药专利总量的少数，而且医药专利质量不高，多为实用新型医药专利和外观设计医药专利，科技含量高的医药发明仅占申请总量的20%，且发明专利中又以方法专利为多，药品专利以剂型改变为主，创新的极少。

相当大数量的医药专利申请均是来自医药发达国家的制药公司和科研机构，并且医药专利类型以技术含量高、创新性强、影响力大的医药产品发明专利为主，占到申请总量的80%。特别是自1993年1月1日开始，我国对医药技术和产品给予国际标准的全方位保护的新专利法制度和药品行政保护实施以来，源自国外的医药专利申请量连年递增，行政保护也维持在每年20多件。这些均对国内医药行业的科研开发工作形成了封锁和限制。

③ 国内的申请量表观上为上升趋势，但主要是非职务发明申请量上升所致。体现国内医药企事业单位医药专利保护水平的职务

发明不但没有上升，反而下降，大专院校下降显著，研究院所持平，制药企业略有上升。

④ 医药发明专利、实用新型专利和外观设计专利中，外观设计和实用新型医药专利的实施率还较高，发明专利的实施率低，其中，较制药方法、工艺的发明专利实施率相比，产品发明专利实施率更低。

⑤ 我国的医药专利工作的发展不平衡。有的企业医药专利申请量达百余件（如新华制药厂专利拥有量 105 件），而有的却从未申请过。

近年来，由外国的制药公司依据已获得的我国医药专利对国内医药企业提出医药专利侵权诉讼的案例也已经出现，并且有逐步增长的势头。这对于长期以来以仿制为主的国内科研单位和企业来说将构成威胁，需要认真对待，尽快解决。

究其原因，首先是经济、技术实力不足，这是基本的制约因素；其次是技术力量分散，尚未形成集中优势力量办大事的机制；第三，对以专利为核心的医药知识产权工作重视不够，看不到专利的重要就是看不到市场、看不到竞争力和看不到利润之所在，这是医药企业的主观制约因素。总的来说，在认识方面存在以下三个误区。

误区之一：简单地认为企业专利工作就是申请专利。

企业专利工作绝不仅限于申请专利。借鉴国外经验，企业专利工作至少有以下三个方面：

- 为促进企业的技术开发，从专利角度提供技术开发的方向和建议，即在研究开发之前和随后的整个过程中，通过了解、跟踪专利情报，掌握其他公司的技术开发趋势和市场动态，以便及时修正研究目标，开发出有市场竞争力的新品；

- 发掘企业内部的发明和设想，从专利角度进行评价，帮助科技人员完善其发明，并具体分析该发明是作为技术秘密（know-how）保护，还是申请专利，申请何种专利，何时申请最好；

- 许可证贸易，包括对外合作与引进技术时，对外商的专利进

行比较、评估和法律状态的调研。

这些都是医药专利工作的意义所在。

误区之二：认为新药保护（《药品注册管理办法》颁布之前实行的制度）、中药品种保护可以代替专利。

新药保护、中药品种保护和专利，对保护发明人的利益均起到了积极的推动作用，但前者不能代替后者。不仅两者保护的法律效力不同，保护客体范围、权利性质不同，保护期限也不同。我国取消新药保护制度的原因已如前述，主要是与专利、WTO 规则有机结合起来。

误区之三：认为实行专利制度就是不能仿制，不知道合法地无偿利用专利技术。

仿制不一定是侵权，非法仿制有效专利才是侵权。外国制药公司有许多制备方法专利、制剂专利都没有到我国来申请专利，还有许多虽未申请但我国没有批准的，或虽批准授权但没有交年费维持的以及过期的专利，我国制药企业均可以无偿利用。

专利制度是目前国际上通行的一种利用法律和经济手段来鼓励发明创造活动，保护和管理发明创造成果，推动科技进步的管理制度。其实质是依据法律确认和保护发明的产权。制度的建立与完善对鼓励发明创造、繁荣科技、振兴经济、促进国际医药科技交流具有重要作用。我国的制药企业的决策者、管理者和技术人员，不仅需要通晓医药科技和市场经营，而且要熟悉法律，善于管理。要从增强法律意识入手，鼓励发明创造和申请专利，提高申请的数量和发明创新的质量，让发明者学会用法律手段保护自己的合法权益。通过完善制度，细化申请类别项目，降低申请费用，为建立专利网络创造条件。还应加大参与国际诉讼的力度，抵制发达国家在技术上的要挟，保障国内科技工作者的积极性，以维护我国的合法利益。

在 2003 年，WTO 成员国曾就发展中国家突发卫生事件、烈性传染病用药与专利的问题进行了磋商，提出解决办法。

最后，有必要对如何合法仿制外国药品进行简略讨论。

合法仿制外国药品是与我国经济发展水平、新药研制实力和技术水平相一致的。国外已上市药品都经实践证明是安全有效的，许多药品销路较好，经济效益明显，需要研究费用少，特别是我国对“新药”定义的变化，为新药研究提供了一条多快好省的途径。合法仿制国外药品可有两种情况。

第一，合法地运用专利法

- ① 对我国未批准行政保护的；
- ② 我国未受理专利的，根据专利法，专利人必须在首次申请专利后 12 个月内向我国申请同一专利，否则就失去优先权，我国不再受理这个范围内的国外药品（《专利法》第二十九条）；
- ③ 在国外专利药品的基础上改变盐基，改变光学结构也可以申报新药。

第二，开发专利期满的非专利药

在国际上开发非专利药是当前普遍采用的战略。目前世界上以研究为基础的大制药公司均有不少专利期满或即将期满的药品，有一些药品是世界销售额领先的。

十四、在国外申报新药注册有哪些规定

随着我国加入 WTO 及全球经济一体化的加快，国际间医药贸易日趋活跃。我国要成为制药工业强国，就要进入国际市场。制药企业不仅要取得药品 GMP 认证和绿色环保认证，而且要按国际注册标准、按进口国法定程序进行申请注册。形势促使制药企业要有一批懂得国际贸易的医药人才、法律人才。天津天士力集团有限公司的“复方丹参滴丸”经过大量的申报工作，已获准在美国进行新药临床试验。下面以美国食物和药物管理局（Food and Drug Administration, FDA）申报新药注册的有关规定为例，来了解国外申报新药注册的程序。

美国 FDA 规定，新药申请分为两类。一是创新药物申请 (new drug application, NDA)，包括创新化学药物及其产品；新的治疗用途，即新的适应证；新剂量的报批；新剂型的报批和新的复方制剂。二是简略新药申请 (abbreviated new drug application,

ANDA)，包括失去专卖权及专利权的处方药物和已上市的非处方药物的长效控释制剂。

(一) 创新化学药物及其制剂的申请

创新化学药物及其制剂的申请包括以下两个步骤，即由 IND 到 NDA。

1. 新药研究申请 (investigation of new drug, IND)

新药研究申请相当于我国国内的临床研究申请。进入人体试验的新药，需要向 FDA 提出 IND，并提供临床前的药理、毒理、剂量、药效、药代以及理化参数、药物制剂和初步稳定性研究等技术资料，批准后才能进行临床研究。临床研究分为四期 (I 期~IV 期)：I 期在健康人身上试验，鉴定药物的安全性；II 期在少量病人身上试验，鉴定药物的有效性和安全性；III 期在大量病人身上试验 (3500~5000 人)，进一步鉴定安全性和有效性；IV 期为新药上市后的临床研究。

2. 新药申请 (NDA)

新药申请相当于我国国内的新药生产报批。

一般在 III 期临床试验结束后申请，并提供包括全部 IND 资料、长期毒性试验资料、临床研究结果、生产及质量控制、稳定性试验资料、环境影响分析以及各种分析方法和生产过程的确证。其他作为新药报批的品种，包括新的适应证、新的剂量、新的剂型和新的复方制剂，都需要临床试验资料，新的复方制剂中如果包含创新药物，要提供单药和复方的全部技术资料。

(二) 简略新药申请 (ANDA)

这类药物不需要做临床试验，但要求提供人体生物等效性试验资料，证明药物制剂与仿制的药物具有相同的吸收程度和吸收速度。

FDA 提供人体生物等效性试验方法指导原则，规定必须用双单侧检验 (two one-side test) 的统计方法。同时，还需要提供下列资料：原料药、辅料的质量控制和原料药的杂质分析；制剂处方和生产过程；药品的质量标准和分析方法，包括分析方法的确证；

药物和产品的稳定性试验结果；以及产品的包装和标签等。

此外，对非处方药物（OTC），虽然不需申请，但生产厂家必须遵循有关的药品法律规定，如执行 GMP、每年产品备案以及遵守标签说明书有关规定等。

除上述两种类型药物外，美国还有一类称为罕见病用药物（orphan drug，有时译作为奥芬药物），是指一些销路不广，但对某些特殊病症和罕见病具有独特疗效的药物。FDA 在 1983 年制定了“Orphan Drugs Act”（罕用药物法案），鼓励和保护此类药物的开发研究。罕用药物在申报前一般应先通过新药审批，保护期为 7 年。在此期间管理部门一般不再批准另外的申报，如果生产单位不能保证临床需要量，可批准其他的申报者进行生产。

根据法律，任何人要想了解一个药品情况，如药理方面情况、适应证等，甚至 FDA 批准该药的总结——“药品批准依据总结”（SBA），都可以向 FDA 信息部门“FOI”索取，但属于商业秘密的内容除外。索取者只需支付少量复印和查询费用。“药品批准依据总结”包括新化学物质的新药，涉及有关药理、临床及化学等方面的评价总结达几百页，是一个很好的文献资料来源。

新药申请可直接寄往 FDA。另外，近年来，FDA 已接受存储在计算机软盘的新药申请。目前，新药申请需交纳新药申请费，但简略新药申请则不必交纳。

十五、如何了解有关专利期满的药品信息

这就要求制药企业和科研单位要重视专利信息的管理。对专利情报检索和专利法律状态的调研，可为科研立项、技术引进、出口产品或技术提供依据，因此，要特别重视和利用专利文献的情报价值。主要从以下三个方面来认识。

1. 专利文献是一种技术情报

专利文献的技术报道在时间上要比一般杂志早 1~3 年，因此可以及早全面了解某个领域最新技术发展信息。

2. 专利文献是一种经营情报或称商业情报

从专利文献中，可及时分析本企业开发新产品市场的优劣，寻

求对策，或及时研究改变开发方向。

3. 专利文献是一种法律情报

通过专利文献检索查询，可了解专利技术的时间效力、地域效力、权利人等法律状态。

至于专利情报的检索，可通过上网、专利文献等形式进行。也可以向有关部门咨询。

十六、如何认识涉外药品行政保护与专利的关系

我国的《药品行政保护条例》于 1992 年 12 月 12 日国务院批准发布，自 1993 年 1 月 1 日起实施。SDA 于 2000 年 10 月 24 日以第 25 号令发布修订的《药品行政保护条例实施细则》。

该条例是涉外的药品行政保护，是与药品专利保护相关的一项特别措施。它的直接起因是我国政府与美国政府 1992 年 1 月 17 日在华盛顿签署的双边条约《关于保护知识产权的谅解备忘录》。其中第 2 条规定：“中国政府同意采取行政措施保护具备下列条件的美国药品、农业化学物质产品的发明……行政保护期为自获得该产品的行政保护证书之日起 7 年零 6 个月。”

依照上述备忘录的精神，经国务院批准，原国家医药管理局制定并颁布《药品行政保护条例》及其实施细则，于 1993 年 1 月 1 日起生效。谅解备忘录的精神，适用于一切与我国有知识产权双边协议的国家，目前为止，有双边协议的国家已达 19 个，包括美国、日本、瑞典、瑞士、欧盟（12 国）、挪威等。

1. 药品行政保护的条件

药品的行政保护是一种采用行政手段对某些产品予以保护，是保护知识产权的一种特殊方式。我国在 1993 年修改后的专利法，才给药品以专利保护。因此，在此以前签订知识产权保护协议国家的药品专利，从专利法来说可不予承认，但为了在一定程度上予以保护，采用行政措施，经审查批准后给予市场独占权。具体的行政保护条件是：

① 提出行政保护申请的药品发明，依照中国专利法规定，在 1993 年 1 月 1 日以前是不给予独占权保护的；

② 提出行政保护的药品发明是在 1986 年 1 月 1 日～1993 年 1 月 1 日前在申请人所在国获得专利权的；

③ 在提出行政保护申请日期前，该药品尚未在中国市场合法销售的。

该条例规定，申请人应当报送的文件，包括申请人所在国有关主管部门颁发的专利文件副本，申请人所在国有关主管部门颁发的准许制造或销售该药品的文件副本，以及申请人与中国企业正式签订的在中国境内制造或销售该产品的合同副本。

2. 药品行政保护的审查与批准

① 条例规定，受理审查机构自收到申请文件之日起 6 个月审查结束，对符合规定的给予行政保护并公告、颁发证书。

药品行政保护期为 7 年零 6 个月，自药品行政保护证书颁发之日起计算。

② 审查的重点是对申请人提交的文件进行实质性审查。例如，专利文件是否为产品专利、专利是否有效；新药批准文件是否给予申请人的批准件；申请日期前中国市场上该产品的销售情况等。

③ 获得行政保护的药品，未经药品独占权人许可，卫生行政部门①不得批准他人制造或销售。

3. 药品行政保护的概况

药品行政保护办公室自 1993 年 1 月～1999 年 8 月接受了来自日本、美国、英国、瑞士、德国、爱尔兰、意大利、法国、荷兰、瑞典和比利时等国家的申请 100 余件，公告受理 111 件，其中授予行政保护证书的 82 件，驳回 10 件，主动撤回的 1 件，终止保护的 2 件。

4. 正确认识药品行政保护对我国医药行业的影响

① 实施药品行政保护，确实对我国医药行业的新产品开发带来一定影响。

① 此处的卫生行政部门为国务院卫生行政部门和省、自治区、直辖市卫生行政部门，为国家机构改革前的权属。

② 国家从整体利益和长远利益出发，企业朝着新产品、新技术、外向型的方向发展。迫使国内生产、经营企业提高水平，从仿制型向创新方向发展，也起到了促进作用。

③ 在执行《药品行政保护条例》过程中，主管部门严格公正执法，保护申请人合法权益，同时也要从多方面给企业以信息和法律方面的指导和帮助，对企业在新产品开发中积极加以引导，提高知识产权保护意识，提高研究开发水平。

最后，有必要说明的是，随着时间的推移，这种追溯性的弥补措施将逐渐消亡，在 1993 年之前的国外药品专利全部过期后最终退出历史舞台，而代之以统一的专利保护形式保护未来新的发明创造。

十七、什么是商业秘密保护？与专利保护有什么不同

《中华人民共和国反不正当竞争法》于 1993 年 9 月 2 日第八届全国人民代表大会常务委员会第三次会议通过，自 1993 年 12 月 1 日起施行。该法第十条把“商业秘密”定义为，“是指不为公众所知悉、能为权利人带来经济利益、具有实用性并经权利人采取保密措施的技术信息和经营信息。”因此可以通过该法保护的医药领域内的商业秘密就是符合这些条件的技术信息和经济信息，例如产品的配方、制作工艺、方法等。

商业秘密权保护没有一个具体的保护期，只要权利人采取的保密措施得当，其药品的配方及工艺制法就会在一个较长的时间段内处于保密状态，不断地创造经济效益。

由于商业秘密保护的手段和风险与专利保护不同，因而效果和适用的范围也不同。专利保护的法律效力虽强，但必须以充分公开其技术内容为代价；而商业秘密所保护的内容不必公开，似乎比专利保护的条件优越。然而，为了保证广大人民群众的用药安全，工业化生产的药品必须符合国家的药品标准才能发给药品批准文号，从而使得药品的配方和工艺难以保密。另外，如果其他人自行研究开发出了某厂家所保密生产的药品并申请了专利，则保密生产的厂家尽管可以享有先用权（priority），但也要受该药品专利权的限制，只能在其原有范围内生产，不能再扩大生产规模。

总之，药品生产企业要熟悉掌握药品知识产权法规，做好化学合成药、中药和生物制剂等领域的知识产权申请，讲究策略，合法应用，才能做好知识产权保护工作。

第五节 境外厂商委托加工的申请

新修订的《药品管理法》第十三条规定：“经国务院药品监督管理部门或者国务院药品监督管理部门授权的省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准，药品生产企业可以接受委托生产药品。”

《药品管理法实施条例》第十条规定：“依据《药品管理法》第十三条规定，接受委托生产药品的，受托方必须是持有与其受托生产的药品相适应的《药品生产质量管理规范》认证证书的药品生产企业。疫苗、血液制品和国务院药品监督管理部门规定的其他药品，不得委托生产。”

原国家药品监督管理局于 2002 年 12 月 11 日以第 37 号令发布《药品生产监督管理办法》（试行），自 2003 年 2 月 1 日起施行。《行政许可法》正式实施后，SFDA 于 2004 年 8 月 5 日以第 14 号令公布《药品生产监督管理办法》，自公布之日起施行。其中第四章药品委托生产的管理，计 15 条。

上述有关药品委托加工的条款，不仅体现了国家鼓励支持药品 GMP 认证的政策，而且也与国际通行的做法与惯例接轨。

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

药品委托加工，是指药品生产企业接受委托生产药品的一种生产方式。它是国际通行的做法，在我国刚刚起步。对受托方而言，可以充分利用企业的生产资源、生产条件，促进企业提高自身的药品生产质量管理水平；对委托方而言，在不丧失对药品品种拥有权的前提下组织药品的生产，减少了投入，缩短了企业资源回报期。

委托加工药品在法律上要符合以下几个条件：一是须经药品监督管理部门批准；二是接受委托方必须是合法的药品生产企业，且

通过药品 GMP 认证，具有与委托生产的药品品种相适应的生产范围、认证范围、生产条件；三是委托生产的药品必须是经国家食品药品监督管理局批准的药品（例如委托加工的药品必须是新药）。委托生产药品，委托方应当承担相应的法律责任。对未经批准擅自委托生产的，对委托方和受托方均依照生产假药论处。

适当开放委托加工药品具有以下几方面的意义：①有利于国际药品专利技术在我国实施；②有利于我国医药工业水平的提高；③有利于将进口药品的生产纳入监管范围；④有利于降低进口药品成本，减轻国民支出。

二、《药品注册管理办法》对境外厂商委托加工有什么规定

新修订的《药品注册管理办法》没有规定。而试行的《药品注册管理办法》第十五条规定：“接受境外制药厂商的委托，在我国进行加工药品，但不在境内销售使用的，由进行加工的境内药品生产企业向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理局提出申请。符合规定的，省、自治区、直辖市药品监督管理局予以批准，并报国家药品监督管理局备案，但不发给药品批准文号。”《药品生产监督管理办法》也有类似的规定。

三、药品委托生产的申请和审批程序是怎样的

药品委托生产的申请和审批程序，《药品生产监督管理办法》有关规定如下：

（一）委托方向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理局提交药品委托生产申请和完整资料。

（二）省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门负责组织对受托方进行考核。考核内容应包括其生产技术人员，厂房、设施、设备等生产条件和能力，以及质检机构、检测设备等质量保证体系。

（三）省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应在收到企业药品委托生产申请和完整资料后 20 个工作日内进行考核，并作出决定。

（四）注射剂、生物制品（不含疫苗制品、血液制品）和跨省、

自治区、直辖市委托生产申请，由国家食品药品监督管理局负责受理和审批。

(五) 国家食品药品监督管理局应在收到申报资料之日起 20 个工作日内做出审批决定。符合规定的，向委托双方发放《药品委托生产批件》。

四、药品委托生产申报资料项目有哪些

《药品生产监督管理办法》第三十四条规定：“药品委托生产申报材料项目：

(一) 委托方和受托方的《药品生产许可证》、营业执照复印件；

(二) 受托方《药品生产质量管理规范》认证证书复印件；

(三) 委托方对受托方生产和质量保证条件的考核情况；

(四) 委托方拟委托生产药品的批准证明文件复印件并附质量标准、生产工艺、包装、标签和使用说明书实样；

(五) 委托生产药品拟采用的包装、标签和使用说明书式样及色标；

(六) 委托生产合同；

(七) 受托方所在地省级药品检验所的连续三批产品检验报告书。委托生产生物制品的，其三批样品由受托方所在地省级药品检验所抽取、封存，由中国药品生物制品检定所负责检验并出具检验报告书。”

(八) 受托方所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门组织对企业技术人员，厂房、设施、设备等生产条件和能力，以及质检机构、检测设备等质量保证体系考核的意见。

药品委托生产延期申请所需要的申请材料项目：

(一) 委托方和受托方的《药品生产许可证》、营业执照复印件；

(二) 受托方《药品生产质量管理规范》认证证书复印件；

(三) 前次批准的《药品委托生产批件》复印件；

(四) 前次委托生产期间，生产、质量情况的总结；

(五) 与前次《药品委托生产批件》发生变化的证明文件。

五、血液制品、疫苗制品等可以委托生产吗

《药品生产监督管理办法》第二十八条规定，血液制品、疫苗制品以及国家药品监督管理部门规定的其他药品不得委托生产。

六、什么是国际通行的 OEM 方式为国外做委托加工

OEM 为 original equipment manufacturing（直译为“原创设备加工”）的缩写。意为国外的原创，国内的设备加工。在国际间通行的这种委托加工方式，往往用在家电、软件、服装等行业。这里，以我国台湾大同股份有限公司拓展美国市场为例来了解 OEM 方式。

20世纪60年代，中国台湾地区的家电市场正处在形成阶段，需求并不旺，同时国际上许多家电厂商利用台湾的劳动力成本优势，纷纷下单给台湾家电生产企业，为海外厂商生产 OEM 产品。大同集团一方面承接海外 OEM 订单，另一方面积极开拓台湾本地市场，借鉴连锁经营方式，建立了300多家特约经销店，形成了自己的产品销售网络；通过研发新产品，逐步形成了品种类别齐全；通过引进外资、技术，开展国际技术合作以及产品出口、对外直接投资等方式，该公司逐步发展成为台湾地区最大的家电生产商，并逐步打进了美国、日本、欧洲、东南亚等市场。

在国际上成功地为国外厂商加工软件、药品的以印度最为突出。通过 OEM 方式，印度的软件开发、药品生产，都取得很大的成绩；值得我国的制药企业从中学习其经验，结合本企业的实际，走出自己的企业成功之路。

第六节 药品注册分类及申报资料要求

药品注册必须分类。这是因为注册药品不同类别申报和审评的内容不同，要求也不同，所以必须首先分清要申报注册的药品具体属于哪一类，申报与审评工作才能符合要求进行。

已废止的《新药审批办法》曾经将中药、化学药品分为五类，《新生物制品审批办法》也曾经将新生物制品分为五类。

自 2002 年 12 月 1 日起施行的《药品注册管理办法》（试行）以及自 2005 年 5 月 1 日起施行的《药品注册管理办法》对药品注册分类有了变化，因而申报资料项目也相应有不同要求。申报资料项目又分为综述资料、药学研究资料、药理毒理研究资料和临床研究资料四大块。不同类别的注册药品，其申报资料项目也是不同的，因此，注册药品的准确“定位”十分重要。这就要求制药企业等有关单位及其办理药品注册申请事务的人员熟悉掌握药品注册管理法律、法规和技术要求，以严肃认真的科学态度进行申报，保证申报资料的完整性、规范性和真实性。

一、中药、天然药物注册分类是怎样的？并加以说明

《药品注册管理办法》附件 1 “中药、天然药物注册分类及申报资料要求”对中药、天然药物注册分类为 9 类，并加以说明。

本附件中的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。

本附件中的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。

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。

(1) “天然的”应是未经过化学修饰的，如何理解未经过化学修饰？

SFDA 注册司负责人认为，除酸或碱成盐的变化外，其他的化学变化都应该理解为化学修饰 (chemical modification)。也有人认为，未改变化合物母核结构，只是物理化学性质有所改变，如溶解度、熔点或稳定性等的简单化学反应产物，是属未经过化学修饰。对从中药中提取的有效成分来说，更强调其有效成分的作用与原中药的作用有相关性，对这样的有效成分其化学修饰的范围可以扩大。

(2) 从天然药物中提取的未经化学修饰的单一成分可否按化学药品申报？

是可以的。从申报资料要求看，这类药品与中药和化学药品要求是没有差异的。但是从中药材中提取的有效成分，其作用与原中药材的作用有相关性，按中药申报更合理。

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。

(1) 新发现的药材不外乎来源于植物、动物、矿物等药用物质，如何理解“来源于植物、动物、矿物等药用物质”制成的制剂？

这里“来源于”三个字表示直接来源。注册，有的专家提出去掉“来源于”三个字，但是考虑到大部分药材是植物或动物的某一部位，决定还是加上“来源于”三个字，与“从中药、天然药物中提取……”不同，其表示一种间接来源。

(2) 为什么这类“药用物质”不马上发批准文号呢？

根据《药品管理法》第三十一条对中药材发放批准文号的要求是：必须先进入《实施批准文号管理的中药材、中药饮片目录》后，才能发放批准文号，所以此类“药用物质”发放批准文号必须按法律规定的程序发放批准文号。

3. 新的中药材代用品。

新的中药材代用品是指替代国家药品标准中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。

在这里，有两个问题需要弄明白。一是中药材的代用品可以直接发放批准文号吗？回答是中药材的代用品仍是中药材，其必须按法律规定的程序发放批准文号。二是未被法定标准收载的代用品在申报时带制剂是否可以？回答是可以的，但必须进行该制剂相关的、独立的药理和临床研究。

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。其有效部位含量占提取物的 50%以上。

(1) 为什么有效部位给标准但不发批准文号呢？

有效部位是制剂过程中的中间体，它不具备化学药品原料药的特点，又不具有中药材的特点，即不能在中医药理论指导下进行配伍使用。它只是这个特定制剂过程的产物。发给标准的目的是，当这个制剂今后有多个厂家生产时，能统一原料标准，像现在存在的甘草浸膏等标准。

(2) 有效部位要做含量测定吗？

有效部位有标准，就应按标准做含量测定。在制定有效部位标准时，应根据有效部位的理化性质，研究该有效部位的含量测定方法，选择重复性好的方法，并应作方法学考察试验。有效部位无含量测定方法选择时，指纹图谱及定性鉴别也是必要的。中药指纹图谱不仅有定性意义，也有定量意义。

6. 未在国内上市销售的由中药、天然药物制成的复方制剂。

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。

(1) 什么是传统中药复方制剂？

传统中药复方制剂是指在中医药理论指导下组方（其功能主治用传统中医术语表述），以传统工艺制成的制剂，处方中药材必须具有法定标准。不强调处方来源，即无论是经典、古典方还是组方，强调只要是在中医药理论指导下组方，并且其功能主治用传统中医术语表述，以传统工艺制成。但是对主治病证即功能主治是有要求的，其主治病证必须是在国家中成药标准中没有收载的；若国家中成药标准已经收载了该病证的中成药，则应进行相应的对比

研究。

(2) 怎样理解传统工艺？

传统工艺，就是保持传统的治疗疾病的物质基础不变。

(3) 什么是现代中药复方制剂？

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。也即是指在中医药理论指导下组方，其功能主治用现代医学术语表述或采用非传统工艺制成的制剂，包括在中医药理论指导下使用非传统药材（天然药物、有效成分或化学药品）组方制成的制剂。

(4) 现代中药复方制剂可以使用的非传统药材包括哪些部分呢？

非传统药材可以是：①一种天然药物应是已有法定标准；未有法定标准的应当参照注册分类中第2项的要求，提供临床前的相应申报资料；②单一成分的化学药品或从中药、天然药物中提取的有效成分，必须有国家标准；③多个非传统药材组合，必须是国家药品标准中收载的复方，若不是国家药品标准收载的复方，则按天然药物复方制剂处理。

(5) 什么是天然药物复方制剂？

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。

(6) 中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂包括哪些？

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) 已有国家标准的有效部位是否可以作为非传统药材呢？

是可以的。但是不会有人去这样做的，因为现代中药复方制剂工艺过程没有限定提取方法。

(8) 以化学药品为主的化学药品与中药复方如何申报？

首先，药品注册管理工作不强调以谁（指药物）为主，而强调是否在中医药理论指导下组方，若不在中医药理论指导下组方，则

按天然药物复方制剂管理。

(9) 天然药物复方制剂的拆方试验称为相互影响试验，现代中药复方制剂中的中药加非传统药材的复方制剂的拆方试验称为相互作用的研究，它们的具体差别到底有多大？

含非传统药材的现代中药复方制剂在进行药理、毒理、临床方面的相互作用研究时，只进行整体性增效、减毒或互补作用研究，即：既把现代中药复方制剂部分看成一个整体，又把非传统药材部分看成一个整体，进行分析研究，这称为相互作用的研究。相互影响的研究则需全拆方性研究，即进行药味之间的相互影响试验。

7. 改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂。

这类制剂包括：①不同给药途径之间相互改变的制剂；②局部给药改为全身给药的制剂。

这里，有两个问题。一是改变给药途径时往往要改变剂型，可否同时申报？回答是可以的，但是必须同时申报改变剂型的有关申报资料。二是改变给药途径可否同时增加适应证？回答也是可以的，但是必须进行有关药理和临床试验。

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。

(1) 在改变剂型时可否同时申请增加适应证？

一般不可以，但是申请人又是原剂型生产者时，可一同申报原剂型和改剂型制剂。

(2) 改变剂型时用量可否改变？

一般不可以改变，但是在工艺有质的改变时，经等效性研究后，在疗效保持不变的情况下，改变用量是可以的。

(3) 中药保护品种非生产企业可否改变其剂型？

这是可以的。因为保护品种只是本剂型品种，不包括其他剂型。

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制剂的注册申请。

(1) 已有国家标准的中药注射剂是否可以申请仿制？

根据有关规定，已有国家标准的中药注射剂可以仿制。从2002年12月1日起，停止执行原国家药品监督管理局《关于加强中药注册管理有关事宜的通知》（国药管注〔2000〕157号）中有关对中药注射剂暂停仿制的规定。但是申请已有国家标准的中药注射剂应当进行临床试验，病例数不少于100对，同时还必须进行指纹图谱检测标准的研究。中药注射剂指纹图谱技术要求的出现，对中药注射剂的质量要求也就提高了。

（2）申请已有国家标准品种时是否可以同时申请增加规格？

回答是可以的。但是必须同时按增加规格申报有关资料。

上述中药、天然药物注册分类共9类，各类在综述资料、药学研究资料、药理毒理研究资料和临床研究资料计33项申报资料项目上，各不相同，必须按申报资料要求办理。

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

（一）综述资料

1. 药品名称。

药品名称包括中文名、汉语拼音名及命名依据。

2. 证明性文件。

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、用途等专利情况及其权属状态情况说明，以及对他人的已有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^①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；

^① 中药、天然药物中不存在特殊管理的放射性药品。

(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，还当提供：

(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. 对主要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，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。

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. 提供植物、矿物标本，植物标本应包括花、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的有关资料。

16. 样品及检验报告书。

样品的检验报告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。

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。

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。

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、保胎药以及致突变试验阳性或有细胞毒作用等新药），应根据具体情况提供相应的生殖毒性研究资料。

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。

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。

最后，有两点要说明的。

由于新药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。如果申请减免试验，应当充分说明理由。

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。

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

《药品注册管理办法》附件1列出了中药、天然药物申报资料项目表（见表2-2），其说明十分明确地阐述了如何按这个“申报

资料项目表”的要求报送资料。

表 2-2 中药、天然药物申报资料项目表

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				7	8
							6.1	6.2	6.3	6.4		
综述资料	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
药学研究资料	7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	9	-	+	▲	-	▲	-	▲	▲	▲	-	-
	10	-	+	▲	+	▲	-	▲	▲	▲	-	-
	11	-	+	▲	-	▲	-	▲	▲	▲	-	-
	12	+	+	▲	+	+	+	+	+	+	+	+
	13	+	+	±	±	±	-	-	-	-	-	-
	14	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	-
	15	+	+	▲	+	+	+	+	+	+	+	+
	16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	17	+	+	▲	+	+	+	+	+	+	+	+
	18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
药理毒理研究资料	19	+	+	*	+	+	*	+	+	+	+	*
	20	+	+	*	+	+	-	+	+	+	+	*
	21	+	+	*	+	+	-	-	+	-	-	-
	22	+	+	*	+	+	*	+	+	+	+	*
	23	+	+	*	+	+	*	+	+	+	+	*

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
药理毒理研究资料	24	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	25	+	+	▲	+	*	—	*	*	*	*	—	—
	26	+	+	*	*	*	*	*	*	*	*	—	—
	27	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	—	—
	28	+	—	*	—	—	—	—	—	—	—	—	—
临床研究资料	29	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*	*
	31	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*	*
	32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*	*
	33	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*	*

注：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具体要求。

申报资料的具体要求

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。

- 申请新药临床试验，一般应报送资料项目1~4、7~31。
- 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。
- 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。
- 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. 由于新药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”的新的中药材代用品，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，并应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具有法定标准，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需具有法定标准，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及文献资料及中药、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（缓释、控制制剂及注射剂除外）。

缓释、控制制剂临床前研究应当包括缓释、控制制剂与其普通制剂在药学、生物学、人体药代动力学及临床的对比研究试验资料，以说明此类制剂特殊释放的特点。

12. 对于“注册分类9”已有国家标准的中药、天然药物，必要时应当提高质量标准，提高后的质量标准按试行标准管理。

13. 关于临床试验

① 临床试验的病例数应当符合统计学要求和最低病例数要求。

② 临床试验的最低病例数（试验组）要求为Ⅰ期为20~30例，Ⅱ期为100例，Ⅲ期为300例，Ⅳ期为2000例。

③ 生物利用度试验一般为18~24例。

④ 避孕药Ⅰ期临床试验应当按照本办法的规定进行；Ⅱ期临床试验应当完全至少100对6个月经周期的随机对照试验；Ⅲ期临床试验应当完全至少1000例12个月经周期的开放试验；Ⅳ期临床试验应当充分考虑该类药品的可变因素，完成足够样本量的研究工作。

⑤ 新的中药材代用品的功能替代应当从国家药品标准中选取能够充分反映被代用药材功效特征的中药制剂作为对照药进行比较研究，每个功能或主治病证需经过两种以上中药制剂进行验证，每种制剂临床验证的病例数不少于100对。

⑥ 申请已有国家标准的注射剂和国家食品药品监督管理局规定的其他已有国家标准的中药、天然药物制剂注册，应当进行临床试验，病例数不少于100对。

⑦ 进口中药、天然药物制剂按注册分类中的相应要求提供申报资料。并应提供在国内进行的人体药代动力学研究资料和临床试验资料，病例数不少于100对。多个主治病证或适应证的，每个主要适应证的病例数不少于60对。

⑧ 改变剂型时，如果生产工艺有质的改变，应当根据药品的特点，设计不同目的的临床试验，一般临床试验的病例数不少于100对。

四、化学药品注册分类是怎样的

《药品注册管理办法》附件2“化学药品注册分类及申报资料要求”对化学药品注册分为6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国外批准的新适应证。

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。

上述注册分类1~5的品种为新药，注册分类6的品种为已有国家标准的药品。

五、化学药品注册分类的申报资料项目有哪些？并加以说明

(一) 综述资料

1. 药品名称。

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。

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、医疗用毒性药品、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；

(5) 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；

(6) 其他证明文件。

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. 对主要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样稿、说明书各项内容的起草说明，相关最新文献或原发明厂商最新版的正式说明书原文及中文译文。

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。

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。

8. 原料药生产工艺的研究资料及文献资料；制剂处方和工艺的研究资料及文献资料。

包括工艺流程和化学反应式、起始原料和有机溶剂、反应条件（温度、压力、时间、催化剂等）和操作步骤、精制方法及主要理化常数，并注明投料量和收得率以及工艺过程中可能产生或夹杂的杂质或其他中间产物。

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。

包括理化性质、纯度检查、溶出度、含量测定及方法学验证等。

11. 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》现行版的格式，并使用其术语和计量单位。所用试药、试液、缓冲液、滴定液等，应当采用现行版《中华人民共和国药典》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。

12. 样品的检验报告书。

指申报样品的自检报告。临床研究前报送资料时提供至少1批样品的自检报告，完成临床研究后报送资料时提供连续3批样品的自检报告。

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。

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。

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。

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。

17. 主要药效学试验资料及文献资料。
18. 一般药理研究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研究和文献资料。
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。
23. 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。
- 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。

29. 临床试验计划及研究方案。
 30. 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研究资料的摘要汇编，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研究方案。研究者手册应当简明、客观。

31. 知情同意书样稿、伦理委员会批准件。
32. 临床试验报告。

六、对化学药品如何按“申报资料项目表”的要求报送资料
《药品注册管理办法》附件2列出化学药品申报资料项目表(见表2-3)，其说明十分明确地阐述了如何按这个“申报资料项目表”的要求报送资料。

表 2-3 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	+	+	+	+	+	+
药学研究资料	7	+	+	+	+	+	+
	8	+	* 5	+	+	* 5	* 5
	9	+	+	+	+	+	+
	10	+	+	+	+	+	+
	11	+	+	+	+	+	+
	12	+	+	+	+	+	+
	13	+	+	+	+	+	+
	14	+	+	+	+	+	+
	15	+	+	+	+	+	+
	16	+	+	+	+	+	+
药理毒理研究资料	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	—

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
临床试验资料	28	+	+	+	+	+	+
	29	+	+	+	+	+	△
	30	+	+	+	+	+	△
	31	+	+	+	+	+	△
	32	+	+	+	+	+	△

- 注：1. “+”指必须报送的资料。
 2. “±”指可以用文献综述代替试验资料。
 3. “—”指可以无需提供的资料。
 4. “*”按照说明的要求报送的资料，如*8，指见说明之第8条。
 5. “△”按照本附件“五、临床试验要求”中第4条执行。
 6. 文献资料为所申请药物的各项药理毒理（包括药效学、作用机制、一般药理学、毒理学、药代动力学等）研究的文献资料和/或其文献综述资料。

说明：

1. 注册分类1~5的品种为新药，注册分类6的品种为已有国家标准的药品。对监测期内的新药，如生产工艺确有重大改进，经国家食品药品监督管理局批准后，仍可按照该新药原注册分类申报。
2. 申请注册新药，按照《申报资料项目表》的要求报送资料项目1~30（资料项目6除外）；临床试验完成后报送的资料项目包括重新整理的综述资料1~6、资料项目12和14、临床试验资料28~32以及重新整理的与变更相关的资料和补充的资料，并按申报资料项目顺序排列。

对于注册分类1的品种，临床试验完成后应根据临床期间进行的各项研究的结果，重新整理报送资料项目1~30的全部资料。

同时申请注册属于注册分类3的原料药和属于注册分类6的制剂的，其原料药的注册申请应当符合申报生产的要求。

3. 申请注册已有国家标准的药品，按照《申报资料项目表》的要求报送资料项目1~16和28~30。需进行临床试验的，在临

床试验完成后报送资料项目 28~32 以及其他变更和补充的资料，并按申报资料项目顺序排列。

4. 申请注册已有国家标准的药品，应根据品种的工艺、处方进行全面的质量研究，按国家标准与已上市产品进行质量对比研究。无法按照国家标准与已上市产品进行质量对比研究的，应按照新药的要求进行质量研究，必要时对国家药品标准项目进行增订和/或修证。

5. 单独申请注册药物制剂，必须提供原料药的合法来源证明文件，一式 2 份，分别放入资料项目 2 的资料（证明性文件）和资料项目 13 号的资料（原料药、辅料的来源及质量标准、检验报告书）中。使用国产原料药的申请人，应当提供该原料药的药品批准证明文件、检验报告书、药品标准、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、与该原料药生产企业签订的供货协议、销售发票等的复印件。使用进口原料药的，应当提供与该原料药生产企业或国内合法的销售代理商签订的供货协议、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》、口岸药品检验所检验报告书、药品标准复印件等。药品注册过程中，研制制剂所用的进口原料药未取得《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的，必须经国家食品药品监督管理局批准。

6. 同一活性成分制成的小水针、粉针剂、大输液之间互相改变的药品注册申请，应当由具备相应剂型生产范围的药品生产企业申报。

7. 对用于育龄人群的药物，应当根据其适应证和作用特点等因素报送相应的生殖毒性研究资料。

8. 对于临床预期连续用药 6 个月以上（含 6 个月）或治疗慢性复发性疾病而需经常间歇使用的药物，均应提供致癌性试验或文献资料；对于下列情况的药物，需根据其适应证和作用特点等因素报送致癌试验或文献资料：

- (1) 新药或其代谢产物的结构与已知致癌物质的结构相似的；
- (2) 在长期毒性试验中发现有细胞毒作用或者对某些脏器、组

织细胞生长有异常促进作用的；

(3) 致突变试验结果为阳性的。

9. 作用于中枢神经系统的新药，如镇痛药、抑制药、兴奋药以及人体对其化学结构具有依赖性倾向的新药，应当报送药物依赖性试验资料。

10. 属注册分类 1 的新药，一般应在重复给药毒性试验过程中进行毒代动力学研究。

11. 属注册分类 1 中“用拆分或合成等方法制得的已知药物中的光学异构体及其制剂”，应当报送消旋体与单一异构体比较的药效学、药代动力学和毒理学（一般为急性毒性）等反映其立题合理性的研究资料或者相关文献资料。在其消旋体安全范围较小、已有相关资料可能提示单一异构体的非预期毒性（与药理作用无关）明显增加时，还应当根据其临床疗程和剂量、适应证以及用药人群等因素综合考虑，提供与消旋体比较的单一异构体的重复给药毒性（一般为 3 个月以内）或者其他毒理研究资料（如生殖毒性）。

12. 属注册分类 1 中“由已上市销售的多组分药物制备为较少组分的药物”，如其组分中不含有本说明 8 所述物质，可以免报资料项目 23~25。

13. 属注册分类 1 中“新的复方制剂”，应当报送资料项目 22。

14. 属注册分类 1 中“新的复方制剂”，一般应提供与单药比较的重复给药毒性试验资料，如重复给药毒性试验显示其毒性不增加，毒性靶器官也未改变，可不提供资料项目 27。

15. 属注册分类 1 中“新的复方制剂”，如其动物药代动力学研究结果显示无重大改变的，可免报资料项目 23~25。

16. 属注册分类 2 的新药，其药理毒理研究所采用的给药途径应当与临床拟用途径一致。一般情况下应当提供与原途径比较的药代动力学试验和或相关的毒理研究资料（如重复给药毒性试验或者局部毒性试验）。

17. 属注册分类 3 中“改变给药途径，已在境外上市销售的制剂”，应当重视制剂中的辅料对药物吸收或者局部毒性的影响，必

要时提供其药代动力学试验或者相关毒理研究资料。

18. 属注册分类 4 的新药，应当提供与已上市销售药物比较的药代动力学、主要药效学、一般药理学和急性毒性试验资料，以反映改变前后的差异，必要时还应当提供重复给药毒性和其他药理毒理研究资料。如果改变已上市销售盐类药物的酸根、碱基（或者金属元素）而制成的药物已在国外上市销售，则按注册分类 3 的申报资料要求办理。

19. 局部用药除按所属注册分类及项目报送相应资料外，应当报送资料项目 21，必要时应当进行局部吸收试验。

20. 对于存在明显安全性担忧（如安全性范围比较小、给药剂量明显增加）的缓、控释制剂，一般应当提供与已上市缓控释制剂或常释制剂比较的单次给药的动物药代动力学研究资料。

七、化学药品注册分类的临床试验要求有哪些

《药品注册管理办法》附件 2 规定了化学药品注册分类的临床试验要求。

1. 属注册分类 1 和 2 的新药，应当进行临床试验。

(1) 临床试验的病例数应当符合统计学要求和最低病例数要求；

(2) 临床试验的最低病例数（试验组）要求：Ⅰ期为 20 至 30 例，Ⅱ期为 100 例，Ⅲ期为 300 例，Ⅳ期为 2000 例；

(3) 避孕药的Ⅰ期临床试验应当按照本办法（即《药品注册管理办法》）的规定进行；Ⅱ期临床试验应当完成至少 100 对 6 个月经周期的随机对照试验；Ⅲ期临床试验完成至少 1000 例 12 个月经周期的开放试验；Ⅳ期临床试验应当充分考虑该类药品的可变因素，完成足够样本量的研究工作。

2. 属注册分类 3 和 4 的新药，应当进行人体药代动力学研究和至少 100 对随机对照临床试验。多个适应证的，每个主要适应证的病例数不少于 60 对。避孕药应当进行人体药代动力学研究和至少 500 例 12 个月经周期的开放试验。

属于下列二种情况的，可以免予进行人体药代动力学研究：

- (1) 局部用药，且仅发挥局部治疗作用的制剂；
- (2) 不吸收的口服制剂。

3. 属注册分类 5 的新药，临床试验按照下列原则进行：

(1) 口服固体制剂应当进行生物等效性试验，一般为 18～24 例；

(2) 难以进行生物等效性试验的口服固体制剂及其他非口服固体制剂，应当进行临床试验，临床试验的病例数至少为 100 对；

(3) 缓释、控释制剂应当进行单次和多次给药的人体药代动力学的对比研究和必要的治疗学相关的临床试验，临床试验的病例数至少为 100 对；

(4) 同一活性成分制成的小水针、粉针剂、大输液之间互相改变的药品注册申请，给药途径和方法、剂量等与原剂型药物一致的，可以免予进行临床试验。

4. 对于注册分类 6 中的口服固体制剂，应当进行生物等效性试验，一般为 18 至 24 例。需要用工艺和标准控制药品质量的，应当进行临床试验，临床试验的病例数至少 100 对。

5. 同时申请化学原料药及其制成的小水针、粉针剂、大输液的新药注册，制剂属完全相同申请人的，可以仅进行其中一个制剂的临床试验，其余制剂，只要符合该类申请免临床试验的技术要求，可以免予进行临床试验。制剂属不同申请人的，则应当分别进行临床试验。

6. 减免临床试验的申请，应当在申请药品注册时一并提出，并详细列出减免临床试验的理由及相关资料。对于已批准进行临床试验的，除《办法》规定可以减免临床试验的情况外，一般不再批准减免试验。如完全临床试验确有困难的，申请人应当提出申请，详细说明减免临床试验的依据和方案，从临床统计学、试验入组病人情况等各个方面论证其合理性。

7. 临床试验对照药品应当是已在国内上市销售的药品。对必须要从国外购进的药品，需经国家食品药品监督管理局批准，并经口岸药品检验所检验合格方可用于临床试验。临床试验阳性对照药

品的选择一般应按照以下顺序进行：

- (1) 原开发企业的品种；
- (2) 具有明确临床试验数据的同品种；
- (3) 活性成分和给药途径相同，但剂型不同的品种；
- (4) 作用机制相似，适应证相同的其他品种。

八、进口化学药品申报资料和要求有哪些

《药品注册管理办法》附件 2 之六，规定了“进口化学药品申报资料和要求”。

(一) 申报资料项目要求

1. 申报资料按照化学药品《申报资料项目》要求报送。申请未在国内外获准上市销售的药品，按照注册分类 1 的规定报送资料；其他品种按照注册分类 3 的规定报送资料。

属于注册分类 1 的药物，应当至少是已在国外进入Ⅱ期临床试验的药物。

2. 资料项目 5 药品说明书、起草说明及相关参考文献，尚需提供生产国家或者地区药品管理机构核准的原文说明书，在生产国家或者地区上市使用的说明书实样，并附中文译本。资料项目 6 尚需提供该药品在生产国家或者地区上市使用的包装、标签实样。

3. 资料项目 28 应当报送该药品在生产国家或者地区为申请上市销售而进行的全部临床试验的资料。

4. 全部申报资料应当使用中文并附原文，其他文种的资料可附后作为参考。中文译文应当与原文内容一致。

5. 药品标准的中文本，必须符合中国国家药品标准的格式。

(二) 资料项目 2 证明性文件的要求和说明

1. 资料项目 2 证明性文件包括以下资料

(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、公证文书及其中文译本。

属于注册分类 I 的药物，证明文件可于完成在中国进行的临床试验后，与临床试验报告一并报送；但在申报临床试验时，必须提

供药品生产国家或地区药品管理机构出具的该药物的生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。

(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申报的，应当提供委托文书、公证文书及其中文译本，以及中国代理机构的营业执照复印件。

(3) 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。

2. 说明

(1) 申请人提供的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应当符合世界卫生组织推荐的统一格式。其他格式的文件，必须经所在国公证机关公证及驻所在国中国使领馆认证。

(2) 在一地完成制剂生产由另一地完成包装的，应当提供制剂厂和包装厂所在国家或地区药品管理机构出具的该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。

(3) 未在生产国家或者地区获准上市销售的，可以提供持证商总部所在国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。提供持证商总部所在国或者地区以外的其他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的，经国家食品药品监督管理局认可：

(4) 原料药可提供生产国家或者地区药品管理机构出具的该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件及允许该原料药上市销售或允许其制剂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。也可提供该原料药主控系统文件(DMF, drug master file)的资料和文件或者该原料药的欧洲药典适用性证明文件(CEP, certificate of suitability to the monographs of the European pharmacopeia)。

(5) 申请国际中心临床试验的，必须提供药品生产国家或地区

药品管理机构出具的该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。

(6) 对于生产国家或地区按食品管理的原料药或者制剂应提供该国家或地区药品管理机构出具的该生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件或有关机构出具的该生产企业符合 ISO 9000 质量管理体系的证明文件，和该国家或者地区有关管理机构允许该品种上市销售的证明文件。

(三) 在中国进行临床试验的要求

1. 申请未在国内外获准上市销售的药物，应当按照注册分类 1 的规定进行临床试验。

2. 申请已在国外上市销售但尚未在中国境内上市销售的药品，应当按照注册分类 3 的规定进行临床试验。

3. 申请与国内已上市销售药品的剂型不同，但给药途径相同的药品，如果其资料项目 28 符合要求，可以按照注册分类 5 的规定进行临床试验；不符合要求的，应当按照注册分类 3 的规定进行临床试验。

4. 申请已有国家药品标准的原料药或者制剂，如果其资料项目 28 符合要求，可以按照注册分类 6 的规定进行临床试验；不符合要求的，应当按照注册分类 3 的规定进行临床试验。

5. 单独申请进口尚无中国国家药品标准的原料药，应当使用其制剂进行临床试验。

九、放射性药品申报资料和要求有哪些

《药品注册管理办法》附件 2 之七，对放射性药品申报资料和要求做出了规定。

(一) 申报资料项目要求

1. 申请放射性药品，应当按照放射化学品、药盒及制剂，参照化学药品相应类别及《申报资料项目》要求报送，其中资料项目 22、26 可以免报。

2. 申请诊断用放射性药品，可免报资料项目 23、24、25。

3. 申请放射化学品、药盒，可免报资料项目 17、18。申报药

盒时还应报送制剂项下要求的资料。

(二) 申报资料项目说明

1. 资料项目 8 按下列要求报送

(1) 放射化学品：应提供所用核素生产方式的选定、照射条件、核反应式、辐照后靶材料的化学处理工艺（附化学反应式及工艺流程图）、详细操作步骤、可能产生的放射性核杂质、精制（纯化）方法，所用化学试剂（特别是靶材料）的规格标准及分析测试数据，国内外有关文献资料；

(2) 药盒：应提供药盒处方选定的依据及制备工艺路线、反应条件、操作步骤，药盒中各组分原料的质量标准。若某一组分为自行制备，应提供详细的合成路线选定的依据、合成工艺流程、化学反应式、反应条件、操作步骤、投料量、收得率及可能产生或夹杂的杂质，各步中间体质控方法，最终产品精制（纯化）的方法，原料的质量标准，国内外有关文献资料。

(3) 制剂：应提供制剂的处方选定的依据、制备工艺、反应条件、操作步骤、精制或纯化的方法，原料的质量标准及分析测试数据，国内外有关文献资料。

2. 资料项目 9 按下列要求报送：

(1) 放射化学品：应当提供其结构确证的试验资料（图谱、数据及综合解析等）以及国内外文献资料。若含有国家标准尚未收载的放射性核素，还应提供该核素的衰变纲图，确证其核性质的试验数据（或图谱）以及与国内外公认的该核素的核性质进行比较的试验资料及文献资料。

(2) 药盒：应提供药盒的详细组分及其用量，并说明各组分在药盒中的作用。自行制备的组分，应当提供其结构确证的试验资料（图谱、数据及综合解析等）以及国内外文献资料。

(3) 制剂：应当提供确证其结构的试验数据。如确有困难，应说明理由，并进行合理推断可能存在的结构或引用文献依据。

3. 资料项目 10 按下列要求报送：

(1) 放射化学品：应当根据样品的特性和具体情况确定理化常

数研究项目，纯度检查内容，含量测定方法以及方法确定的依据等。如：放射性核纯度及主要核杂质的含量、放射性活度、化学纯度等。并提供详细测定方法和测定数据。

(2) 药盒：应提供性状、鉴别、溶液的澄清度、pH 值等分析测试方法、原理及数据，主要组分含量测定方法的选定及试验研究数据，无菌、细菌内毒素检查方法及限度的研究资料。

(3) 制剂：应当提供理化性质、性状、鉴别及原理、pH 值、放射性核纯度（包括主要核杂质）、放射化学纯度、放射性活度、化学纯度的测定方法及试验数据等资料。若为注射液还应提供无菌、细菌内毒素检查方法及数据，细菌内毒素限度规定的依据等资料。

4. 资料项目 17 按下列要求报送：

(1) 诊断用放射性药品：应当提供实验动物的靶器官及全身显像或模拟临床功能测定试验的研究方法、试验条件和结果解释等资料，试验观察各时限的显像或功能测定结果的图像照片或其复印件。

(2) 治疗用放射性药品：应当提供治疗主要适应证的动物模型试验资料，并提供本品或同类药物国内外有关药效学研究的详细文献资料。

5. 资料项目 19 按下列要求报送：

注册分类 1 和 3 的放射性药品主要原料，应当进行小鼠急性毒性试验，药盒及制剂可进行异常毒性试验。若主要原料的合成精制产量有限，临床用量又极微，也可采用异常毒性试验。

6. 资料项目 20 按下列要求报送：

(1) 注册分类 1 的治疗用放射性药品，应当提供大鼠和狗的长期毒性试验资料，医学内照射吸收剂量（MIRD^①）的试验资料及文献资料。

(2) 注册分类 1 的诊断、治疗用放射性药品，应当提供药品中

^① MIRD 为医学内照射剂量 medical internal radiation dose 的缩写。

放射性核素完全衰变后的内照射吸收剂量，人体靶器官和非靶器官的吸收剂量的估算或国外相同或同类药物的文献资料。

（三）临床试验要求

放射性药品的临床试验，一般按照化学药品相应类别的要求进行。特殊情况下，临床试验的病例数在满足统计学要求的情况下可适当调整。

（四）定义

本要求中所指的放射化学品、药盒及制剂的定义如下：

放射化学品：系指直接用于放射性药品制剂的制备，含有放射性核素的物质。

药盒：系指与放射化学品配套使用，临用前快速配制放射性药品的一组待标记配体、还原剂、氧化剂、分离剂等组分的总称。

制剂：系指放射性核素与其他原料经过加工后制成的放射性药品。

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

《药品注册管理办法》（试行）施行后，原国家药品监督管理局药品注册司举办了多期培训班，目的在于帮助基层药品监督管理人员以及管理相对人更好地理解和执行该办法，并对提出的有关注册申报、质量标准及检验方面的具体问题进行归纳分类，通过答问的形式逐一答疑。现择其要点如下。

1. 国外上市，国内未上市药品，改变其剂型，增加适应证按几类新药申报？

按照化学药品注册分类 3 申报，经批准后再按照补充申请增加适应证。

2. 水针、粉针和静滴剂型转换是按新药报批，还是按补充申报批？是否需临床试验？是否要新药证书？

未上市销售的品种按照新药申请，批准后发给新药证书。已有同品种上市销售的按照已有国家标准的药品申请，批准后不发给新药证书。水针、粉针和静滴剂型之间相互转换的申请，如果给药途径、方法、剂量等一致，一般不需进行临床试验，但是申请人必须

是具备相应生产条件的药品生产企业。

3. 普通片改为缓释、控释剂，其药量不变时，可否免做动物药代动力学，只进行临床药代动力学？

在《药品注册管理办法》附件 2 第四项“申报资料项目表及说明”第 20 条中规定，缓释、控释制剂应当同时提供与普通制剂比较的单次或者多次给药的动物药代动力学研究资料。因此，动物药代动力学不能免做。

4. 已按化学药品受理，但尚未批准临床试验的动物组织提取物是否要退回，按生物制品的要求申报？

不需要退回。申请的药品属于化学药品的，将按照《药品注册管理办法》附件 2 的要求进行审批；申请的药品属于生物制品的，将按照《药品注册管理办法》附件 3 的要求进行审批。

5. 基因工程激素和酶制剂是按生物制品申报，还是按化学药品申报？

基因工程激素按照生物制品管理；单一成分的酶制剂按照化学药品管理，多组分的酶制剂按照生物制品管理。

6. 已上市药品可否同时申报改变剂型、给药途径、适应证等？该种情况如何填写新药类别？

已上市药品可以同时申报改变剂型、给药途径、适应证等。已在国内上市的药品，改变剂型的同时改变给药途径，该剂型未在国外上市的，属注册分类 2；已在国外上市的，属注册分类 3。增加适应证属于补充申请，只有在原注册申请被批准后才能提出。

7. 国内外资企业可否购买国外母公司已批准上市但尚未在我国注册的喷雾剂的喷雾器和药粉在国内组装、申报新药？如进口注册进口器具和药粉组成喷雾剂，如何申报？报生产还是进口分装？批准后有无生产期限？

喷雾器具按照医疗器械管理，应当按照国家药品监督管理部门对医疗器械的要求准备申报资料；药粉属药品，按照《药品注册管理办法》附件 2 注册分类 3 申报。

申报时可以向 SFDA 药品注册司提出申请，药品注册司会将

有关医疗器械方面的申报资料转至医疗器械司；也可向 SFDA 医疗器械司提出申请，医疗器械司会将有关药品方面的申报资料转至药品注册司。批准后需按照有关的要求再注册。

8. 进口了某一个品种的制剂，但是没有进口原料药，国内如何申请该品种的原料药和制剂？

原料药按《药品注册管理办法》附件 2 注册分类 3、制剂按《药品注册管理办法》附件 2 注册分类 6 申请。

9. 药品安全性试验的实验室没有 GLP 认证证书，现场考核符合条件，其试验资料是否认可？

认可。我国目前正在开展药品 GLP 认证工作，随着法制的健全，GLP 实验室将会更加科学、规范。

10. 药品试行标准转正的申报资料要求与原《新药审批办法》、《新生物制品审批办法》的规定是否一样？

不完全一样。《药品注册管理办法》试行标准转正按照补充申请办理，其申报资料的要求按照附件 4 “药品补充申请注册事项及申报资料要求”的有关规定执行。

11. 新药报批，进口药注册申请，外文资料中文译本是全译还是摘要？

全译。

12. 没有公开发表，具有合法来源的外文资料可否作为申报资料？

可以，但须符合《药品注册管理办法》第十四条和第二十条的要求。

13. 原试行标准转正期已过的药品和将到转正期的药品可否申请延长转正要求？

标准转正应当按照规定的时限申请转正。原试行标准转正期已过的药品，按照国药监注〔2002〕437 号文件的有关规定执行。

14. 复方制剂中的组分可否允许含有未批准上市的药物？

不可以。

15. 进口药品的标准是否有试行期？

进口药品的标准为注册标准，通常无试行期。

16. 由植物提取的单体化合物，按中药要求的纯度申报化学药品可行否？

符合化学药品要求的，可行。

17. 同时申报原料药和制剂，二者都必须进行现场考核和抽样检验吗？

是的。

18. 一个品种在新药的监测期内，又有同品种进口，国内的申请人是否可以仿制该品种？

不可以仿制该品种。

19. 制剂已批准上市的生产厂家申请原料药批准文号或进口注册证如何申报？

该原料药已上市的，按照《药品注册管理办法》附件2中注册分类6申报，批准后发给批准文号；未上市的，按照《药品注册管理办法》附件2中注册分类3申报，可以不要求进行临床研究，批准后发给新药证书和批准文号。

20. 非制剂生产厂家申报已有国家标准制剂的原料药生产，需自己做制剂的临床前和临床试验资料吗？原料药需有“使用说明书”吗？

不需要进行制剂的临床前和临床的试验。原料药不需要说明书。

21. 原料药生产厂可将粉剂加工成颗粒后售予制剂厂制成胶囊制剂吗？

不可以。

22. 处方中的辅料是全部写出，还是只写主要的？需有来源证明吗？

申请注册时需全部列出，并附来源证明。在说明书中，非处方药需要全部列出，处方药可以只列主要的辅料。

23. 改变处方中的辅料品种、含量、来源如何申报？

按照补充申请办理。

24. “糖衣片”改为“薄膜衣片”如何申报？

生产糖衣片的企业申请生产薄膜衣片，按照补充申请申报；未生产糖衣片的企业申请生产薄膜衣片，按照已有国家标准药品申报。

25. 已上市小水针改为其他注射剂可否只做人体生物利用度而不做临床试验？

按照《药品注册管理办法》附件2中第五项3(4)的规定，“同一活性成分制成的小水针、粉针剂、大输液之间互相改变的药品注册申请，给药途径和方法、剂量等与原剂型药物一致的，一般可以免临床试验。”

26. 申报生产样品的加速稳定性试验，可否依据相应公式计算暂定药品的有效期？依据申报临床试验的小样稳定性试验结果制定上市产品的有效期可以吗？

加速稳定性试验可作为暂定有效期的依据，但上市药品的有效期必须是依据中试规模以上产品的稳定性试验资料来确定。

27. 临床试验批准后可否允许修改处方？改变剂型？增加适应证？改变临床试验单位？

临床试验批准后可以变更临床研究单位，并向省级药品监督管理局备案，但是不可以修改处方、改变剂型或者增加适应证。

28. 临床试验对照组病例数如何设定？Ⅲ期可否不做对照试验？

按照《药品注册管理办法》第二十七条规定执行。该条规定：“药物临床试验的受试例数应当根据临床试验的目的，符合相关统计学的要求和本办法所规定的最低临床试验病例数要求。罕见病、特殊病种及其他情况，要求减少临床试验病例数或者免做临床试验的，必须经国家药品监督管理局审查批准。”

29. 一药可否同时报多个适应证？

可以。

30. 申报多个适应证的药品，如用药途径一致，Ⅰ期临床可否共用？Ⅱ、Ⅲ期临床病例数可否减少？有何具体规定？

Ⅰ期临床试验是观察人体对于新药的耐受程度和药代动力

学，为制定给药方案提供依据，不涉及适应证，因此无共用的问题。Ⅱ、Ⅲ期需根据不同的适应证进行相应的临床试验，具体规定见《药品注册管理办法》附件2中第五项“临床试验要求”。

31. 临床研究者手册的基本内容有无统一要求？

按照《药物临床试验质量管理规范》(GCP)的有关规定执行。

32. 人体生物利用度研究也需要“知情同意书”、“伦理委员会审查批件”等资料吗？

人体生物等效性研究属临床试验范畴，必须按照GCP的要求进行，因此人体生物利用度研究也需要“知情同意书”、“伦理委员会审查批件”等资料。

33. 质量标准不变，申报生产产品工艺不同于临床用药生产工艺，是否需另行申报生产工艺的改变？

生产工艺的变更必须申报，并报送相应的药学资料，必要时还需进行临床研究。

34. 上市前样品（包括申报生产样品）包材自制，上市产品包装按照SDA第23号令发布的《药品包装、标签和说明书管理规定》（暂行）印制，是否可行？

可以。但是临床试验用药物的包装、标签和说明书应当符合有关的规定。

35. 已上市药品，用药剂量和用药周期的改变是按修改使用说明书补充申请吗？

是的。

36. 新建企业、新建车间在GMP认证前，在本车间连续生产的3批产品申报生产，获得药品批准文号，该3批产品可否上市销售？（车间如期获得GMP认证）

不可以。只有在持有《药品生产许可证》和《药品生产质量管理规范》认证证书的车间生产的，经SFDA确定的药品检验所检验合格并取得药品批准文号后，为申请新药所生产的3批样品，可以在该药品的有效期内上市销售。

37. 化学药品（或中药）GMP 认证车间可用于生产同剂型的中药（或化学药品）吗？

一般是可以的，但是特殊的品种不可以，如青霉素类等。

38. 科研单位独立申报新药是否允许？

可以，但是批准后只发给新药证书，不核发药品批准文号。

39. 属于快速审批品种的进口注册药品可以加快审批吗？

可以。

40. 加快审批的药品，申报者需提出加快要求吗？

申请人需要在《药品注册申请表》的第3项“附加申请事项”中予以说明并提出申请，省级药品监督管理部门就该申请是否符合快速审批的条件进行审查并提出意见，SFDA在受理时，确定是否对该新药申请实行快速审批。

41. 加快审批药品，申报资料可否减少？

不可以。快速审批是从时间上给予加快，申报资料的要求不降低。

42. 为什么不给首家在中国注册上市进口药品监测期？是否违背了国民待遇原则？

监测期是针对国内药品生产企业生产首次批准生产的新药而设立的技术性监测制度，目的是根据维护公众健康的要求，对新药的安全性和质量可控性继续进行监测。“首家在中国注册上市进口药品”实际上在国外已经上市了，因此不再设立监测期。

43. 先后接受申报的同品种新药批准生产后均可给新药监测期，其监测期是同时结束，还是先后结束？

同时结束。

44. 获得新药监测期前已经受理的进口注册药品，国产新药获得监测期后是否继续进行审批？是否给进口药品注册证，监测期内可否进口？

按照《药品注册管理办法》第七十四条的规定，已批准进行临床试验的可以继续审批，符合规定的，发给《进口药品注册证》，监测期内可以进口。

45. 含有新型化学成分药品未披露信息予以保护，其他厂家申报保密的资料，信息如何保护？他家窃用可否追究侵权责任？

关于未披露信息予以保护的保护，按照《药品管理法实施条例》第三十五条和《药品注册管理办法》第十四条执行。窃用资料进行申请的，按照《药品管理法》及其《实施条例》，以及《药品注册管理办法》有关的法律责任处理。

46. 药用辅料如何注册审批？

药品辅料以及直接接触药品的包装材料和容器的管理办法，SFDA 将另行制定。

47. 现行《中华人民共和国药典》未收载的、旧版《中华人民共和国药典》已有品种，国家无明文废止，可否按已有国家标准药品申报生产？

可以。

十一、生物制品注册分类是怎样的

生物制品按其用途分为治疗用生物制品和预防用生物制品，又各自注册分类为 15 类。

(一) 治疗用生物制品注册分类

- 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 由人的、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 已在国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，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。

(二) 预防用生物制品注册分类

①未在国内外上市销售的疫苗。

②DNA疫苗。

③已上市销售疫苗变更新的佐剂,结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已在国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:采用新工艺制备并且研究资料证明产品安全性和有效性明显提高的疫苗。

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。

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。

十二、治疗用生物制品的申报资料项目有哪些?并加以说明

《药口注册管理办法》附件3第一部分规定了申报资料项目 38

项（分属五个方面），并对申报资料项目加以说明。申请临床试验报送资料项目1~31；完成临床试验后报送资料项目1~6、15和29~38；申请新药证书报送资料项目1~6和29~37。

（一）综述资料

1. 药品名称。

药品名称包括通用名、英文名、汉语拼音、分子量等。新制定的名称，应说明依据。

2. 证明性文件。

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》及变更记录页、《药品生产质量管理规范》认证证书复印件；

（2）申请的生物制品或者使用的处方、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）申请新生物制品生产时应当提供《药物临床研究批件》复印件及临床试验用药的质量标准；

（4）直接接触制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。

包括国内外有关该制品研究、上市销售现状及相关文献资料或者生产、使用情况的综述；对该品种的创新性、可行性等的分析资料。

4. 研究结果总结及评价。

包括研究结果总结，安全、有效、质量可控等方面的综合评价。

5. 药品说明书样稿、起草说明及参考文献。

包括按照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，相关文献或者原发厂最新版的说明书原文及译文。

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. 生产用原材料研究资料：

（1）生产用动物、生物组织或细胞、原料血浆的来源、收集及

质量控制等研究资料；

(2) 生产用细胞的来源、构建（或筛选）过程及鉴定等研究资料；

(3) 种子库的建立、检定、保存及传代稳定性资料；

(4) 生产用其他原材料的来源及质量标准。

说明：生产用原材料涉及牛源性物质的，需按国家食品药品监督管理局的有关规定提供相应的资料。例如，国药监注〔2001〕274号“关于禁止药品、生物制品生产中使用疫区牛源性材料的通知”等。

9. 原液或原料生产工艺的研究资料。

说明：由人的、动物的组织或者体液提取的制品、单克隆抗体及真核细胞表达的重组制品，尚需增加病毒灭活工艺验证资料。

10. 制剂处方及工艺的研究资料，辅料的来源和质量标准及有关文献资料。

说明：生产过程中加入对人有潜在毒性的物质，应提供生产工艺去除效果的验证资料，制定产品中的限量标准并提供依据。

11. 产品质量研究资料及有关文献，包括参考品或者对照品的制备及标定，以及与国内外已上市销售的同类产品比较的资料。

包括制品的理化特性分析、结构确证、鉴别试验、纯度测定、含量测定和活性测定等资料，对纯化制品还应提供杂质分析的研究资料。

12. 临床试验申请用样品的制造的检定记录。

13. 制造和检定规程草案，附起草说明及检定方法验证资料。

14. 初步稳定性研究资料。

15. 直接接触制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. 一般药理研究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. 动物药代动力学试验资料及文献资料。
22. 致突变试验资料及文献资料。
23. 生殖毒性试验资料及文献资料。
24. 致癌试验资料及文献资料。
25. 免疫毒性和/或免疫原性研究资料及文献资料。
26. 溶血性和局部（血管、皮肤、黏膜、肌肉等）刺激性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验研究和文献资料。
27. 复方制剂中多种组分药效、毒性、药代动力学相互影响的试验资料及文献资料。

28. 依赖性试验资料及文献资料。

有必要说明的是：

- 人体组织或者体液中提取或者分离的物质，使用剂量不超过生理允许剂量范围，且未进行特殊工艺的处理和未使用特殊溶剂的生物制品（不包括复方制品），在提出相关资料或证明后，可免报安全性研究资料（资料项目19~28）。
- 生物制品临床前研究，应选择相关的动物种属（指受试物在此类动物体内能通过表达的受体或抗原表位产生药理活性等）进行体内、体外试验；某些常规的毒理研究方法（如遗传毒性、致癌性、过敏性试验）如果不适用于所申报的制品，应予说明，必要时可提供其他相关的研究资料。
- 由于生物制品的多样性和复杂性，在涉及具体品种时，应结合生物制品自身的特点，参照相应的技术指导原则，从科学、合理的角度进行研究，以满足对药品评价的要求。

● 体内诊断用生物制品按治疗用生物制品相应类别要求申报。

（四）临床试验资料

29. 国内外相关的临床试验资料综述。
30. 临床试验计划及研究方案。
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。

(五) 其他

34. 临床前研究工件简要总结。

35. 临床试验期间进行的有关改进工艺、完善质量标准和药理毒理研究等方面的工作总结及试验研究资料。

36. 对审定的制造和检定规程的修改内容及修改依据。

37. 稳定性试验研究资料。

38. 连续三批试产品制造及检定记录。

由于生物制品的多样性和复杂性，在涉及具体品种时，应结合生物制品自身的特点，参照相应的技术指导原则，从科学、合理的角度进行研究，以满足对药品评价的要求。

体内诊断用生物制品按治疗用生物制品相应类别要求申报。

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

《药品注册管理办法》附件3第一部分之四为治疗用生物制品申报资料要求。表2-4、表2-5分别列出了资料项目1～15与29～38以及16～28。

治疗用生物制品申报资料项目表说明如下。

1. 对于注册分类7、10和15的制品，应从比较研究角度证实其制备工艺、质量研究和生物学活性（必要时包括药代动力学特征）与已上市销售制品基本相同。毒理方面一般仅需采用一种相关动物进行试验研究，长（期）毒（性）试验方面一般仅要求进行给药一个月的研究，一般药理研究可结合在长毒试验中进行，主要药效学研究应结合质量研究中的活性检测试验结果来综合考虑。必要时应当根据其分子结构的复杂性、药学方面与已上市销售制品存在差别的可能性和程度、适应证等具体情况，提供与已上市销售制品比较研究资料或者其他比较研究资料。若能充分确证其与已上市销售制品的一致性，也可申请减免相应的药理毒理研究。

2. 对于注册分类2的制品，在设计药理毒理试验时，应考虑

表 2-4 治疗用生物制品申报资料项目表（资料项目 1~15, 29~38）

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	10	11	12	13	14	15
综述资料	1	+	+	参照相应指导原则	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	2	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	6	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
药学试验资料	7	+	+		+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	
	8	+	+		+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	
	9	+	+		+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	
	10	+	+		+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	
	11	+	+		+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	
	12	+	+		+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	
	13	+	+		+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	
	14	+	+		+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	
	15	+	+		+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	
	29	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
临床试验资料	30	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	31	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	32	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	33	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	34	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
其他	35	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	36	+	+		+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	
	37	+	+		+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	
	38	+	+		+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	

注：1. “+”指必须报送的资料。

2. “-”指可以免报的资料。

表 2-5 治疗用生物制品药理毒理研究资料项目要求 (资料项目 16~28)

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	10	11	12	13	14	15
药理毒理研究资料	16	+	+	参照相应指导原则	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	17	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	18	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	19	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±
	20	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	21	+	+		±	±	±	—	+	±	+	+	+	+	+	±
	22	+	+		±	±	±	—	+	±	±	+	—	±	—	—
	23	+	+		±	±	±	—	+	±	±	+	—	±	—	—
	24	+	+		±	±	±	—	+	±	±	+	—	±	—	—
	25	+	+		+	+	+	—	+	+	+	+	—	+	±	±
	26	+	+		+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	±
	27	+	+		—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	28	+	+		—	—	—	—	+	—	—	±	—	—	—	—

注：1. “+”指必须报送的资料。

2. “—”指可以免报的资料。

3. “±”根据申报品种的具体情况要求或不要求。

以下情况：

① 当有抗原结合资料表明灵长类为最相关种属时，未偶联的单克隆抗体①的试验应考虑采用此类动物进行主要药效学和药代动力学研究；

① 克隆 (clone) 是指通过有丝分裂，从一共同的细胞或生物繁殖得到的一群基因型完全相同的细胞或生物。抗体 (antibody) 是指能与相应抗原特异性结合的具有免疫功能的球蛋白；它是机体免疫系统受抗原物质刺激后，B 淋巴细胞被活化、增殖和分化为浆细胞，由浆细胞合成和分泌的球蛋白。单克隆抗体 (monoclonal antibody, McAb) 是将抗体产生细胞与具有无限增殖能力的骨髓瘤细胞相融合，通过有限稀释法及克隆化使杂交瘤细胞成为单一的单克隆细胞系而产生的。由于这种抗体是针对一个抗原决定簇的抗体，又是单一的 B 淋巴细胞克隆产生的，故称为单克隆抗体。单克隆抗体可与抗癌药物、免疫毒素等偶联，作为治疗药物。

② 涉及毒理和药代动力学试验时，应当选择与人有相同靶抗原的动物模型进行试验，无合适的动物模型或无携带相关抗原的动物，且与人组织交叉反应性试验呈明显阴性，则可以免报毒理研究资料；

③ 对单克隆抗体通常不要求进行动物重复剂量给药的毒性试验和常规的遗传毒性试验；

④ 对拟给育龄人群反复或长期使用的产品，应该用适当的动物模型进行生殖毒性试验；

⑤ 免疫毒性研究应当考察与非靶组织结合的潜在毒性反应，如与人组织或者细胞的交叉反应性或者与非靶组织的结合情况等。如有合适的模型，交叉反应试验除了体外试验，还应在动物体内进行，尤其是对具有溶细胞性的免疫结合物或者具有抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC^①）的抗体，还应考虑进行一种以上动物超剂量及重复剂量的动物毒性试验。

3. 对于注册分类 8 的制品，应当提供确定使用剂量的研究资料和对正常菌群影响的研究资料。提出免做申请的，应当提供相关依据和说明。

4. 对于注册分类 13 的制品，应当根据剂型改变的特点及可能涉及的有关药学和临床等方面的情况综合考虑，选择相应的试验项目。申请免做某些项目，应提出充分的理由。下列情况可考虑减免：

① 在药学符合要求、临床给药途径不改变，并提供临床用药安全性依据的情况下，可免报药理毒理研究资料；

② 对于不改变制剂型的临床使用方法和剂量的粉针剂、小水针剂之间的相互改变，可仅提供局部耐受性研究资料；

③ 对于速释、缓释、控释制剂及脂质体等其他特殊制剂，应结合生物制品本身的性质、安全范围、体内代谢特征、临床适应证、用药人群等，考虑该类制剂对患者的安全性的影响。一般主要

① ADCC 为抗体依赖细胞的细胞毒性 antibody-dependent cellular cytotoxicity 的缩写。

从安全性角度考虑，应在临床前提供单次给药的动物药代动力学比较试验研究资料，以反映制剂特殊释放的特征。如有充分的理由可以说明其安全性，也可免此项研究。有关说明资料可在申请临床时一并提交国家食品药品监督管理局审核。

5. 对于注册分类 14 的制品，如果有充分的试验和/或文献依据证实与改变给药途径前的生物制品在体内代谢特征和安全性方面相似，则可提出减免该类制品所要求的某些其他项目。

十四、对治疗用生物制品临床试验有什么要求

《药品注册管理办法》附件 3 第一部分之五，对治疗用生物制品临床试验做出了说明。

- ① 申请新药应当进行临床试验。
- ② 临床试验的病例数应当符合统计学要求和最低病例数要求。
- ③ 临床试验的最低病例数要求为：Ⅰ期 20~30 例，Ⅱ期 100 例，Ⅲ期 300 例。
- ④ 注册分类 1~12 的制品应当按新药要求进行临床试验。
- ⑤ 注册分类 13~15 的制品一般仅需进行Ⅲ期临床试验，临床试验例数不少于 100 对。
- ⑥ 对创新的缓控释制剂，应进行人体药代动力学的对比研究和临床试验。

十五、对进口的治疗用生物制品申报资料和要求有哪些

《药品注册管理办法》附件 3 第一部分之六，规定了“进口治疗用生物制品申报资料和要求”。

(一) 申报资料项目要求

申报资料按照《注册申报资料项目》要求报送。申请未在国内外上市销售的制品，按照注册分类 1 的规定报送资料；其他品种均按照注册分类 7 的规定报送资料。

(二) 资料项目 2 证明性文件的要求和说明

1. 资料项目 2 证明性文件包括以下资料

(1) 生产国家或者地区药品管理机构出具的允许制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

证书及其中文译本；

申请未在国内外获准上市销售的制品，本证明文件可于完成在中国进行的临床试验后，与临床试验报告一并报送；

(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、公证书及其中文译本，以及中国代理机构的营业执照复印件；

(3) 申请的制品或者使用的处方、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保证书。

2. 说明

(1) 生产国家或者地区药品管理机构出具的允许制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，须经所在国公证机关公证及驻所在国中国使领馆认证；

(2) 在一地完成制剂生产由另一地完成包装的，应当提供制剂厂和包装厂所在国家或者地区药品管理机构出具的该药品生产企业符合《药品生产质量管理规范》的证明文件；

(3) 未在生产国家或者地区获准上市销售的制品，可以提供在其他国家或者地区上市销售的证明文件，并须经国家食品药品监督管理局认可。但该药品生产企业符合《药品生产质量管理规范》的证明文件须由生产国家或者地区药品主管机构出具。

(三) 其他资料项目的要求

1. 资料项目 29 应当报送该制品在生产国家或者地区为申请上市销售而进行的全部临床试验的资料。

2. 全部申报资料应当使用中文并附原文，且中文译文应当与原文内容一致。

3. 生物制品标准的中文本，必须符合中国国家药品标准的格式。

(四) 在中国进行临床试验的要求

1. 申请未在国内外上市销售的生物制品，应当按照注册分类 1 的规定申请临床试验。

2. 申请已在国外上市销售但尚未在中国上市销售的生物制品，应当按照注册分类 7 的规定申请临床试验。

3. 申请已有国家药品标准的生物制品，应当按照注册分类 15 的规定申请临床试验。

十六、预防用生物制品的申报资料项目有哪些？并加以说明

《药品注册管理办法》附件 3 第二部分之二、三对预防用生物制品的申报资料项目计 18 项进行了规定，并加以说明。

申请临床研究报送资料项目 1~11；完成临床研究后报送资料项目 1、2 和 12~18；申请新药证书报送资料项目 1、2 和 12~17。

1. 综述资料。

(1) 新制品名称：包括通用名、英文名、汉语拼音、命名依据等。新制定的名称，应说明依据。

(2) 证明性文件，包括以下各项：

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；

② 申请的生物制品或者使用的处方、工艺等专利情况及其权属状态的说明，以及对他人的专利不构成侵权的保证书；

③ 申请新生物制品生产时应当提供《药物临床研究批件》复印件；

④ 直接接触制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) 选（立）题目的和依据：包括国内外有关该制品研究、上市销售现状及相关文献资料或者生产、接种使用情况的综述；对该品种的创新性、可行性等的分析资料；

(4) 药品说明书样稿、起草说明及参考文献，包括按照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，相关文献或者原发厂最新版的说明书原文及译文；

(5) 包装、标签设计样稿。

2. 研究结果总结及评价资料。

3. 生产用菌（毒）种研究资料。

(1) 来源和特性：生产用菌（毒）种的来源、可用于生产的研究资料或者证明文件、历史（包括分离、鉴定和减毒等），特性和型别、对细胞基质的适应性、感染性滴度、抗原性、免疫原性、毒力（或者毒性）等研究；

(2) 种子批：生产用菌（毒）种原始种子批、主代种子批、工作种子批建库的有关资料，包括各种子批的代次、制备、保存，对种子库进行全面检定，检定项目包括外源因子检测、鉴别试验、特性和型别、感染性滴度、抗原性、免疫原性等；

(3) 传代稳定性：确定限度代次的研究资料，检定项目参见种子批的检定项目；

(4) 中国药品生物制品检定所对生产用工作种子批的检定报告。

4. 生产用细胞基质研究资料。

(1) 来源和特性：生产用细胞基质的来源、可用于生产的研究资料或者证明文件、历史（包括建立细胞系、鉴定和传代等），生物学特性、核型分析、外源因子检查及致肿瘤试验等研究；

(2) 细胞库：生产用细胞基质原始细胞库、主代细胞库、工作细胞库建库的有关资料，包括各细胞库的代次、制备、保存，对细胞库进行全面检定，检定项目包括生物学特性、核型分析及外源因子检查等；

(3) 传代稳定性：确定使用的限定代次，检定项目参见细胞库的检定项目，并增加致肿瘤试验；

(4) 中国药品生物制品检定所对生产用细胞基质工作细胞库的检定报告；

(5) 培养液及添加成分的来源、质量标准等。涉及牛源性物质的，需按国家食品药品监督管理局的有关规定提供相应的资料。

有一点要说明的是，细菌疫苗一般可免报资料项目 4。

5. 生产工艺研究资料。

(1) 疫苗原液生产工艺的研究：优化生产工艺的主要技术参数，包括细菌（或者病毒）的接种量、培养条件、发酵条件、灭活或者裂解工艺的条件、活性物质的提取和纯化、对人体有潜在毒性

物质的去除、结合疫苗中抗原与载体的活化、结合和纯化工艺、联合疫苗中各活性成分的配比和抗原相容性研究资料等，提供投料量、各中间体以及终产品的收获量与质量等相关的研究资料；

(2) 制剂的处方和工艺，并提供确定依据；辅料的来源及质量标准。

6. 产品质量研究资料。

(1) 产品的质量标准和检定结果，包括联合疫苗、结合疫苗和多价疫苗中各单组分的质量标准和检定结果；

(2) 检定方法的研究以及验证资料；

(3) 产品抗原性、免疫原性和动物试验保护性的分析资料；

(4) 生产过程中加入对人有潜在毒性的物质，应提供生产工艺去除效果的验证资料，制定产品中的限量标准并提供依据；

(5) 动物过敏试验研究资料；

(6) 与同类制品比较研究资料；

包括以下内容：

① 与原疫苗的比较研究；

② 与已上市销售疫苗的比较研究；

③ 联合疫苗与各单独疫苗的比较研究。

(7) 抗原组分、含量、分子量、纯度的测定，特异性鉴别，以及非有效成分含量（或者残留量）等的检测等；

有必要强调的是，组分疫苗、无细胞疫苗、裂解疫苗等应提供资料项目 6 (7) 的资料。

(8) 制品的动物安全性评价资料；

说明：

① 对类毒素疫苗或者类毒素作为载体的疫苗应提供毒性逆转试验研究资料；

② 根据疫苗的使用人群、疫苗特点、免疫剂量、免疫程序等，提供有关的毒性试验研究资料。

(9) 采用 DNA 重组技术生产的疫苗，应参照治疗用生物制品要求。

7. 制造及检定规程草案，附起草说明和相关文献。

8. 临床试验申请用样品的制造检定记录。
9. 初步稳定性试验资料。
10. 生产、研究和检定用实验动物合格证明。
11. 临床试验计划及研究方案。

有关临床试验计划和临床研究方案内容，可参照相应的技术指导原则。

12. 临床前研究工作总结。
13. 国内外相关的临床试验综述资料。
14. 临床试验总结报告，包括知情同意书样稿、伦理委员会批准件。
15. 临床试验期间进行的有关改进工艺、完善质量标准等方面的工作总结及试验研究资料。
16. 确定疫苗保存条件和有效期的稳定性研究资料。
17. 对审定的制造和检定规程的修改内容及其修改依据。
18. 连续3批试产品的制造及检定记录。

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

《药品注册管理办法》附件3第二部分之四“申报资料项目表”（表2-6）列出了预防用生物制品的注册分类及资料项目要求。申报单位可根据“申报资料项目表”的要求报送资料。

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

《药品注册管理办法》附件3第二部分之五“关于临床试验的说明”如下。

1. 临床试验的受试者（病例）数应符合统计学要求和最低受试者（病例）数的要求。
2. 临床试验的最低受试者（病例）数要求：Ⅰ期20~30例，Ⅱ期300例，Ⅲ期500例。
3. 注册分类1~9和14的疫苗按新药要求进行临床试验。
4. 注册分类10的疫苗，提供证明其灭活或者脱毒后的安全性和有效性未发生变化的研究资料，可免做临床试验。

表 2-6 预防用生物制品申报资料项目表

资 料 项 目	注册分类及资料项目要求														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	-	-	+	+	+	+	±	-	-	-	-	-	+
4	+	+	-	-	+	+	+	+	±	-	-	-	-	-	+
5(1)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
5(2)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±
18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

注：1. “+”指必须报送的资料。

2. “-”指可以免报的资料。

3. “±”根据申报品种的具体情况要求或不要求。

5. 注册分类 11 的疫苗，一般应按新药要求进行临床试验，但由注射途径给药改为非注射途径的疫苗可免做Ⅰ期临床试验。

6. 注册分类 12 和 15 的疫苗，一般仅需进行Ⅲ期临床试验。

7. 注册分类 13 中改变免疫程序的疫苗，可免做Ⅰ期临床试验。

8. 应用于婴幼儿的预防类制品，其Ⅰ期临床试验应当按照先成人、后儿童、最后婴幼儿的原则进行。

9. 每期的临床试验须按免疫程序完成，经批准后进行下一期的临床试验。

十九、对进口的预防用生物制品申报资料和要求有哪些

《药品注册管理办法》附件3第二部分之六规定了“进口预防用生物制品申报资料和要求”。

(一) 申报资料项目要求

申报资料按照《注册申报资料项目》要求报送。申请未在国内外上市销售的疫苗，按照注册分类1的规定报送资料；其他种类的疫苗均按照注册分类6的规定报送资料。

(二) 资料项目 1. (2) 证明性文件的要求和说明

1. 资料项目 1. (2) 证明性文件包括以下资料：

(1) 生产国家或者地区药品管理机构出具的允许疫苗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、公证书及其中文译本；

申请未在国内外上市销售的疫苗，本证明文件可于完成在中国进行的临床试验后，与临床试验报告一并报送；

(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、公证书及其中文译本，以及中国代理机构的营业执照复印件；

(3) 申请的生物制品或者使用的处方、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保证书。

2. 说明

(1) 生产国家或者地区药品管理机构出具的允许疫苗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，须经所在国公证机关公证及驻所在国中国使领馆认证；

(2) 在一地完成制剂生产由另一地完成包装的，应当提供制剂厂和包装厂所在国家或者地区药品管理机构出具的该药品生产企业符合《药品生产质量管理规范》的证明文件；

(3) 未在生产国家或者地区获准上市销售的，可以提供在其他

国家或者地区上市销售的证明文件，并须经国家食品药品监督管理局认可。该药品生产企业符合《药品生产质量管理规范》的证明文件，须由生产国或者地区药品主管机构出具。

(三) 其他资料项目的要求

1. 资料项目 13 应当报送该制品在生产国家或者地区为申请上市销售而进行的全部临床试验的资料。

2. 全部申报资料应当译成中文并附原文，其中文译文应当与原文内容一致。

3. 疫苗标准的中文本，必须符合中国国家药品标准的格式。

(四) 在中国进行临床试验的要求

1. 申请未在国内外上市销售的疫苗，应当按照注册分类 1 的规定申请临床试验。

2. 申请已在国外上市销售但尚未在中国上市销售的疫苗，应当按照注册分类 6 的规定申请临床试验。

3. 申请已有国家药品标准的疫苗，应当按照分类 15 的规定申请临床试验。

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

国家食品药品监督管理局（SFDA）药品注册司在实施《药品注册管理办法》的过程中，曾多次举办培训班，归纳生物制品注册分类及申报资料要求的问题，答疑如下。

1. 原有品种已由省里受理并检验，现归口生物制品，检验问题怎么办？是否需要重检？

按《药品注册管理办法》规定的程序申报，检验报告仍有效。

2. 动物组织提取的原生化药品如何申报？

动物组织提取的具有生物活性的多组分药品按生物制品申报。

3. 微生态活菌制剂菌体较大，无法开展急性毒性试验，应采取什么措施？

有关微生态制剂的毒性试验正在修订相应的技术要求；目前申报时作一些合理的说明即可。

4. 预防用生物制品（如疫苗）应在健康人群中试验，是否可以不在医院进行，而选择在防疫站（或疾病预防控制中心）展开人群研究？

我国的预防性疫苗的临床研究大多是在卫生防疫机构（或疾病预防控制中心）进行的；也可根据生物制品的情况，选择医疗机构进行。

5. 预防性生物制品是否只进行Ⅳ期临床，就可获得新药证书？是。

6. 生物制品的药效实验，是否像化学药品、中药一样，需做高、中、低三个浓度？

是。

7. 治疗用疫苗是否需要申报药理、毒理部分资料，如需要应报哪些资料？

《药品注册管理办法》治疗用生物制品相关要求中均有明确的规定（附件3第一部分之四）。

8. 生物制品的临床试验在药品注册申请中规定的病例数，是例还是对？

是例数。

9. 《药品注册管理办法》附件中没有体细胞治疗的指导原则，是否适用原来的规则？

国家食品药品监督管理局即将发布新的指导原则。

10. 按新的注册分类为1类的治疗癌症的口服生物制品是否要做生殖毒性或致癌试验？即23号和24号实验（注：23号为生殖毒性试验，24号为致癌试验）。

这是通则的要求，对具体的品种如确属不可行，需在申报时做出必要的说明。

11. 如何理解治疗用生物制品注册分类9和10？

治疗用生物制品注册分类9是指重组产品经在基因水平构建导致终产品氨基酸序列不同、真核与原核表达系统的转变等〔注：原文为“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，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）。”】；

治疗用生物制品注册分类 10 是指改变原来的表达体系，但原来是真核还应是真核，原来是原核还应是原核表达体系〔注：原文为“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）。”〕。

12. 动物组织提取的多组分制品（如 3 种，且各组分确切）属于生物制品还是按照化学药品申报？

如不是用已知的 3 种成分混合，是由动物组织直接提取的，应按生物制品申报。

13. 由人血提取的几种组分加凝血酶所组成的术中止血敷料是否按生物制品审评？目前我国是否受理新的人血液制品（如上述那样）？

是。目前没有规定不受理新的人血液制品，但上述的制品须提交相关的血液组分来源情况。

二十一、药品补充申请注册事项有哪些

《药品注册管理办法》附件 4 规定了“药品补充申请注册事项及申报资料要求”，并将“注册事项”划分为报 SFDA 审批的补充申请事项和报 SFDA 备案的补充申请事项两大类计 28 项。

（一）报国家食品药品监督管理局批准的补充申请事项

1. 注册事项 1，持有效药证书的药品生产企业申请该药品的批准文号，是指新药研制单位获得新药证书时不具备该新药生产条件，并且没有转让给其他药品生产企业，在具备相应生产条件以后，申请生产该新药。

2. 注册事项 2，药品商品名称仅用于新化学药品、新生物制品。

3. 注册事项 3，增加中药的功能主治或者化学药品、生物制品已有国内同品种使用的适应症，其药理毒理研究和临床试验应当按照下列进行：

（1）增加中药新的功能主治，需延长用药周期或者增加剂量者，应当提供主要药效学试验资料及文献资料、急性毒性试验资料或者文献资料、长期毒性试验资料或者文献资料，局部用药应当提供有关试验资料。临床试验应当进行人体药代动力学研究和随机对

照试验，试验组病例数不少于 300 例：

(2) 增加中药新的功能主治，用药周期和服用剂量均不变者，应当提供主要药效学试验资料及文献资料，并须进行至少 100 对随机对照临床试验：

(3) 增加已有国内同品种使用的功能主治或者适应证者，须进行至少 60 对随机对照临床试验，或者进行以使用此适应证的同品种为对照的生物等效性试验。

4. 注事项项 4，改变服用剂量或者适用人群范围，应当提供支持该项改变的安全性研究资料或文献资料，必要时应当进行临床试验。中药、天然药物应当针对主要病证，进行 100 对随机对照临床试验。

5. 注事项项 5，变更药品规格，应当符合以下要求：

(1) 所申请的规格一般应当与同品种上市规格一致。如果不一致，应当符合科学、合理、必要的原则。

(2) 所申请的规格应当根据药品用法用量合理确定，一般不得小于单次最小用量，或者大于单次最大用量。

(3) 如果同时改变用法用量或者适用人群，应当同时按照注册事项项 4 的要求提供相应资料，必要时进行临床试验。

6. 注事项项 6，变更药品处方中已有药用要求的辅料。

7. 注事项项 7，改变影响药品质量的生产工艺的，其生产工艺的改变不应导致药用物质基础的改变。中药、生物制品如有改变药用物质基础的，应当提供药学、药理毒理等方面对比试验研究资料，并应当根据药品的特点，进行不同目的的临床试验，病例数一般不少于 100 对。

8. 注事项项 8，修改药品注册标准。

9. 注事项项 9，替代或减去国家药品标准处方中的毒性药材或处于濒危状态的药材，包括：

(1) 申请使用已获批准的中药材代用品替代中药成方制剂中相应药材。应当提供新的制备工艺、药品标准和稳定性等药学研究资料，可以减免药理、毒理和临床试验资料。

(2) 申请使用已被法定标准收载的中药材进行替代，如果被替

代的药材在处方中处于辅助地位的，应当提供新的制备工艺、药品标准和稳定性等药学研究资料，可以减免药理、毒理和临床试验资料。如果被替代的药材在处方中处于主要地位的，除提供上述药学研究资料外，还应当进行相关制剂的临床等效性研究，必要时应当进行药效、毒理的对比试验。

(3) 药学、药理、毒理及临床试验的要求如下：

药学方面：①生产工艺：药材替代后药品的生产工艺应当与原工艺保持一致。②药品标准：应当针对替代药材建立专属性鉴别和含量测定。不能建立专属性鉴别或含量测定的，应提供研究资料。③稳定性试验：替代药材可能影响药品的稳定性时，应进行稳定性试验。

药理、毒理学方面：药材替代后，应当与原药品针对主要病症进行主要药效学和急性毒性的比较研究。

临床试验方面：应当针对主要病证，进行 100 对随机对照试验，以评价二者的等效性。

10. 注册事项 10，变更直接接触药品的包装材料或者容器。

11. 注册事项 11，药品组合包装具指两种或者两种以上具有独立的适应证和用法用量的药品组成的包装。其不包括下列情形：

- (1) 已有相同活性成分组成的复方制剂上市的；
- (2) 缺乏国际公认的成熟的治疗方案作为依据的；
- (3) 给药途径不一致的药品；
- (4) 其他不符合有关规定的。

药品组合包装不单独发给药品批准文号，不设立监测期，不得使用商品名称。

申请药品组合包装还应当符合以下要求：

(1) 申请生产企业应当取得《药品生产质量管理规范》认证证书，组合包装的各药品应是本生产企业生产，并已取得药品批准文号。

(2) 说明书、包装标签应当根据临床前研究和临床试验结果制定，而不是其中各药品说明书的简单叠加，并应当符合药品说明书和包装标签管理的有关规定。

(3) 直接接触药品的包装材料应当适用于其中各药品。

(4) 标注的有效期应当与其中药品的最短有效期一致。

(5) 贮藏条件应当适用于其中各药品。

(6) 名称为“X/Y/Z 组合包装”，X、Y、Z 分别代表其中各药品的通用名称。

12. 注册事项 12，新药的技术转让。

13. 注册事项 13，药品试行标准转为正式标准，按照药品试行标准的转正程序办理。其申报资料项目药学研究资料部分应提供下列资料（国家另有规定的除外）：

(1) 申请转正的药品标准及其修证说明（含与国外药品标准对比表）；

(2) 针对原药品注册批件中审批意见所做工作的情况及说明；

(3) 生产总批次及部分产品的全检数据（一般每年统计不少于连续批号 10 批结果）；

(4) 标准试行两年内产品质量稳定性情况及有效期的确定。

14. 注册事项 14，变更进口药品注册证的登记项目，如药品名称、制药厂商名称、注册地址、药品包装规格等。

15. 注册事项 15，改变进口药品的产地。

16. 注册事项 16，改变进口药品的国外包装厂。

17. 注册事项 17，进口药品在中国国内分包装。

18. 注册事项 18，改变进口药品制剂所用原料药的产地。

（二）国家食品药品监督管理局备案的补充申请事项

19. 注册事项 19，变更国内药品生产企业名称，是指国内药品生产企业经批准变更《药品生产许可证》企业名称以后，申请将其已注册药品的生产企业名称作相应变更。

20. 注册事项 20，国内药品生产企业内部变更药品生产场地，包括原址改建、增建或异地新建。

21. 注册事项 21，是指根据国家药品标准的统一规定和国家食品药品监督管理局的专项要求，对药品说明书的某些项目进行修改，如不良反应、禁忌、注意事项等项目，但不包括修改适应证或功能主治、用法用量、规格等项目。

22. 注册事项 22，补充完善药品说明书的安全性内容，仅可增

加不良反应、禁忌、注意事项的范围，对药理毒理、药代动力学项目补充新的资料。不包括对适应证或功能主治、用法用量等项目增加使用范围。

23. 注册事项 23，修改药品包装标签，是指按照药品管理的有关规定，国家药品标准或经过核准的药品说明书内容，对该药品的包装标签进行相应修改。

24. 注册事项 24，变更国内生产药品的包装规格应当符合以下要求：

(1) 药品包装规格应当经济、方便。有使用疗程的药品，其包装规格一般应当根据该药品使用疗程确定。

(2) 申请药品注射剂配一次性使用注射器或者输液器的包装、药品注射剂配其专用溶剂的包装的，不得另行命名，所配注射器、输液器或者溶剂必需已获准注册，且注射器、输液器的灭菌有效期或者溶剂的有效期不得短于药品的有效期。

25. 注册事项 25，变更药品有效期。

26. 注册事项 26，改变国内生产药品制剂的原料药产地，是指国内药品生产企业改换其生产药品制剂所用原料药的生产厂，该原料药必须具有药品批准文号或者进口药品注册证书，并提供获得该原料药的合法性资料。

27. 注册事项 27，改变药品外观，但不改变药品标准的。

28. 注册事项 28，改变进口药品注册代理机构。

上述申报注册事项 1、5~10、12、15、20，应当对 3 个批号药品进行药品注册检验。申报注册事项 26，应当对 1 个批号药品进行药品注册检验。申报注册事项 24，属于改变灌装量的，应当对 3 个批号药品进行药品注册检验。

二十二、药品补充申请的申报资料项目有哪些

《药品注册管理办法》附件 4 之二规定了药品补充申请注册的申报资料项目，计 8 项。

1. 药品批准证明文件及其附件的复印件。

包括与申请事项有关的本品各种批准文件，如药品注册批件、

补充申请批件、商品名批准文件、药品标准颁布件、药品标准修订批件和统一换发药品批准文号的文件、《新药证书》、《进口药品注册证》、《医药产品注册证》等。附件包括上述批件的附件，如药品标准、说明书、包括标签样稿及其他附件。

2. 证明性文件：

(1) 申请人是药品生产企业的，应当提供《药品生产许可证》及其变更记录页、营业执照、《药品生产质量管理规范》认证证书复印件；申请人不是药品生产企业的，应当提供其机构合法登记证明文件的复印件；

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、公证书及其中文译本，以及中国代理机构的营业执照复印件；

(2) 对于不同申请事项，应当按照“申报资料项目表”要求分别提供有关证明文件；

(3) 对于进口药品，应当提交其生产国家或者地区药品管理机构出具的允许药品变更的证明文件、公证书及其中文译本。其格式应当符合中药、天然药物、化学药品、生物制品申报资料项目中对有关证明性文件的要求。

3. 修订的药品说明书样稿，并附详细修订说明。

4. 修订的药品包装标签样稿，并附详细修订说明。

5. 药学研究资料。

根据对注册事项的不同要求，分别提供部分或全部药学研究试验资料和必要的国内外文献资料，申报资料项目按照附件一～三中相应的申报资料项目提供。

6. 药理毒理研究资料。

根据对注册事项的不同要求，分别提供部分或全部药理毒理研究的试验资料和必要的国内外文献资料，申报资料项目按照附件一～三中相应的申报资料项目提供。

7. 临床试验资料：要求进行临床试验的，应当按照附件一～

三中相应的申报资料项目中的要求，在临床试验前后分别提交所需项目资料。不要求进行临床试验的，可提供有关的临床试验文献。

8. 药品实样。

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

《药品注册管理办法》附件4之三列出了“申报资料项目表”(表2-7)，对药品补充申请注册事项及申报资料项目做出了规定，申报单位应按此“申报资料项目表”的要求报送资料。

表2-7 药品补充申请注册申报资料项目表

国家食品药品监督管理局审批的事项	注 册 事 项	1	2			3	4	5	6	7	8
			①	②	③						
	1. 持有新药证书的药品生产企业申请该药品的批准文号	+	+	-	-	-	+	* 1	-	-	-
	2. 使用药品商品名称	+	+	* 2	+	+	+	-	-	-	-
	3. 增加中药的功能主治或者化学药品、生物制品国内已有标准的适应证	+	+	-	+	+	+	-	#	#	-
	4. 改变服用剂量或者适用人群范围	+	+	-	+	+	+	-	#	#	-
	5. 变更药品规格	+	+	+	+	+	+	+	-	* 3	+
	6. 变更药品处方中已有药用要求的辅料	+	+	-	+	* 4	* 4	+	-	-	+
	7. 改变影响药品质量的生产工艺	+	+	-	+	* 4	* 4	+	#	#	+
	8. 修改药品注册标准	+	+	-	+	* 4	* 4	* 5	-	-	-
	9. 替代或减去国家药品标准处方中的毒性药材或处于濒危状态的药材	+	+	* 6	+	+	+	#	#	#	+
	10. 变更直接接触的包装材料或者容器	+	+	-	+	* 4	* 4	* 7	-	-	+
	11. 申请药品组合包装	+	+	-	+	+	+	-	* 8	* 8	+
	12. 新药的技术转让	* 9	+	* 10	-	+	+	* 1	-	* 11	+
	13. 药品试行标准转为正式标准	* 12	+	-	-	* 4	* 4	#	-	-	+
	14. 变更进口药品注册证的登记项目。如药品名称、制药厂商名称、注册地址、药品包装规格	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-
	15. 改变进口药品的产地	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+
	16. 改变进口药品的国外包装厂	+	+	* 13	+	+	+	* 14	-	-	+

国家食品药品监督管理局审批的事项	注册事项	1	2			3	4	5	6	7	8
			①	②	③						
	17. 进口药品在中国国内分包装	+	+	* 15	-	+	+	* 16	-	-	+
	18. 改变进口药品制剂所用原料药的产地	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+
	19. 变更国内药品生产企业名称	+	+	* 17	-	+	+	-	-	-	-
	20. 国内药品生产企业内部变更药品生产场地	+	+	* 18	-	* 4	* 4	* 1	-	-	+
	21. 根据国家药品标准或者国家食品药品监督管理局的要求修改药品说明书	+	+	* 19	-	+	+	-	-	-	-
	22. 补充完善药品说明书安全性内容	+	+	-	+	+	+	-	* 20	* 21	-
	23. 修改药品包装标签	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-
	24. 变更国内生产药品的包装规格	+	+	-	-	+	+	+	-	* 3	+
	25. 变更药品有效期	+	+	-	+	+	+	* 22	-	-	-
	26. 改变国内生产药品制剂的原料药产地	+	+	-	-	-	* 4	* 23	-	-	+
	27. 改变药品外观,但不改变药品标准的	+	+	-	+	+	* 4	+	-	-	+
	28. 改变进口药品注册代理机构	+	+	* 24	-	-	-	-	-	-	-

注： * 1 仅提供连续 3 个批号的样品检验报告书。

* 2 提供商标查询单。

* 3 提供临床使用情况报告或文献。

* 4 如有修改的应当提供。

* 5 仅提供质量研究工作的试验资料及文献资料、药品标准草案及起草说明、连续 3 个批号的样品检验报告书。

* 6 有关毒性药材、处于濒危状态药材的证明文件，或者有关部门要求进行替代、减去的文件、证明。

* 7 仅提供连续 3 个批号的样品检验报告书、药物稳定性研究的试验资料、直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准。

* 8 按照中药、化学药品、生物制品注册分类中已在国外上市但尚未在国内上市销售的复方制剂的相应资料要求提供。其中药学研究部分仅提供药物稳定性研究的试验

资料、直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准、连续 3 个批号的样品检验报告书。

- * 9 同时提交新药证书原件。
- * 10 提供技术转让有关各方签订的转让合同，原生产企业放弃生产的应当提供相应文件。
- * 11 国家食品药品监督管理局根据评价需要另行提出要求。
- * 12 同时提供经审评通过的原新药申报资料综述和药学研究部分及其有关审查意见。
- * 13 提供包装厂所在国家或地区药品管理机构出具的该药品包装企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。
- * 14 仅提供分包装工艺、药物稳定性研究的试验资料、直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准、连续 3 个批号的样品检验报告书。
- * 15 提供进口药品分包装合同（含使用进口药品商标的授权）。
- * 16 仅提供分包装工艺、直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准。
- * 17 提供新的国家药品标准或者国家食品药品监督管理局要求修改药品说明书的文件。
- * 18 提供有关管理机构同意药品生产企业变更生产场地的证明文件。
- * 19 提供有关管理机构同意更名的文件复印件，更名前与更名后的营业执照、《药品生产许可证》、药品生产质量管理规范认证证书等的复印件。
- * 20 可提供毒理研究的试验资料或者文献资料。
- * 21 可提供文献资料。
- * 22 仅提供药品稳定性研究的试验资料和连续 3 个批号的样品检验报告书。
- * 23 仅提供原料药的批准证明文件及其合法来源证明、制剂 1 个批号的检验报告书。
- * 24 提供境外制药厂商委托新的中国药品注册代理机构代理申报的委托文书、公证书文及其中文译本，新的中国药品注册代理机构的营业执照复印件，境外制药厂商解除原委托代理注册关系的文书、公证文书及其中文译本。

“#”见“注册事项、申报资料项目说明及有关要求”中对应编号（#3 可参见本书本章本节第二十题之 3，即注册事项 3 之说明；#5 为注册事项 6 之说明，#6 为注册事项 11 之说明）。

二十四、境内生产药品再注册申报资料项目有哪些
《药品注册管理办法》附件 5 之一规定了境内生产药品再注册申报资料项目，有以下 7 项。

1. 证明性文件

(1) 药品批准证明文件及食品药品监督管理部门批准变更的文件；

(2) 《药品生产许可证》复印件；

(3) 营业执照复印件；

(4) 《药品生产质量管理规范》认证证书复印件。

2. 五年内生产、销售、抽验情况总结，对产品不合格情况应当做出说明。

3. 五年内药品临床使用情况及不良反应情况总结。

4. 有下列情形的，应当提供相应资料或者说明：

(1) 药品批准证明文件或者再注册批准文件中要求继续完成工作的，应当提供工作完成后的总结报告，并附相应资料；

(2) 需要进行Ⅳ期临床试验的，应当提供监测情况报告；

(3) 有新药监测期的药品，应当提供监测情况报告。

5. 提供药品处方、生产工艺、药品标准。凡药品处方、生产工艺、药品标准与上次注册内容有改变的，应当指出具体改变内容，并提供批准证明文件。

6. 生产药品制剂所用原料药的来源。改变原料药来源的，应当提供批准证明文件。

7. 药品最小销售单元的现行包装、标签和说明书实样。

二十五、进口药品再注册申报资料项目有哪些

《药品注册管理办法》附件 5 之二规定了进口药品再注册申报资料项目，有以下 8 点。

1. 证明性文件：

(1) 《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》复印件及国家食品药品监督管理局批准有关补充申请批件的复印件；

(2) 药品生产国家或者地区药品管理机构出具的允许该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、公证书及其中文译本；

(3) 药品生产国家或者地区药品管理机构允许药品进行变更的

证明文件、公证书及其中文译本；

(4) 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；

(5) 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、公证书及其中文译本，以及中国代理机构的营业执照复印件。

2. 五年内在中国进口、销售情况的总结报告，对于不合格情况应当做出说明。

3. 药品进口销售五年来临床使用及不良反应情况的总结报告。

4. 首次再注册药品有下列情形的，应当提供相应资料或者说明：

(1) 需要进行Ⅳ期临床试验的应当提供Ⅳ期临床试验总结报告；

(2) 药品批准证明文件或者再注册批准文件中要求继续完成工作的，应当提供工作总结报告，并附相应资料。

5. 提供药品处方、生产工艺、药品标准和检验方法。凡药品处方、生产工艺、药品标准和检验方法与上次注册内容有改变的，应当指出具体改变内容，并提供批准证明文件。

6. 生产药品制剂所用原料药的来源。改变原料药来源的，应当提供批准证明文件。

7. 在中国市场销售药品最小销售单元的包装、标签和说明书实样。

8. 药品生产国家或者地区药品管理机构批准的现行原文说明书及其中文译本。

二十六、有关药品质量标准及检验方面的问题还有哪些

在SFDA药品注册司举办的多期培训班上，有关药品质量标准及检验方面的问题综合答疑如下。

1. 国家药品标准指的是国家药典标准，那么进口药品已在国内销售多时，但尚未列入药典，仿制该算几类？

仿制该算6类。《药品注册管理办法》第一百五十五条第一款

明确表述国家药品标准的定义和内容：“国家药品标准，是指国家为保证药品质量所制定的质量指标、检验方法以及生产工艺等的技术要求，包括国家药品监督管理局颁布的《中华人民共和国药典》、药品注册标准和其他药品标准。”对于仿制来讲，不是仿制标准，而是仿制药品。对未列入《中华人民共和国药典》如进口药品的仿制，国内企业须按自己的条件，从原材料的选择、工艺研究、药品质量的确定等整个过程进行研究。

2. 进入标准试行期的药物，可否接受其他同品种申请或进口？

《药品注册管理办法》第一百五十八条规定新药批准生产后其标准为试行标准；对于是否接受其他同品种申请或进口是依据该药是否处于监测期。《药品注册管理办法》第六十八条规定，监测期内的新药，国家药品监督管理局不批准其他企业生产和进口。

3. 进口药品的注册标准，属试行标准还是正式标准？

进口药品注册标准通常均为正式标准。

4. 已批准进口的药品质量标准如何颁布，企业如何获得？

进口药品注册标准及国内企业的药品注册标准，仅颁布到省级药品监督管理部门，供监督管理用；其他企业不能获得。

5. 药品试行标准转正，需提供生产总批次及部分产品的全检数据，一般每年统计不少于多少个连续批号，如果厂家由于市场因素，两年内累计未生产不到 10 批的，是否会影响到转正？

对此问题，《药品注册管理办法》中没有明确规定。只要理由合理，生产批次不影响到转正。但为保证转正标准的可行性，建议企业在标准试行期内做好考核工作。

6. 标准品、对照品是否必须由中国药品生物制品检定所检定？

国家标准品、对照品等药品标准物质是由中国药品生物制品检定所负责标定和管理。企业在申报新药时的标准品等由企业自行检定，但中国药品生物制品检定所要对申报新药的资料包括标准品的资料进行审查并提出意见。

7. 药品试行标准时期，能否提出补充申请变更药品有效期？

可以。但必须提供完整的药品稳定性试验资料。

8. 监测期过后，可作为申请已有国家标准的药品的品种，该国家标准是什么标准，和该品种的注册标准是什么关系？

监测期过后，SFDA 会根据该药品的情况制定最基本的药品标准，即《中华人民共和国药典》。无论《中华人民共和国药典》中是否收载，注册标准是该药品生产企业必须执行的标准，不能生产符合《中华人民共和国药典》而低于该注册标准的药品。

9. 《药品注册管理办法》第一百五十五条有关国家药品标准的定义中，“其他药品标准”是否包括进口注册标准或国外药典收载的标准？

《药品注册管理办法》中所指“其他药品标准”是指原部颁或者局颁标准。

10. 药品标准两年试行期是否对新药注册分类1~5类药都一样？

药品标准的试行期均为两年。

11. 进口药品复核标准是否为国家药品标准？

是国家药品标准的一种，即药品注册标准。

12. 标准一般为企业重要的技术资料。是否对企业的注册标准实行一定的保护，不予公告？

药品标准是企业重要的技术资料，因此企业的注册标准是不公开的，仅颁布至相应的药品监督管理及检验机构。

13. 注册标准与新药试行标准有何区别？注册标准能否仿制？

新药批准生产时批准的药品标准为试行标准，试行两年后予以转正。无论是试行标准还是转正后的标准，都是该药品的注册标准，该企业必须执行注册标准。

具有正式注册标准的药品，若无保护期或监测期的限制，可以仿制，但仿制的是药品，而不是药品标准。

14. 注册标准和正式标准之间有什么关系？

《药品注册管理办法》第一百五十五条第二款对药品注册标准定义为“是指国家食品药品监督管理局批准给申请人特定药品的标准，生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准。”正式标准

是指新药试行标准转正后的标准以及国家已批准或者已经收载在《中华人民共和国药典》中的标准。两者既有联系，又有不同。

15. 《药品注册管理办法》在试行标准转正审批程序上与原来的规章有何不同？是否由药品注册司负责受理审批？

《药品注册管理办法》规定，试行标准转正须首先向所在地的省级药品监督管理局提出申请，经初审合格后报国家药品监督管理局，由国家药典委员会负责组织审评后，报国家药品监督管理局批准。试行标准转正按药品补充申请办理，由国家药品监督管理局药品注册司受理。

16. 国家药品标准是否包括国外的药品法定标准？

不包括。

17. 已有国家标准药品的进口申请是否允许？

允许申请进口注册。

18. 进口药品的标准被确定为国家标准是否可在适当时候公布？

进口药品注册标准仅发布至相应的药品监督部门，供监督管理用，不对外公布。若该品种收入《中华人民共和国药典》，则公布《中华人民共和国药典》标准。

19. 试行标准转正因特殊原因在届满前2个月或1个月或届满后提出申请是否可以？是否可申述理由？

国务院公布的《药品管理法实施条例》第三十二条规定试行标准期满未按照规定提出转正申请的，将会撤销该试行标准和依据该试行标准生产药品的批准文号。

20. 进口药品标准，是注册标准，是否是国家正式标准，可否可以马上仿制？

注册标准是国家药品标准的一种。仿制是研究生产药品，而不是仿制药品标准。对进口注册的药品是否可以仿制，还需查看该品种是否在我国获得药品专利或者是否具有行政保护。

21. 注册标准同试行标准和转正标准三者之间有什么关系？注册标准和国家标准不一致，国家抽检时依据国家标准还是注册标

准？同一品种，不同标准如何判断合格与否？尺度不一致如何办？

注册标准是该药品生产企业生产该药品所必须执行的标准，如果该药品有多个企业被批准生产，也就是有多个药品注册标准，但均不得低于《中华人民共和国药典》的标准；注册标准仅适用于特定的企业生产该种药品，不适用于其他企业；药品监督管理部门依据该企业的药品注册标准检验、监督，不以这个企业的注册标准去检验另一个企业生产的同类药品，也不能仅以《中华人民共和国药典》来检验和监督。

二十七、如何进行药品注册的电子文本申报

原国家药品监督管理局苏监注函〔2002〕240号文件“关于药品注册申报及受理事项的通知”中有关事项之三，对药品注册的电子文本申报做出了规定；之四规定了电子化申报的资料项目。

SFDA 药品注册司已在 SFDA 网站发布《药品注册申请表》、《药品补充申请表》和《药品再注册申请表》及其填报软件，供下载使用。省级药品监督管理局在受理审查申请表时，应当注意其打印表格与电子数据两者的“数据核对码”是否相同，以保证电子数据符合要求。要求申请人注意下载最新版本申请表填报软件进行填表、修改和打印。各类药品注册申请应当同时报送打印表格及用该软件生成的电子数据，并提交药品标准、说明书、包装、标签样稿和有关综述性资料的电子文本，要确保两者的数据一致。

向 SFDA 药品注册司报送申报资料前，要将其电子数据以电子邮件形式先行发送，查询 SFDA 网站确认收到，以利于受理工作顺利进行。药品注册受理的专用邮箱地址为：ypzcs1 @ sfda.gov.cn 或者 ypzcs1 @ nicpbp.org.cn。

为提高审批工作效率，逐步实施药品注册申请的电子化申报，SFDA 药品注册司要求申请人对下述药品注册申报资料应当同时提交电子文本。

中药、天然药物：项目 1、3~7、19 和 29；

化学药品：项目 1、3~7、16 和 28；

治疗用生物制品：项目 1、3~7、16、29、35 和 36；

预防用生物制品：项目 1、2、7、13、15 和 17；

补充申请：新的药品标准、说明书及包装、标签样稿；

再注册申请：有关情况报告和说明性资料。

以上项目资料中的证明性文件、图形图像或者文献资料的复印件，可暂不要求提供电子文本。

二十八、药品注册的咨询电话及答疑网址是什么

国家食品药品监督管理局药品注册司自 2003 年 11 月 24 日起，开通药品注册咨询热线，同时还开展网上答疑咨询工作。

电话咨询热线号码为：010-88373856。咨询日期为每周一至周四，时间为上午 8 时 30 分至 11 时 30 分，下午 13 时 30 分至 16 时（法定节假日除外）；网上咨询答疑网站的网址是：www.sfda.gov.cn。提问时可用浏览器点击首页页面的“药品注册司”进入下一页面，再点击“问题解答”。在页面的上方点击表单方式或邮件方式（直接调用 out-look Express）均可。提交后择日上网查看答复。咨询范围为药品注册管理业务及相关内容。

二十九、药品审评中心的网站及咨询电话是什么

国家食品药品监督管理局药品审评中心是对药品技术审评的办事机构。药品技术审评是药品注册管理工作的重要一环，也是药品上市前的技术关口。该中心围绕建立以服务为本的审评机制，从规范化建设入手，通过开放交流、推行联系人制度以提高综合评价能力，以审评网络管理系统来强化执行程序、规范审评管理，从而强调提高审评质量和效率。

1. 药品审评中心的网站（CDE 网站）为 <http://www.cde.org.cn>。

可通过药审中心网站的信息反馈栏目，反映不理解的问题，并应留下姓名以及便捷的联系方式。

2. 每周三咨询接待日，通过拨打药审中心咨询电话（010）68585566—199，与负责具体审评的联系人沟通；或到药审中心与联系人进行面对面沟通。

3. 通过书面来函的方式，药审中心会在规定的时间内予以

回复。

三十、什么是补充资料通知

补充资料通知是药品审评中心按照药品技术审评程序，对某个具体品种进行技术审评后，针对该品种在安全性、和/或有效性、和/或质量控制方面存在的问题，在药品技术审评过程中，与药品注册申请人交换审评意见的文件方式。

补充资料通知的内容是针对现有申报资料不能说明的，涉及品种安全性、和/或有效性、和/或质量控制方面评价的重大或关键问题所要求进行的补充。目前，有两种补充资料通知形式，即“补充资料通知”（书面通知）及“非书面补充资料通知”（电话通知）。

三十一、补充资料规定时限是多少

书面的补充资料通知要求需在 4 个月内完成递交补充资料（《药品注册管理办法》第一百八十四条）。

电话通知的非书面补充资料通知要求注册申请人在 20 个工作日内递交补充通知。

三十二、如何理解“补充资料通知”

注册申请人要做好补充资料的准备工作，首先要充分理解、熟悉“补充资料通知”。具体注意以下 5 点。

1. “补充资料通知”标题下发文编号的含义。“药审补字〔2002〕I * * * * *”字样中：〔2002〕代表年号；I、II、III、IV 分别代表药品审评中心审评一、二、三、四部；* * * * * 代表序号，共五位，采用流水号大排序的方式。

2. 对注册申请人同一次申报的一个品种的原料药和制剂，药品审评中心通常会同时寄发“补充资料通知”。注册申请人若担心遗漏，可垂询药品审评中心审评管理与协调部的协调与培训组的相关人员（总机 010-68585566）。

3. 当注册申请人对补充通知内容有不理解时，可与品种所对应的审评部门的有关人员联系（联系电话见药品审评中心 CDE 网站上发布的“管理岗位联系方式一览表”）。

4. 若注册申请人对通知中所要求的内容有异议，可以书面方

式申述理由，并连同其他补充内容一并以补充资料的形式报送药品审评中心。

5. 补充资料通知的附件——补充资料注意事项。

三十三、《补充资料注意事项》的说明要点是什么

药品审评中心将近年来收集到的注册申请人对于补充资料诸事项的疑惑、存在的问题和反馈意见综合归纳为《补充资料注意事项》，并不断丰富其内容。修改版本在右上角以年度和版本号表示。其说明要点如下。

1. 有关盖章的说明

- 各项补充资料一律使用 A4 型中性纸（规格为 210 mm × 297 mm）。
- 所有申报单位均须盖章。
- 试验单位只需在其所负责的试验资料上的落款处盖章。
- 申报单位可采用在资料封面及骑缝盖章的方式，可无须在每页资料上盖章。

2. 有关资料份数及原件的说明

- 请提交一式三份补充资料，非书面通知之补充资料只须准备一式两份。其中至少应有一套为原件（加盖印章的原件）。
- 为保证审评工作的需要，所有补充资料请务必按照要求的份数准备，包括作为补充资料的文献资料、图谱等。
- 应特别注意检验报告等证明性文件及其他须提交原件的资料，至少应有一套为原件。

3. 有关资料装袋的说明

- 请务必将每套补充资料分别整理，并将每套资料装入一个独立的文件袋中。

● 请注意确保所有资料的原件集中在一套资料中。

4. 有关“补充资料报告”的说明

- 文件袋的正面应注明：收审号、品名、申报单位，并标注原件、复印件。文件袋中资料的顺序为：提交补充资料的报告、补充资料通知复印件、资料目录、技术资料（按补充资料通知中各项意

见的顺序排列)。

- “提交补充资料的报告”系指注册申请人为报送补充资料所做的说明，须加盖公章。

三十四、补充资料的提交方式有哪些

自2003年7月起，注册申请人在提交补充资料时，可以自主选择到药品审评中心提交或采用邮寄方式提交。在选择邮寄方式提交资料时，要注意以下事项。

1. 严格按照补充通知的内容要求提交补充资料。若注册申请人在寄交补充资料时，一并提交了其他超出通知内容的资料，药品审评中心不予受理，该部分资料不予退回，由中心统一销毁处理。
2. 为保证邮寄资料安全、及时送达中心，请尽可能以特快专递的方式邮寄，并注明档案资料组收。非书面形式通知的补充资料，请在邮件左下角注明“非书面”字样。
3. 邮件中准确注明单位名称、联系人、联系电话、传真等。
4. 药品审评中心在正式受理上述资料后，会以挂号信的方式邮寄回执单，请注意查收。

药物临床前研究篇

第三章 药物临床前研究概论

新修订的《药品管理法》第二十九条规定：“研制新药，必须按照国务院药品监督管理部门的规定如实报送研制方法、质量指标、药理及毒理试验结果等有关资料和样品，经国务院药品监督管理部门批准后，方可进行临床试验。药物临床试验机构资格的认定办法，由国务院药品监督管理部门、国务院卫生行政部门共同制定。完成临床试验并通过审批的新药，由国务院药品监督管理部门批准，发给新药证书。”这一条是我国药品管理法律法规对新药研究的原则规定。新药研究的内容，包括工艺路线、质量标准、临床前药理及临床研究，即药学评价、临床前药理毒理学评价、临床药理研究等。

《药品管理法实施条例》对新药研究管理的事权划分做出了规定，进一步明确了药品管理法对新药研究管理的实施细则。

上述法律法规都强调了：药物的非临床安全性评价研究机构和临床试验机构必须分别执行《药物非临床研究质量管理规范》、《药物临床试验质量管理规范》。在《药品注册管理办法》中，第十七条再次强调了“药物临床前研究应当执行有关管理规定，其中安全性评价研究必须执行《药物非临床研究质量管理规范》。”

自2005年1月1日起，《药物研究与监督管理办法》将分步实施、逐步完善，创新药、中药注射剂、生物制品等产品类别被首批确定强制实施GLP。至此，一条从研发、生产到销售的GLP—GCP—GMP—GSP—GUP药品安全链条将真正完整地串联起来；而GLP的强制推行，同时也从源头上为长期以来政府全力推进保证群众安全有效用药工作提供了有力保障。

第一节 药物临床前研究的目的意义

《药品注册管理办法》第十五条规定：“为申请药品注册而进行的药物临床前研究，包括药物的合成工艺、提取方法、理化性质及纯度、剂型选择、处方筛选、制备工艺、检验方法、质量指标、稳定性，药理、毒理、动物药代动力学研究等。中药制剂还包括原药材的来源、加工及炮制等的研究；生物制品还包括菌毒种、细胞株、生物组织等起始材料的来源、质量标准、保存条件、生物学特征、遗传稳定性及免疫学的研究等。”其中核心内容之一是毒理学评价，进一步体现为新药临床前安全性评价。

在药物开发过程中，临床前药物安全性评价（drug safety evaluation, DSE）主要指新药安全性评价。在我国，新药等申请注册的技术审评，主要由 SFDA 所属药品审评中心负责；而上市后药品的再评价及不良反应监测等的技术业务组织工作等则由 SFDA 所属的药品评价中心负责。两者工作是紧密相连而又有分工的。

新药临床前安全性评价涉及内容广泛，分为一般毒性评价和特殊毒性评价两大部分。根据 ICH 药品注册的国际技术要求安全性部分的指导原则及毒理学评价要求，主要对以下各项有关药物的毒性进行确定：

- 药物短期（急性）作用或长期（慢性）作用；
- 药物潜在对特定器官的毒性；
- 毒性作用的方式、部位和程度；
- 在特定时间过程中，高-中-低剂量的剂量-效应关系；
- 性别、生育或致畸毒性；
- 药物的致癌性和遗传毒性。

因此，有必要以新药临床前安全性评价为代表来讨论药物临床前研究的目的意义。

一、新药临床前安全性评价的目的意义是什么

新药（new drug）临床前安全性评价的目的，就是提供新药对

人体健康危害程度的科学依据，预测新药对人体健康的有害程度，淘汰危害大的，权衡有危害的，通过危害小的，理想的是没有危害的新药，使新药成为人类同疾病作斗争的有力武器。简而言之，就是为了降低临床试验研究安全性方面的风险，使安全、有效、质量可控的药品上市，为人类健康服务。

一般来讲，使上市新药在临床剂量下无毒或毒性很小，对保证患者的安全有重大意义，而新药临床前安全性评价的真正意义也在于此。药物临床前研究的评价作为药物评价全过程的第一关对加强药品管理，保证药品质量，保障人民群众用药及时、方便、安全、有效，维护人民群众身体健康有重大意义，而且对保持社会稳定、保证改革开放和经济建设顺利进行也有重大意义。

随着科学技术、化学工业和制药工业等的迅速发展，目前国际上各国登记的，如美国《化学文摘》（Chemical Abstracts, CA）登记的化学品约有 1000 万种，常用的也有 10 万种，每年用量高达 1 万吨。在美国现有 6.2 万种化学品需管理，每年投放市场的新化学品约 1500 种左右。1992 年联合国环境与发展大会将有毒化学品列为 21 世纪全球 7 大环境问题之一。药品就是用于人的化学品，而适当的剂量和不同临床用途就将药物和毒物区别开来，这就是说任何药物或所谓无毒药物超过限量或改变应用范围或用药途径都有可能变成毒物。一般认为无毒的维生素（如维生素 A、维生素 D）等超过限量也会对人产生毒性作用，给病人带来损害和痛苦。当然，从总体上说，新的化学品的不断问世，给人类社会带来文明和福音，但同时也带来污染和毒害。

药品是关系人命安危的特殊商品；现实需要人们必须重视新药评价，加强药品管理。有些慢性病需终生用药，对其安全性的要求就更高。在国际上，有许多新药往往因安全性评价通不过而不能投放市场。20 世纪 12 次较大的药害事件，给人类留下惨痛的历史教训；血的教训，警示当今，意义重大。新药审批的严格要求促使了科学技术的进步，使人类更加理智和谨慎，必须以科学的态度，确保药品的安全、有效和质量可控，同时对上市的药品还要进行不良

反应的监测，因为药物临床前研究及临床试验都有一定的局限性。

二、药物研究开发的机构要具备什么条件

《药品注册管理办法》第十七条规定：“从事药物研究开发的机构必须具有与试验研究项目相适应的人员、场地、设备、仪器和管理制度；所用试验动物、试剂和原材料应当符合国家有关规定和要求，并应当保证所有试验数据和资料的真实性。”这一条的规定与第十六条的规定相互补充，也就是说，药物研究开发机构要执行GLP。法规强调了“安全性评价研究必须执行《药物非临床研究质量管理规范》”，而对于从事药物研究开发的所有机构来说，则必须具备一定的条件。第十七条从人员、硬件、软件等方面提出了基本要求。有了这些基本条件，并且按照国家有关规定和要求去做，就能够保证所有试验数据和资料的真实性。从这一点上，就能够达到药物临床前研究的目的，从真正地保证人体用药的安全有效的意义上符合国家的有关规定和要求，而GLP正是药物研究开发机构进行质量管理的基本准则和最起码的要求。

三、如何正确评估新药临床前安全性评价

新药临床前安全性评价是新药评价全过程的首要环节，其意义重大。但是，必须认识到新药临床前安全性评价又有一定的局限性，因为它的正确性受多因素（如药物理化性质，实验动物种属、个体差异，赋形剂及给药途径，实验室条件与操作技术等）的影响，有的是无法克服的，因此根据临床前毒性试验来预测临床用药的安全性是有一定风险的。造成风险的原因主要来自两方面：一方面是新药本身；另一方面来自现有毒理学评价手段。新药不断地改变着化学结构和由之而产生的药理毒理学特征，总不同于已有的老药，因而也往往超出人们原有的知识、经验和评价手段所达到的预测能力；同样，现有的评价手段也未必完全适应“新药”评价的需要，更主要的还是临床前毒理学评价的基本手段是动物毒性实验，而动物实验本身存在许多缺点，有些缺点甚至是难以克服的。一些新药上临床后出现毒副反应就充分说明了这一点。举例来说，前些年由英国葛兰素威康药厂推出的、治疗过敏性肠道综合征的新药罗

肠欣 (lotronex)，上市仅仅几个月，就被撤了下来，其原因就是发现它具有一些严重的药品不良反应 (ADR)，主要为危及生命的缺血性大肠炎及严重的便秘。再如，由荷兰 Organon 制药公司推出的肌肉松弛剂雷库溴铵 (Rapacuronium Bromide)，上市一年多后，因为发现该药有致命的严重支气管痉挛副作用而被撤出市场。人们对自身健康、对病人的保护意识越来越加强，对药物安全性的要求越来越严格。现在一种新药的推出，并不是通过了临床前研究、临床研究，通过审批获准上市了，任务就完成了；实际上很多的研究项目是在新药上市以后进行的，很多药物的毒副作用就是在上市以后的跟踪研究中被发现的。新药临床前安全性评价，还是一门正在发展中的科学，其科学性需要在后基因组时代利用新的科技手段去完善，而其局限性则需要在不同的新药研究阶段，特别是新药上市后的Ⅳ期临床研究中不断去认识、去改善。

表现在动物实验方面的局限性主要有以下几点。

① 实验动物和人对药物反应的种属差异性。人与实验动物对药物反应存在着相关性，也存在种属差异性，即有的反应只出现在动物身上，有的反应只出现在人身上。例如，口服避孕药常见的一般毒性反应有恶心、头痛、不规则出血、乳房痛及血栓，但在动物身上反应不出来。又如，动物对甲醇 (CH_3OH) 的眼毒性反应轻，而人比较敏感，因动物眼内有一种特异酶，它能将甲醇转化成低毒的甲酸盐。动物与人共同出现的反应仅占一部分，有人通过实验认为，动物和人共同的反应平均仅占一个药物总反应的 $1/4$ 左右。这是一种笼统的、平均的概念，而事实上很可能就某种药来说，人与动物的共同反应占很高的比率，而对另一种药来说共同反应可能占很小的比例。

② 实验动物数量的有限性。受各种因素的制约，实验动物的数量不可能多。那些发生率低的毒性反应，在少量的动物中难以发现。表 3-1 为经过统计学处理的为发现新药的毒性作用在毒性试验中所需的动物数。从表中可以看出，要想确定发生率为 1% 的反应，则需要 299 只动物，这显然是不可能的。

表 3-1 为发现新药的毒性作用在毒性试验中所需的动物数

人体毒性作用 发生率/%	动物数 ^① (0.95 概率)/只	人体毒性作用 发生率/%	动物数 ^① (0.95 概率)/只
100	1	5	59
50	5	1	299
20	14	0.1	2995
10	29	0.01	29956

① 至少发现有一只动物产生毒性反应（假设人和动物对药物毒性反应的发生率相同）。

新药上临床后，出现某种发生率很低却又非常严重的毒性反应的例子并不少见。例如一种上市新药以 1/10000 的发生率而使 61 名病人中毒死亡。

③ 常规毒性试验所用的动物多系实验室培育的品种，反应单一，而临床病人很广泛，对药物的敏感性各不相同，有的可能对某种药物非常敏感而出现特异性反应 (idiosyncratic reaction)。

④ 毒性实验所用的动物多是健康的，而临床用药的病人则可能同时患有很多疾病。而某种疾病的存在往往成为发生某种毒性反应的必需条件。

⑤ 动物毒性试验中采用大剂量的做法也与临床用药相差甚远，特别是那些毒性低、给药量很大的药，有时会给实验结果造成假象。例如，在进行乳糖的长期毒性试验时，大剂量导致钙性肾病 (calcium nephropathy)，此结果令人费解，后经深入研究分析，才弄清该病并不是乳糖直接造成的，而是由于乳糖剂量过大，超过了小肠的水解吸收能力，使大量乳糖残留于肠内，引起肠道细菌发酵，导致腹泻、失水、失钠，使肾小管代偿性地增加对钠钙的重吸收，久之引起钙性肾病。

在认识和正确评估动物毒性试验的局限性的同时，人们需要随着科技进步而不断提高临床前毒理学评价的预测能力，其科学性已经历历史而证实，并在实践中逐步完善。例如，致癌、致畸、生殖及三代生殖试验等的试验方法和模型的建立，就是经历了发现一些化学物质致癌、“反应停”药物致畸、麻醉用气体的毒副作用、己烯

雌酚用于防止流产而致子代女性成熟后出现阴道癌等反应后的研究结果。又如，在临床发现青霉素严重的过敏反应致许多病人死亡后，经过深入的机理研究，找到了与人类有同样反应的动物模型——豚鼠，建立起检验这类药物过敏的方法。氨基糖苷类抗生素的耳毒性和肾毒性，也是在阐明发生机理的基础上，筛选出合适的动物模型，建立起特异的评价方法。又如，三环类抗抑郁药、安定药及镇痛药，在临床过量或长期服用引起病人心血管系统的损害，导致突然死亡。研究者们用生理学、生物化学和形态学等综合手段对比了人与动物对这类药物的心血管系统变化，找出共同的特异性观察指标，建立起评价这类药物对心脏损伤的实验方法。

总之，通过药物毒理学研究的进展，不断提高新药临床前毒理学评价的预测能力，不断缩小实验局限性的差距，使药物临床前研究更加科学合理。

第二节 药物临床前研究的内容

药物临床前研究的内容，包括药物合成工艺、提取方法、理化性质及纯度、剂型选择、处方筛选、制备工艺、检验方法、质量指标、稳定性，药理、毒理、动物药代动力学等。中药制剂还包括原药材的来源、加工及炮制等。生物制品还包括菌毒种、细胞株、生物组织等起始材料的质量标准、保存条件、遗传稳定性及免疫学的研究等。

归纳上述内容，药物临床前研究可分为药学研究和药理毒理研究。现主要以我国《药品注册管理办法》附件的要求为主，结合ICH的药品注册技术要求，择要简介如下。

一、新药的研究开发过程是什么

新药的研究开发（R & D）过程指的是从新的化学实体（new chemical entity, NCE）的发现到新药成功上市的过程。其中包括以下六个步骤。

1. 新药发现

通过计算机药物分子设计或通过植物、动物、矿物、微生物、

海洋生物等各种途径获取新的化学物质，然后将这些物质在特定的体外或体内药理模型上进行筛选评价，以发现具有新颖结构类型和显著药理特性的先导化合物（lead compound）。

2. 新药筛选

合成一系列与先导化合物结构类似的物质，进行定量构效关系（quantitative structure activity relationship, QSAR）研究，以优化化合物的治疗指数（therapeutic index, TI），选择一个最佳化合物作为临床候选药物。

3. 新药临床前研究

重点解决新药的安全性问题。新药临床前毒理试验所获得的资料，是设计临床人用剂量、预测临床可能出现的不良反应及其监测手段的主要依据；新药临床前研究必须遵循 GLP 进行。

4. 新药临床研究

提出临床新药研究申请（investigational new drug application, IND），并严格遵循 GCP 进行 I、II、III 期临床试验，如果证明新药是安全、有效、稳定的，则可申请注册。

5. 新药申请注册

在认真设计的临床前和临床研究完成后，可以提交新药申请（new drug application, NDA）。SFDA 审批一个新药申请意味着所提交的全部科学数据足以表明这个新药对于推荐的临床适应证是安全有效的，在其合适的生产和质量控制过程中有适当的保证，并且其标签能够体现药物正确使用的必需信息。制药企业必须通过 GMP 认证。

6. 新药上市监测

新药上市并未结束对药物的研究，IV 期临床试验及新药监测期的 ADR 监测，都是为保证人们用药安全有效而采取的必要措施。

上述新药研究开发的过程大致可分为三个主要阶段。第一阶段为新药发现筛选阶段，简称新药发现（medicine discovery）；第二阶段为新药发展（medicine development）阶段；第三阶段为上市（marketing）阶段。每一个阶段都有其各自的研究内容和重点。

二、如何进行新药的发现与筛选

新药研究开发是一项涉及化学、生物学、药学、生理学、医学和经济学等学科的复杂的系统的创新活动。发现新药是新药研究的起点和前提，发现不了新药，无从谈起新药研究。发现新药的途径，如经验积累、偶然机遇、药物普筛、综合筛选、天然品提取、定向合成、代谢研究、药理机制研究、利用毒副作用、老药新用等，但是发现新药的两条主要途径，一是从临床实践中发现，二是采用新技术筛选。从临幊上发现新药，虽然有很大的偶然性，但也有很大的必然性，对新药研究有很大的推动作用。举例说，原用于抗运动病的氯丙嗪在临幊上发现能有效地控制精神分裂症，以后的一系列研究不仅推动了现代抗精神病药的发展，而且翻开了现代精神药理学发展的新一页。又如，抗焦虑药丁螺环酮的临幊发现，为选择性抗焦虑剂的发展提供了新的方向和领域。临幊发现新活性（new activities）药物，是从人体试验中直接获取信息，但也有其局限性。而实验筛选研究，却是当今创新药必不可少的手段，并且采用现代化的新技术。20世纪新药研究集中在作用于细胞膜上的酶靶和受体靶，以信息的传递和阻断为目的，打细胞膜边缘战；而21世纪新药研究的热点则将是作用于细胞内的核靶和多糖靶，主要是细胞内基因的修饰与调控，打细胞核内战。当然对人体内400多个靶标的研究还将继续下去。新药研究的攻关病种和难点仍然是针对近年来严重威胁人类健康的病毒（如HIV、SARS等）、肿瘤、心脑血管性疾病和老年病。21世纪的新药研究，先导化合物的设计将成为热点；计算机辅助药物设计系统与生物工程相结合，将会使新药研发出现突飞猛进的发展；组合化学（combinatorial chemistry）^①与高通量筛选（high throughput screening）相结合，构成了发现新药的高速公路。图3-1列举了当代创新药物发现策略的框架图。

^① 组合化学是以构件单元（building block）的组合、连接为特征，平行、系统、反复地合成大量化学实体形成组合化学库（combinatorial library）的合成技术。

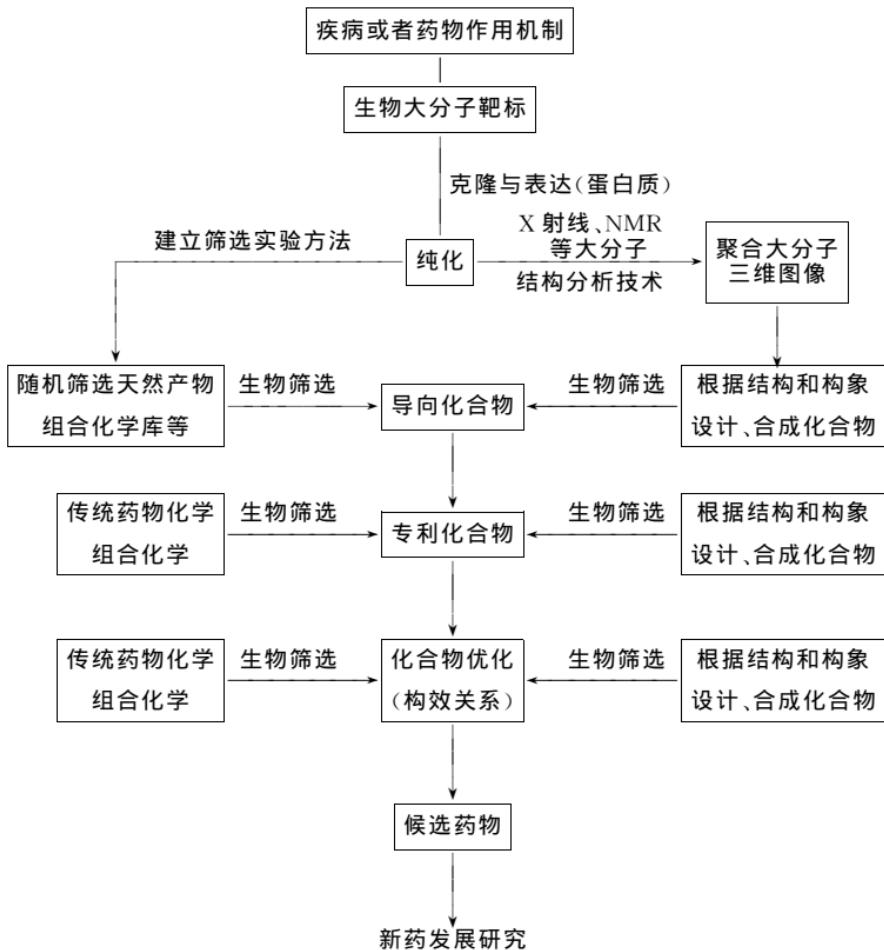


图 3-1 当代创新药物发现策略的框架图（引自《新药评价概论》）

NMR 为核磁共振 (nuclear magnetic resonance)

在当今世界上，发现一个新药后，临床前药理毒理学研究平均 3 年，临床研究平均需要 5 年，审批上市平均需要 2 年，三者相加平均 10 年；而耗资平均约需 3 亿～5 亿美元。而且一个新化合物能最终成为新药上市的概率仅为 1/10000。国际上大型医药集团、新药研制机构将精力倾注在新药发现过程上，在新药筛选上，投入了大量人力、物力，并使用现代新技术。但是率先性创新药物上市的速度越来越慢了，原因是多方面的，科学的、经济的、管理的等方面制约因素在发挥着作用。新药研发的难度越来越大，全球制

药业的新药开发费用在 2001 年为 285 亿美元，2002 年为 321 亿美元。我国是世界上最大的发展中国家，特别是在仿制新药受到限制的今天，药品专利制度已趋完备，新药研发资金严重不足、研究水平相对落后的现实国情中，制药企业如何扬长避短，获得拥有自主知识产权的新药，参与无可回避的国际竞争，确是一个战略选择问题。这就应该结合国情，从科学技术与经济角度考虑，最优选择模仿创新的战略，当然最终战略目标还是率先性创新药物的研发。模仿创新对于技术和财力都不足以支撑率先性创新药物的国家或制药集团来说，实为可行之路。它可以有效地发挥有限资源的使用效率，减少风险；还可以为新药研发进行必要的技术积累和资金积累，以增强技术和经济力量，最终实现逐步向率先创新药物研发的过渡。当然，合作研究如与国内外企业结成战略联盟，也可成为我国新药研发走向规模经济发展轨道、走向国际市场的可行性模式。当前在我国应该创造推进新药研发的主体从科研院所向企业转向的外部环境，鼓励和引导大专院校与科研院所中的强势群体流向强势企业，利用我国的优势资源，积极寻找国外优势合作伙伴，共享新药研发成果；在培育几个大型医药集团，实施跨国战略的同时，要建立企业的新药研发的有效率的决策机构，重视科学知识创新和自主知识产权，采用先进技术，基于全新结构上的 Me Too 药物❶ 创新，即走模仿创新之路；大力发展非专利药，加快推进中药现代化，也应是我国医药产业的出路所在。

国家医药“十五规划”提出，医药产业的发展核心是“突出优势、特色发展”。新药的发现与筛选，也应在“有所为、有所不为”的方针指导下，坚持发扬优势，特色发展。创新药物青蒿素、蒿甲醚系列抗疟新药，就是典型的例子。20 世纪 70 年代中国科学家在几家科研单位中从青蒿植物黄花蒿中提炼出抗疟有效成分青蒿素，但发现其存在溶解度差、制剂困难等问题。针对青蒿素的缺点，国

❶ 以药物有效活性成分为先导化合物而进行其各种不同系列衍生物开发，发现的新药称之为模仿（Me Too）药物。

内科研单位与制药企业等联合攻关，在近百个青蒿素衍生物中筛选出蒿甲醚这一活性物质，其抗疟活性是青蒿素的 6 倍，具有速效、低毒等优点，且在油中的溶解度比青蒿素大，有利于制备。在进行化学、药理、毒理、临床试验等基础上，证明了蒿甲醚的疗效及安全性，进一步在生产工艺、质量标准等方面进行了完善，终于在 1987 年 6 月获得蒿甲醚及其注射液的新药证书及生产批文。这是我国新药研发领域中走联合攻关、向规模经济发展的可行之路。

三、什么是新药研发的模仿创新

对于新药研发而言，模仿创新是在别人专利药物的基础上，以已知药物结构作为先导化合物进行化学结构修饰和改造，并通过系统的临床前及临床研究，获取自己的专利药的过程。

模仿创新不同于完全照抄他人化学结构的仿制药；同时这种方法无需经历发现先导化合物这一过程，而且有可供借鉴的药理评价体系，目的性强，投资少，周期短，成功率高。

目前在国际上模仿创新已得到广泛的应用。据统计，1975～1994 年间，全世界共上市 1061 个新化学实体，其中属于模仿创新的共 802 个，占总数的 76%。由此可见，模仿创新是国际上流行的一种后发优势明显的新药研发方法；是新药研发历经滞后性模仿—跟随性模仿—模仿创新—率先性创新的发展模式中较高级阶段。在制药界，模仿创新取得最大成功的例子是雷尼替丁和法莫替丁。为寻找抑制胃酸分泌，治疗消化道溃疡的药物，史克公司对组胺 H₂ 受体展开深入研究，经历漫长过程，最终于 1976 年上市第一个 H₂ 受体阻滞剂西咪替丁。随后，葛兰素和默克公司在其基础上进行进一步研究，很快便分别开发出了雷尼替丁和法莫替丁，在其后的市场营销中，雷尼替丁的年销售额大大超过西咪替丁，成为世界最畅销的药品之一。对我国医药产业而言，现阶段实行模仿创新战略是推进新药研发工作的明智选择。

四、如何进行药物的化学结构确证

《药品注册管理办法》附件 1 之二（二）13 及附件 2 之二（二）9，规定申报中药、天然药物及化学药品“确证化学结构或者

组分的试验资料及文献资料”。

凡合成、半合成药物及由天然物中提取的单体或组分中的主要成分，首先应确证其化学结构（包括构型），证明评价的新药正是所预测的化学结构。确证化学结构一般采用的方法有元素分析、官能团分析、四大光谱分析（紫外吸收光谱、红外吸收光谱、核磁共振谱和质谱）及 X 射线衍射等。必要时，针对新药的特点，应进行其他特殊分析，如旋光光谱、热分析等。

《化学药品原料药结构确证研究指导原则》（试行）要求：确证结构的方法，主要采用波谱分析方法，包括 IR (infrared, 红外)、UV (ultraviolet, 紫外)、NMR (核磁共振谱)、MS (质谱)，结合经典的理化分析和元素分析。需要时还应增加其他方法，如差热分析、热重分析、粉末 X 射线衍射等。手性药物的构型确证，可采用单晶 X 射线衍射、旋光光谱 (ORD)、圆二色谱 (CD) 以及化学方法。基本原则是，提供充分的试验数据和图谱，正确进行解析，能够确凿证明药物分子的结构。

五、如何对药物进行规范化命名

药品命名是药品标准化的重要组成部分。药典委员会负责对药品标准名称的确定。1991 年 3 月卫生部以卫药政发 (91) 第 63 号批准转发药典委员会拟定的“药品（原料药）命名原则”，同年 9 月根据命名原则修订的《药名词汇》一书再版发行；1992 年 8 月卫生部又以卫药政发 (1992) 第 276 号文转发药典委员会修改的“药品命名原则”。以后几年，药典委员会根据世界卫生组织 (WHO) 推荐使用的国际非专利药名 (international nonproprietary names for pharmaceutical substances, INN) 对《药名词汇》进行整理、补充。1997 年正式出版《中国药品通用名称》，书中收载了修订的“中国药品通用名称命名原则”。该原则规定：药品名称应科学、明确、简短；词干已确定的译名应尽量采用，使同类药品能体现系统性。按该原则制定的药品名称为中国药品通用名称 (Chinese approved drug names, CADN)。

《药品注册管理办法》附件 2 对化学药品名称说明包括通用名、

化学名、英文名、汉语拼音，并注明其化学结构式、分子量、分子式等；新制定的名称，应当说明命名依据。附件1对中药、天然药物的药品名称说明包括中文名、汉语拼音、英文名及命名依据。附件3对生物制品的药品名称说明包括通用名、英文名、汉语拼音、分子量等；新制定的名称，应说明依据。

六、如何进行药物合成工艺的优选与研究

合成药物研制过程分为实验研究阶段、小量试制阶段、中试生产阶段，最后才能过渡到工业生产。一般在小试时优选工艺路线，中试扩大研究。

1. 实验室研究阶段

这是新药研究的探索阶段，目的是发现先导化合物和对先导化合物的结构修饰，找出新药苗头。其主要任务有以下几点：

- ① 合理设计化合物，尽快完成这些化合物的合成；
- ② 利用各种手段，确证化合物的化学结构；
- ③ 测定化合物的主要理化参数；
- ④ 了解化合物的一般性质，而对化合物的合成方法不作过多的研究。

在这一阶段，为了制备少量的样品供药理筛选，应尽可能采用一切分离纯化手段，如反复分馏、多次重结晶、各种层析技术等。显然这样的合成方法与工业生产的距离很大。

2. 小量试制阶段

新药苗头确定后，应即进行小量试剂（简称小试）研究，提供足够数量的药物供临床前评价研究。其主要任务是对实验室原有的合成路线和方法进行全面的、系统的改革；在改革的基础上通过实验室批量合成，积累数据，提出一条基本适合于中试生产的合成工艺路线。小试阶段的研究重点应紧紧围绕影响工业生产的关键性问题，如缩短合成路线、提高产率、简化操作、降低成本和安全生产等。在小试阶段应该研究确定一条最佳的合成工艺路线。当然一个化合物往往有多种合成路线。在实验室合成时并不要求是最佳合成路线。但是随着研究的进展，要求考虑到工业生产的特点，对原来

的实验室合成路线进行优选。为了找到一条最佳的合成路线，应该从以下几个方面考虑：①要求合成步骤短，每步产率高；②要求采用的设备、技术条件和工艺流程简单，尽可能采用一般的技术和定型的常规设备；③原材料供应应该充足，立足国内和价格低廉的原材料，尽量采用化工原料和工业级溶剂，这样既可以价格便宜，又可保证大量供应；④应考虑生产安全和环境保护，尽量不使用有害气体、有毒物质的工艺和合成路线，尽量避免易燃易爆的危险操作，同时应考虑“三废”处理；⑤注意原料、溶剂的回收和再利用。

小试阶段不仅要进行合成路线的优选，而且应关注药物的清洁生产。

3. 中试生产阶段

中试生产是药物向工业生产过渡的重要环节，其主要任务是：①考核小试提供的合成工艺路线，在工艺条件、设备、原材料等方面是否有特殊要求，是否适合于工业生产；②验证小试提供的合成路线，是否成熟合理，主要经济技术指标是否接近生产要求；③在放大中试研究过程中，进一步考验和完善工艺路线，对每一反应步骤和单元操作，均应取得基本稳定的数据；④根据中试研究资料制定或修订中间体和成品的质量标准，以及分析鉴定方法；⑤制备的中间体及成品的批次一般不少于5批，以便积累数据，完善中试生产资料；⑥根据原材料、动力的消耗和工时等初步进行经济技术指标的核算，提出产品生产的成本；⑦对各步物料进行初步规划，提出回收利用和“三废”处理的措施；⑧提出整个合成路线的工艺流程，各个单元操作的工艺规程，安全操作要求及制度。

中药、天然药物有效单体的实验室研究、小试和中试生产基本与合成药物相似，只是用提取、分离、纯化等工序代替各步化学合成反应。

中试车间应符合 GMP 要求，产品的质量（包括纯度）应达到药用标准。我国《药品注册管理办法》第三十一条对临床研究用药物的生产及其车间提出了要求。

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

中药、天然药物的有效成分或有效部位的提取方法研究，应根据处方中药物（单方或复方）有效成分或有效部位的理化性质和药理作用、制剂剂型，结合临床要求、生产可行性及生产设备等多方面因素，来选择合理的提取方法、设计合理的工艺路线。这包括了提取工艺条件筛选、提取工艺条件考查等。

中药、天然药物提取后用以配制制剂的提取物，称为中间体。制备工艺对中间体质量影响较大，不同的提取方法、提取溶剂、提取条件以及精制工艺，所得到的成分种类和含量以及收率都有差异，因此，必须根据中医药理论、复方的功能主治以及药物性质和临床用药的要求，通过实验筛选，选择科学合理的提取方法，选择适宜的工艺路线和工艺参数，并经过验证以及中试生产，表明该工艺是科学、合理、稳定、可行的。只有工艺路线稳定，才能得到稳定的中间体，才能制定出相应的质量标准。

八、如何进行药物的理化性质的研究

药物的化学结构，决定药物的理化性质；理化性质影响药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程（ADME）。新药的剂型设计与药物理化性质的关系非常密切。《药品注册管理办法》附件2对化学药品申报资料项目10质量研究工作的试验资料及文献资料中就包括了药物的理化性质、纯度检查、溶出度、含量测定及方法学验证等；药物的理化性质的研究，是药学评价的一项基础工作。

1. 性状

性状是药物特性和质量的重要表征。包括药物的外观、色泽、臭、味、结晶形状、粒度大小、吸湿性、风化性、挥发性等。可通过表观观察和相应的方法测定。

2. 物理常数

药物的物理常数是判断药物的真伪、纯度、质量的重要依据。如药品的熔点、凝点、馏程、相对密度、折射率、比旋度、黏度等。上述各项物理常数均应按《中华人民共和国药典》规定的方法

测定。如果纯度差，将会表现为熔点下降。

3. 溶解度

溶解度是药物的一种物理性质，在一定程度上反映药物的纯度。表示溶解度的术语分为极易溶解、易溶解、溶解、略溶、微溶、极微溶解、几乎不溶或不溶。

不同溶剂的溶解度，在《中华人民共和国药典》中列入性状项规定。药物在水中的溶解度，对疗效的发挥有重要意义；水溶性相当差的化合物通常表现为不完全或不稳定吸收。如果药物的溶解度低于期望值，需要考虑的便是如何增加它的溶解度。达到这一目的方法取决于药物本身的化学性质和药物产品的类型；将药物经过化学修饰成盐或酯是经常用于获得具有更大溶解度的化合物的一种技术。

药物的溶解度通常由平衡溶解方法测定，即在一种溶剂中加入过量的药物，经恒温下较长时间的振摇达到平衡。在溶液中的药物含量可经化学分析测出，再求出药物的溶解度。

4. 分配系数

油/水分配系数可表示药物分子倾向于亲水性或亲油性，是当药物在油相（非水相）和水相达平衡时，药物在油相（非水相）中的浓度和在水相中的浓度之比。油/水分配系数是药物亲脂性或亲水性的综合标志，比单独的水溶性或脂溶性更能反映药物在体内吸收和转运的情况。药物要有适当的脂溶性，才能扩散通过生物膜；而水溶性有利于药物在体内转运，达到作用部位，产生药物效应，所以药物需要有适当的油/水分配系数。油/水分配系数与药物的吸收和生物效应有非常密切的关系。

油/水分配系数可用在处方开发等一系列的药学活动中：①原药物的提取；②抗生素从发酵液中回收；③生物技术衍生的药物从细菌培养介质中的回收；④从生物体液中提取药物进行治疗药物的监测；⑤药物在药物剂型中的吸收（软膏、栓剂、透皮贴剂）；⑥矫味剂在乳剂的油相和水相中的分布研究；⑦其他应用。

体外测定油/水分配系数，是为了模拟生物体内药物在水相和

生物相之间的分配情况。由于生物相的浓度不易测定，所以选择接近生物相的模拟系统。目前认为，正辛醇或辛烷与水分配系数是较好的模拟系统，因为正辛醇和辛烷的结构与理化性质的特点更近似生物相。

测定油/水分配系数的经典方法是摇瓶法，或采用色谱法，如薄层色谱法、纸色谱法或高效液相色谱法等，测定其在水相和油相中的含量，也有用同位素标记法测定。

5. 解离度 (pK_a 值)

药物的解离度对药物的处方及其药物动力学参数具有重要的影响，可影响药物在体内吸收和分布；与生物活性也有密切的关系，直接影响疗效。在处方中，介质经常需要调整 pH 到一定值以使药物在一定水平离子化以满足所需的溶解度和稳定性。测定 pK_a 值可以作为推测药物在体内的吸收部位、体内运行和药理作用强弱的参考数据。解离常数或 pK_a 值通常可由电位滴定法或电导法测定。

6. 多晶型

药物存在多晶型是相当常见的。多晶型通常对许多的理化性质产生影响，包括熔点和溶解度；同质异晶体不仅理化性质不同，生物利用度和生物活性也往往有明显的差异。处方中药物的晶型或无定型，是一个重要的因素。例如，棕榈氯霉素具有 A、B、C 三种晶型和一种无定型；A 型为稳定型，水中溶解度小，是“非活性型”；B 型为亚稳定型，易被水溶解，是活性型。《中华人民共和国药典》曾收载的棕榈氯霉素片剂、混悬液和颗粒剂均为 B 晶型；混悬液还规定用红外光谱法检查 A 晶型不得超过 10%。因此，对原料药的晶型研究应加以重视。测定晶型的方法可采用 X 射线单晶结构分析、X 射线粉末衍射法、热分析、红外光谱法、偏光显微镜和电镜等。

结晶结构、多晶型和溶质化形式的评价是一项重要的处方前研究内容。结晶特性的改变可以影响生物利用度、物理化学稳定性，也与制剂及其体内过程有密切的关系。例如，其中的流动性、可压性是与压片过程有关的一个决定性因素。

7. 立体异构现象

立体异构包括几何异构和光学异构。

① 几何异构。不仅物理性质和部分化学性质不同，有时药理作用的差别也十分悬殊。例如，*E*-己烯雌酚具有雌激素作用，而*Z*-己烯雌酚几乎无效；*E*-泰尔登比*Z*-泰尔登的安定作用强4～50倍。

② 光学异构。尽管有相同的理化性质，但药理作用的强度往往差异很大。例如，D-(—)-异丙基肾上腺素的支气管扩张作用比L-(+)-异丙基肾上腺素强800倍；抗结核药乙胺丁醇为光学右旋体，而左旋体无效，内消旋体的药效仅为右旋体的1/12。

凡存在立体异构的药物，如有可能，应分离出单一的异构体，确定不同异构体与药理作用和毒性之间的关系。对无效和毒性大的异构体，需制定检测方法，并规定其限量。光学活性药物应测定比旋度，作为质量控制的指标。

九、什么是原料、辅料？如何对原料药来源进行管理

《药品管理法》第十一条规定：“生产药品所需的原料、辅料，必须符合药用要求。”第一百零二条对药品及辅料定义如下：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机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。辅料，是指生产药品和调配处方时所用的赋形剂和附加剂。

显然，对制剂来说，原料是指活性药物成分（active pharmaceutical ingredients, APIs）；但对化学合成药物来说，原料是指反应原料、溶剂、催化剂等。对特殊专用中间体应提供合法来源证明及质量标准。药品生产所用原料应从符合规定的单位购进。

《药品注册管理办法》第十八条规定：“单独申请注册药物制剂的，研究用原料药必须具有药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》，该原料药必须通过合法的途径获得。研究用原料药不具有药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的，必须经国家食品药品监督管理局批准。”这一条的

规定，将从制度上杜绝药品研制和生产过程中非法的原料药来源，如走私、冒用、从他人制剂中提取等。这一条的规定，不仅规范了来源于国内药品生产企业的原料药，而且也规范了来源于国外或境外的药品生产企业的原料药。对申请进口药品制剂的，《药品注册管理办法》也要求必须提供用于生产该制剂的原料药合法来源的证明。原料药尚未取得国家药品监督管理局批准的，则应当报送有关的生产工艺、质量指标和检验方法等研究资料；当然，也必须经国家药品监督管理局批准。

十、如何进行药物剂型的选择和处方筛选

对一个药物来说，必须选择适当的剂型、合理的处方和良好的工艺，才能充分地发挥药物的疗效、降低毒性、克服药物本身的缺点。药物剂型❶选择的重要性在于：一则制剂是药物的最终形式，直接供病人使用；二则在新药评价的过程中，无论是药理毒理研究，还是临床研究，都必须以一定的剂型、特定的给药方式进行试验。可以说，没有剂型制剂，便没有药物的试验和临床应用。剂型选择或制剂研究的最终目的是根据药物的理化性质、临床应用的要求，研制出疗效好、毒副作用小、性能稳定和生产与使用方便的药物剂型。

理想的剂型应该是安全性、有效性和质量可控性等的高度统一，这其中包括了稳定性、均匀性和生物等效性的良好。选择新药剂型，应根据临床医疗、预防的需要，依据药物本身的性质（理化性质、作用部位、生物利用度、作用持续时间、给药途径等），选择合理的处方、适宜的辅料和优良的工艺，经过处方筛选比较来确定。剂型设计的主要影响因素如下。

1. 临床需要

首先要根据临床需要来设计剂型。例如，抢救危重病人、急症病人，为使药效迅速，可选择注射剂、溶液剂、栓剂、气雾剂、舌

❶ 药物应用于临床必须设计处方，加工生产成为适宜于医疗或预防应用的形式，称为药物剂型。广义的药物剂型包括剂型、处方成分、辅料和制造工艺等。

下片等；治疗昏迷病人应采用非口服剂型；治疗慢性病，需要长期用药或需要药物作用持久，可制丸剂、混悬剂、控释制剂、缓释制剂等；局部作用的可选择相应的外用制剂，如软膏剂、滴眼剂、滴鼻剂、栓剂等。

2. 药物的理化性质与药理特性

根据药物的性质来选择、确定剂型是依据药物的理化性质和药物的药理特性两个方面。理化性质方面包括药物的化学稳定性、溶解度、晶型、吸湿性、硬度、密度、流动性及油水分配系数、解离度等；药物的药理特性包括药物的药理作用、治疗范围、作用部位及作用特点，药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄（ADME）规律，药物的毒性、副作用、刺激性、剂量等。

3. 药物的稳定性

药物的稳定性对剂型设计也十分重要。合适的剂型往往可以使药物稳定化，减少变质。在剂型处方确定前应对药物以及药物在制剂中的稳定性加以预测，如测定药物对热、光、氧、湿的稳定性；不同 pH 和温度下溶液的稳定性；药物与辅料之间的稳定性；以及复方制剂各成分之间的稳定性等。根据不稳定的原因，可通过剂型设计、选择合适的辅料、控制生产条件等尽量减少药物分解破坏。

4. 辅料的选择

剂型设计几乎都离不开辅料。辅料具有赋形、充当载体的作用，使药剂具有人们希望的理化性质，方便使用与储运。辅料对制剂的质量、生产和工艺改进以及新剂型的研究都有重要作用。辅料选择得当，可以充分发挥主药的药理活性，提高疗效；可以减少药物用量，降低毒副作用；可以增强药物稳定性，延长储存时间；可以控制和调节药物在体内释放，减少服药次数。

总之，剂型设计，一是要从制剂和处方方面考虑，二是要从生物药剂学和药物动力学方面考虑。剂型的合理设计和处方需要，应考虑在制备成药物产品中所用的所有药物和药用辅料的物理、化学和生物学特性。药物和使用的药用辅料必须能相互配伍以制备成一种易于使用，具有稳定性、有效性、安全性和实用性的药品。药品

应在适当的质量控制条件下生产（即剂型设计应做到质量可控性），具有适当的稳定性以包装在适宜的容器内；标签设计十分重要，应能正确说明使用方法，以及在什么条件下储存能保证其最大的储存期。研究药物的吸收、分布、代谢和排泄（ADME）的动力学过程及与人体或动物的药理、治疗或毒理反应的关系，还有生物利用度和生物等效性的研究、给药途径的研究，对剂型设计至关重要。

《药品注册管理办法》第十五条要求对剂型设计（包括剂型选择、处方筛选）进行研究。

十一、如何进行化学原料药的质量研究

对化学原料药的质量研究主要从鉴别、含量测定及杂质检查等方面进行。

1. 鉴别

即定性试验，用以鉴别药物的真伪。鉴别试验应根据药物的化学结构和理化性质，采用化学的或物理的方法。

① 化学方法：一般选用特征性的化学反应，如颜色反应或沉淀反应等；也可以制成衍生物，再用衍生物的特征进行鉴别。

② 物理方法：一般采用仪器分析，如红外、紫外、各种色谱技术等。

鉴别方法应该是灵敏度高、专属性强、重现性好和操作简便快速。所谓专属性是指鉴别方法要针对新药结构的特异性部分，特别是要能分辨具有相似结构的同类药物。红外光谱法是用于鉴别的首选方法之一，对同类药物中用其他方法不易区分的药物尤为适用；紫外吸收特征用于鉴别的专属性远不如红外光谱，一般可采用测定2~3个特定波长处的吸收度比值，以提高专属性；用色谱法的比移值(R_f)、保留时间(t_R)为鉴别方法时，应与对照品同时进行试验。

有必要指出的是，鉴别不是惟一判断药物真伪的依据，还要结合药物其他方面的性质，综合考虑，才能做出正确的结论。

2. 含量测定

测定药品中有效成分的含量是控制药品内在质量，保证药品疗效的重要手段。含量测定应尽可能选择针对药物结构中主要基团

(或有效基团) 专属性的分析方法。要求测定方法准确性好、精密度高。化学原料药含量测定常用经典方法，首选容量法，其次考虑采用重量法、光谱分析、色谱分析、旋光分析。药品并不要求百分之百的纯度，根据多次测定结果，并考虑测定方法的准确性，合理制定药品的含量限度。

3. 杂质检查

杂质检查及其限度控制是药品注册所要求申报的药学研究资料的一个重要方面。杂质包括生产中使用的原料、试剂、残留溶剂、中间体、反应副产物以及外来杂质（如生产中使用的金属器皿、管道和不耐酸碱工具带入），由储存过程中药品分解产生的杂质等。要采取多种手段和途径来了解杂质的种类、性质和含量，找出灵敏的检测方法，并控制其限度。对含量较高的杂质应分离、鉴别、测定结构，并通过生物学试验观察对药效和毒性的影响。药物中所含的杂质应尽可能除去。根据杂质危害性大小，药品中允许有一定限量的杂质存在。一般性杂质的含量限度可以适当放宽；毒性较大或对药物稳定性有影响的杂质，必须严格控制其限量，确保用药安全。对一些不明杂质，没有适当的理化方法检查时，可利用生物学方法测定，例如，异常毒性试验、细菌内毒素试验、热原试验、刺激性试验、过敏试验、降压物质试验以及无菌检查等，均可作为杂质控制的指标。

当然，药品质量标准的内容并不仅仅限于上述三个方面，而应是一个全面的质量标准。药品质量不仅是设计和生产出来的，也是管理出来的，当然，最后判断药品质量是否合格，还应严格按照法定的药品质量标准检验来证实。

十二、ICH 是怎样要求药物的纯度的

药物的纯度是质量控制的一个重要方面，直接关系到药品的安全性和有效性。药物的含量不足会影响疗效，有害杂质的存在会增加毒性，因此，必须充分保证药物的纯度。药物纯度的标准是多方面的，外观性状、物理常数、含量等均可表明药物的纯度。应当把药物的理化性质、含量、杂质的存在与否及其限量作为一个有联系

的整体来判定药物的纯度；而对药物中杂质的检查，又是表明其纯度的一个非常重要的方面。

有关杂质检查与含量测定的研究要求，已在“十一”中初步进行了讨论；现结合《ICH——质量的技术要求》进一步讨论。

1. ICH 对杂质检查的技术要求

《人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）有关质量研究指导原则》或称为《ICH——质量的技术要求》❶ 中提出：药物中存在的杂质，凡大于等于 0.1% 的，均须判明其结构，在推荐储存条件下稳定性研究中观察到的降解产物，也应判明其结构；如未能成功，申请者应提交有关的试验研究内容。小于 0.1% 的杂质，但具有不寻常毒性或药理效应的，也应考虑判明其结构。

药物中存在的杂质，有的危害人体健康、有副作用或影响疗效、稳定性，有的虽无害但影响质量。如单从杂质影响来看，似乎含量越少越好，但也要考虑除去杂质的难易程度，所以在不影响疗效和人体健康的原则下，可允许有一定限量杂质存在，根据其危害性大小区别对待。一般无害或毒性极低的杂质限度可根据生产工艺具体情况、剂量多少和药典惯例确定。毒性较大或有不良影响的应严格控制，分别测定并订出限度，以保障用药安全。制定杂质限量的其他考虑因素还有服用剂量、给药途径及持续时间等。

《ICH——质量的技术要求》（Q3a）中提出，杂质的通常限定阈如表 3-2，超过此值的则要进行安全性研究。

表 3-2 杂质的通常限定阈

每日最大剂量	界 定 阈 值
≤2 g/日	每日摄入 0.1% 或 1 mg(按严格的要求定)
>2 g/日	0.05%

杂质的测试可以是定量试验或限量试验。色谱法是进行新药中

❶ Q3a 为新原料药中的杂质；Q3b 为新药制剂中的杂质；Q3c 为杂质：残留溶剂的指导原则。

有关杂质检查的首选方法。薄层色谱法简便，但有时分离效率较差；气相色谱法可用于检查挥发性杂质、残留溶剂等；高效液相色谱法可分析不挥发性成分，分离效率高，是目前较理想的方法。其他如纸色谱法、电泳法等，有些也可采用显色反应等方法，可根据有关杂质的性质选用。试验方法的可靠性时，可用原料药粗制品，并加用中间体、副反应产物、降解产物等进行检验。

从患者的安全性考虑，《ICH——质量的技术要求》Q3c 中推荐了药物中残留溶剂可接受量的准则。根据它们对人体可能造成的危害分为以下三类。

(1) 第一类溶剂：应避免的溶剂

为人体致癌物、疑为人体致癌物或环境危害物。

(2) 第二类溶剂：应限制的溶剂

非遗传毒性动物致癌或可能导致其他不可逆毒性（如神经毒性或致畸性）的试剂。可能具其他严重的但可逆毒性的溶剂。

(3) 第三类溶剂：低毒性溶剂

对人体低毒的溶剂，无须制定接触限度；第三类溶剂的 PDE^① 为每天 50 mg 或 50 mg 以上。

Q3c 还列表指出了上述一、二类溶剂在药物中的 PDE 或/和浓度限量。

药物中残留溶剂可采用具有合适灵敏度的色谱（如气相色谱）法进行检测，药典规定方法也可应用，对第三类溶剂也可通过非专一的方法（如干燥失重法，失重<0.5% 时）来获悉其残留量。

2. ICH 及有关药典对含量测定的技术要求

《ICH——质量的技术要求》Q2a 为“分析方法的验证^② 的文

① PDE 为“允许的日接触量”的英文 permitted daily exposure 的缩写，指每日摄入药物中残留溶剂的可接受最大摄入量。

② 原文中“validation”可译为验证、确认、确证、论证、认证、优化、有效化等。在 WHO-GMP (1992) 中译为“验证”；在 ISO 9000 : 2000 中译为“确认”；周海钧主译的《ICH 药品注册的国际技术要求》中译为“论证”；秦伯益主编的《新药评价概论》中译为“确证”。此处随《中华人民共和国药典》。

本”，Q3b 为“分析方法的验证：方法学”。而在 1990 年美国药典 22 版新增加的是“法定方法的验证”（validation of compendial methods），也有专家译为“法定方法的有效化”。我国 2000 年版《中华人民共和国药典》也在附录 XIX A 中增加了“药品质量标准分析方法验证”。这是因为，任何一个新方法的建立或改进，都必须有足够的理由说明其必要性，且有足够的资料证明其可靠性与可行性，并经过标准程序的证实，其目的就是把药品检验方法的建立和改进标准化，以保证检验方法的准确可靠。

测定药品中有效成分的含量，是保证其质量的另一重要手段，也是表示药物纯度的主要标志之一。一般新药研究中，是在杂质检查取得满意结果后进行，测定方法的研究要选择专属性较强、准确、灵敏和简便的方法。化学原料药的纯度高，含量限度规定要求严格，因此应着重于测定方法的准确性。化学药品以首选容量法为好；可能情况下尽量不用分光光度法测定含量，必须用时则采用对照品比较法测定，并须提供几经精制纯度高的对照品和该对照品的质量要求及其实验数据。含量测定方法试验研究时，应用精制纯品考察方法的精密度，其相对标准差应不大于 0.2%（分光光度法不应大于 0.5%）。根据新药来源（合成药、天然药物提取品）、性质（化学、生化、抗生素等）、生产实际及所选用的含量测定方法的精密度等全面考虑，来制定该药物合理的含量限度，化学药品一般限度最低定为 98.0%，合格应在 98% 以上。

具有手性中心的药物，如系天然物提取的单体或系合成拆分得到的单个对映体，则应以具立体选择性的手性色谱法（气相色谱、高效液相色谱、高效毛细管电泳法）进行含量测定，从而也说明了其光学纯度。

Q3b “分析方法的验证：方法学” 中表明了其内容包括专属性、线性、范围、准确性、精密度、检测限度、定量限度、耐用性、系统适用性试验。

这里讨论“含量测定”，主要指用理化方法来测定药品含量；凡是以生物学方法或酶化学方法测定药品效价的，则称为“效价测

定”。效价测定也能表明一些原料药（如抗生素）的纯度。

Q3a 中对“纯度检查”定义为：“确保采用的分析方法可检出被分析物中杂质的准确含量，如有关物质、重金属、溶剂残留量等。”而对“含量测定（含量或效价）”定义为：“提供样品中被分析物的含量或效价的准确结果。”杂质检查与含量测定都是体现药物纯度的主要方面。

十三、什么是含量均匀度、溶出度和释放度

含量均匀度 (content uniformity) 系指小剂量片剂、膜剂、胶囊剂或注射用无菌粉剂等制剂中的每片（个）含量偏离标示量的程度。

溶出度 (dissolution rate) 系指药物从片剂或胶囊剂等固体制剂在规定溶液、时间等条件下溶出的程度或速度，以相当于标志量的百分率表示。它是评价药品制剂质量的一个内在指标，是一种模拟口服固体制剂在胃肠道中的崩解和溶出的体外试验法。

释放度 (releasing rate) 系指口服药物从缓释制剂、控释制剂或肠溶制剂在规定溶液中释放的速度和程度。

十四、药物稳定性试验的基本要求有哪些

药物稳定性（包括制剂稳定性）是评价药物及制剂经一定时间后质量变化情况的指标。包括化学的、物理的及微生物方面的变化。药物受外界影响，如光照、温度、湿度、空气会逐渐发生变化，分解变质，导致药物减效、失效，甚至毒性增加，因此必须对新药进行稳定性研究，弄清其稳定程度和可能的变化情况、影响稳定性的因素，采取相应的措施，阻止或延缓其变化，以保证药物的质量。

药物稳定性研究是设计适当的制剂处方及对其制定必要的稳定性措施的基础，是处方前研究 (preformulation studies) 的重要组成部分。新药制剂的稳定性研究则是关系到它能否投产上市的重要因素。药物稳定性包括了物理稳定性、微生物稳定性和化学稳定性三个方面。

物理稳定性是指药品因物理变化而引起的稳定性改变。例如，

片剂的硬度、崩解度的改变等。

微生物稳定性是指因细菌霉菌等微生物使药品变质而引起稳定性改变。例如，药剂的霉变等。

化学稳定性是指药物因受外界因素的影响或与制剂中其他组分等发生化学反应而引起稳定性的改变，主要的化学变化有氧化、水解、还原、光解等。

这三类稳定性中，以化学稳定性较为重要、最为常见，也是稳定性研究的主要方面。

稳定性试验的目的是考察原料药或药物制剂在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，为药品的生产、包装、储存、运输条件提供科学依据，同时通过试验建立药品的有效期或货架寿命^①。药物稳定性试验的基本要求有以下几个方面。

① 稳定性试验包括影响因素试验、加速试验与长期试验。影响因素试验适用于原料药的考察，用1批原料药进行。加速试验与长期试验适用于原料药与药物制剂，要求用3批供试品进行。

② 原料药供试品应是一定规模生产的，供试品量相当于制剂稳定性试验所要求的批量，原料药合成工艺路线、方法、步骤应与大生产一致。药物制剂的供试品应是放大试验的产品（如片剂或胶囊剂在10000片左右或10000粒左右，特殊剂型、特殊品种所需数量，根据具体情况灵活掌握），其处方与生产工艺应与大生产一致。

③ 供试品的质量标准应与各项基础研究及临床验证所使用的供试品质量标准一致。

④ 加速试验与长期试验所用供试品的容器和包装材料及包装方式应与上市产品一致。

⑤ 研究药物稳定性，要采用专属性强、准确、精密、灵敏的药物分析方法与有关物质（含降解产物及其他变化所生成的产物）

^① ICH（Q1a）对货架寿命、有效期定义为：只要制剂在指定的容器或闭塞物中并在标签规定的条件下储存，制剂在这段时间能符合批准的货架寿命规范。

的检查方法，并对方法进行验证，以保证药物稳定性结果的可靠性。在稳定性试验中，应重视有关物质的检查。

《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》（试行）收载了“药物稳定性试验指导原则”。《ICH 有关质量研究指导原则》收载了 Q1a 新原料药和制剂的稳定性试验；Q1b 稳定性试验：新原料药和制剂的光稳定性试验；Q1c 稳定性试验：新剂型的要求。

十五、原料药稳定性试验要做哪些

原料药稳定性试验要进行以下几个试验。

（一）影响因素试验

此项试验是在比加速试验更激烈的条件下进行。其目的是探讨药物的固有稳定性、了解影响其稳定性的因素及可能的降解途径与降解产物，为制剂生产工艺、包装、储存条件与建立降解产物的分析方法提供科学依据。供试品可以用 1 批原料药进行，将供试品置适宜的容器中（如称量瓶或培养皿），摊成小于等于 5 mm 厚的薄层，疏松原料药摊成小于等于 10 mm 厚的薄层，进行以下试验。

1. 高温试验

供试品开口置适宜的密封洁净容器中，60 ℃ 温度下放置 10 天，于第 5 天和第 10 天取样，按稳定性重点考察项目进行检测。若供试品有明显变化（如含量下降 5%），则在 40 ℃ 条件下同法进行试验。若 60 ℃ 无明显变化，不再进行 40 ℃ 试验。

2. 高湿试验

供试品开口置恒湿密闭容器中，在 25 ℃ 分别于相对湿度 90% ± 5% 条件下放置 10 天，于第 5 天和第 10 天取样，按稳定性重点考察项目要求检测，同时准确称量试验前后供试品的质量，以考察供试品的吸湿潮解性能。若吸湿增重 5% 以上，则在相对湿度 75% ± 5% 条件下，同法进行试验；若吸湿增重 5% 以下，且其他考察项目符合要求，则不再进行此项试验。恒湿条件可通过在密闭容器如干燥器下部放置饱和盐溶液实现，根据不同相对湿度的要求，选择 NaCl 饱和溶液（15.5~60 ℃，相对湿度 75% ± 1%）或 KNO₃ 饱和溶液（25 ℃，相对湿度 92.5%）。

3. 强光照射试验

供试品开口放在装有日光灯的光照箱或其他适宜的光照装置内，于照度为 $4500\text{lx}\pm 500\text{lx}$ 的条件下放置 10 天，于第 5 天和第 10 天取样，按稳定性重点考察项目进行检测，特别要注意供试品的外观变化。

关于光照装置，建议采用定型设备“可调光照箱”，也可用光橱，在箱中安装日光灯数支使达到规定照度。箱中供试品台高度可以调节，箱上方安装抽风机以排除光源产生的热量，箱上配有照度计，可随时监测箱内照度，光照箱应不受自然光的干扰，并保持照度恒定。同时要防止尘埃进入光照箱。

此外，根据药物的性质必要时可设计实验，探讨 pH 与氧及其他条件对药物稳定性的影响，并研究分解产物的分析方法。创新药物应对分解产物的性质进行必要的分析。

(二) 加速试验

此项试验是在超常的条件下进行的。其目的是通过加速药物的化学或物理变化，探讨药物的稳定性，为药品审评、包装、运输及储存提供必要的资料。供试品要求 3 批，按市售包装，在温度 $40^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $75\%\pm 5\%$ 的条件下放置 6 个月。所用设备应能控制温度 $\pm 2^\circ\text{C}$ ，相对湿度 $\pm 5\%$ ，并能对真实温度与湿度进行监测。在试验期间第 1 个月、第 2 个月、第 3 个月、第 6 个月末取样一次，按稳定性重点考察项目检测。在上述条件下，如 6 个月内供试品经检测不符合制定的质量标准，则应在中间条件下即在温度 $30^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $60\%\pm 5\%$ 的情况下（可用 NaNO_2 饱和溶液， $25\sim 40^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $64\% \sim 61.5\%$ ）进行加速试验，时间仍为 6 个月。加速试验建议采用隔水式电热恒温培养箱（ $20\sim 60^\circ\text{C}$ ）。箱内放置具有一定相对湿度饱和盐溶液的干燥器，设备应能控制所需的温度，且设备内各部分温度应该均匀，并适合长期使用。也可采用恒湿恒温箱或其他适宜设备。

对温度特别敏感的药物，预计只能在冰箱中（ $4\sim 8^\circ\text{C}$ ）保存，此种药物的加速试验，可在温度 $25^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $60\%\pm$

10%的条件下进行，时间为 6 个月。

(三) 长期试验

长期试验是在接近药物的实际储存条件 $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 的条件下放置 12 个月，每 3 个月取样一次，分别于 0 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月按稳定性重点考察项目进行检测。12 个月以后，分别于 18 个月、24 个月、36 个月仍需继续考察，取样进行检测。将结果与 0 个月比较，以确定药物的有效期。由于实测数据的分散性，一般应按 95% 可信限进行统计分析，得出合理的有效期。有时试验没有取得足够数据（例如只有 18 个月），也可用统计分析以确定药物的有效期。如 3 批统计分析结果差别较小，则取其最短的时间为有效期。

对温度特别敏感的药物，长期试验可在温度 $6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的条件下放置 12 个月，按上述时间要求进行检测，12 个月以后，仍需按规定继续考察，制定在低温储存条件下的有效期。

原料药进行加速试验与长期试验所用包装应采用模拟小桶，但所用材料与封装条件应与大桶一致。

最后要说明一点的是，有关有效期确定的统计分析方法，可参考有关技术要求，如“药物稳定性试验指导原则”之一（四）。

十六、药物制剂稳定性试验要做哪些

药物制剂稳定性研究，首先应查阅原料药稳定性有关资料，了解温度、湿度、光线对原料药稳定性影响，并在处方筛选与工艺设计过程中，根据主要的性质，进行必要的稳定性影响因素试验，同时考察包装条件。在此基础上进行以下试验。

(一) 加速试验

此项试验是在超常的条件下进行，其目的是通过加速药物制剂的化学或物理变化，探讨药物制剂的稳定性，为药品审评、包装、运输及储存提供必要的资料。供试品要求 3 批，按市售包装，在温度 $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $75\% \pm 5\%$ 的条件下放置 6 个月。所用设备应能控制温度 $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $\pm 5\%$ ，并能对真实温度与湿度进行监测。在试验期间第 1 个月、第 2 个月、第 3 个月、第 6 个月

未取样一次，按稳定性重点考察项目检测。在上述条件下，如 6 个月内供试品经检测不符合制定的质量标准，则应在中间条件（即温度 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 5\%$ 的情况）下进行加速试验，时间仍为 6 个月。溶液、混悬剂、乳剂、注射液可不要求相对湿度。试验所用设备与原料药相同。

对温度特别敏感的药物制剂，预计只能在冰箱 ($4\sim 8^{\circ}\text{C}$) 内保存使用，此类药物制剂的加速试验，可在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 的条件下进行，时间为 6 个月。

乳剂、混悬剂、软膏、眼膏、栓剂、气雾剂、泡腾片及泡腾颗粒宜直接采用温度 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 5\%$ 的条件进行试验，其他要求与上述相同。

对于包装在半透性容器的药物制剂，如塑料袋装溶液、塑料瓶装滴眼剂、滴鼻剂等，则应在相对湿度 $20\% \pm 2\%$ 的条件（可用 $\text{CH}_3\text{COOK} \cdot \frac{3}{2}\text{H}_2\text{O}$ 饱和溶液， 25°C ，相对湿度 22.5% ）进行试验。

(二) 长期试验

长期试验是在接近药品的实际储存条件下进行，其目的是为制定药品的有效期提供依据。供试品要求 3 批，市售包装，在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2\%$ 、相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 的条件下放置 12 个月。每 3 个月取样一次，分别于 0 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月，按稳定性重点考察项目进行检测。12 个月以后，仍需继续考察，分别于 18 个月、24 个月、36 个月取样进行检测。将结果与 0 个月比较以确定药品的有效期。由于实测数据的分散性，一般应按 95% 可信限进行统计分析，得出合理的有效期。有时试验未取得足够数据（如只有 18 个月），也可用统计分析，以确定药品的有效期。

统计分析方法可参见《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》有关稳定性试验指导原则之一（四）。如 3 批统计分析结果差别较小，则取其平均值为有效期；若差别较大，则取其最短的为有效期。数据表明很稳定的药品，不作统计分析。

对温度特别敏感的药品，长期试验可在温度 $6\text{ }^{\circ}\text{C}\pm2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的条件下放置12个月，按上述时间要求进行检测，12个月以后，仍需按规定继续考察，制定在低温储存条件下的有效期。

此外，有些药物制剂还应考察使用过程中的稳定性。

十七、原料药及药物制剂稳定性重点考察项目有哪些

主要剂型稳定性重点考察项目见表3-2。表中未列入的剂型的考察项目，可参考《中华人民共和国药典》剂型项下及有关注册技术要求。

表3-3 原料药及药物制剂稳定性重点考察项目

剂型	稳定性重点考察项目
原料药	性状、熔点、含量、有关物质、吸湿性及根据药品性质选定的考察项目
片剂	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度
胶囊剂	外观、内容物色泽、含量、有关物质、崩解时限或溶出度、水分，软胶囊要检查内容物有无沉淀
注射剂	外观色泽、含量、pH、澄明度、有关物质
栓剂	性状、含量、融变时限、有关物质
软膏剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质(乳膏还应检查有无分层现象)
眼膏剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质
滴眼剂	如为溶液，应考察性状、澄明度、含量、pH、有关物质；如为混悬型，还应考察粒度、再分散性
丸剂	性状、含量、色泽、有关物质、溶散时限
糖浆剂	性状、含量、澄清度、相对密度、有关物质、pH
口服溶液剂	性状、含量、色泽、澄清度、有关物质
口服乳剂	性状、检查有无分层、含量、有关物质
口服混悬剂	性状、含量、沉降体积比、有关物质、再分散性
散剂	性状、含量、粒度、有关物质、外观均匀度
吸入气(粉)雾剂	容器严密性、含量、有关物质、每揿(吸)主药含量、有效部位药物沉积量
颗粒剂	性状、含量、粒度、有关物质、溶化性
透皮贴剂	性状、含量、有关物质、释放度
搽剂、洗剂	性状、含量、有关物质

注：有关物质（含降解产物及其他变化所生成的产物）应说明其生成产物的数目及量的变化。如有可能应说明有关物质中何者为原料中的中间体，何者为降解产物。稳定性试验中重点考察降解产物。

十八、如何进行临床前毒理学研究？主要内容有哪些

新药临床前毒理学研究是新药评价的核心内容之一，是评价新药能否进入临床试验的重要依据之一。进行临床前毒理学研究应遵循《临床前毒理学研究指导原则》，该原则为从事新药研究和开发人员提供了新药临床前毒理学研究的基本框架和原则要求。指导原则不同于法规性文件，也不同于 GLP 实验室的标准操作规程 (standard operation procedure, SOP)，它是新药临床前毒理学研究的技术指导性文件。所以，新药临床前毒理学研究时应遵循指导原则的基本框架和原则要求，在毒性试验中，还应根据具体药物的特点和特殊要求，灵活地掌握，科学地进行必要的技术要求的调整。当然，还必须遵循有关的法律法规以及《药物非临床研究质量管理规范》(GLP)。

药物临床前毒理学研究的主要内容有急性毒性试验（单次给药的毒性试验）、重复给药的毒性试验（即长期毒性试验）、特殊毒性试验、局部给药毒性试验、药物依赖性试验和毒代动力学试验。

十九、如何进行临床前药代动力学研究？其目的意义是什么

药物代谢动力学 (pharmacokinetics, Pk)，简称药代动力学，就是研究药物在机体内的代谢变化规律。临床前药代动力学就是研究药物在动物体内的吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 的规律。也是临床前药理评价中的重要内容之一。进行临床前药代动力学研究应遵循《临床前药代动力学研究指导原则》的基本框架和原则要求，当然也要遵循有关的法律法规和 GLP。

药代动力学研究的目的是了解药物在体内吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 过程的动态变化，并可定量描述，即根据数学模型提供重要的药代动力学参数；药代动力学的研究对指导新药设计，改进药物剂型，评选高效、速效、长效、低毒副作用的药物，指导临床用药，优选给药方案及为长期毒性试验的给药途径、剂量选择、给药间隔及毒性指标选择、病理指标检查都有参考价值。其意义有以下几点。

1. 临床前药理评价的重要内容之一

世界各国及 WHO 的新药评价指导原则中都将药代动力学与药效学研究一样作为新药临床前药理评价的主要内容之一。《药品注册管理办法》第十五条规定了药物临床前研究包括动物药代动力学研究。我国的《化学药品临床前药代动力学研究指导原则》（试行）做出了明确的规定，具体研究项目包括血药浓度-时间曲线、组织分布试验、血浆蛋白结合试验、排泄试验、结构转化试验及对药物代谢酶活性的影响。

2. 对药效学评价的作用

- ① 提供药物浓度（血或组织）或药代动力学参数与药效相互关系的资料，为合理用药及给药方案个体化提供依据；
- ② 寻找药效反应种属差异性在药代动力学方面的原因；
- ③ 提供药物分布与药效关系的资料；
- ④ 解释不同给药途径的剂量与药效的关系。

3. 对毒理学评价的作用

- ① 提供药物作用的靶器官、体内分布与毒理效应关系的资料；
- ② 提供药物浓度与毒性的依赖关系，对安全用药提供依据；
- ③ 提供药物作用时间和积蓄的资料；
- ④ 提供药物代谢和排泄器官、代谢和排泄的形式及程度的资料；
- ⑤ 提供与剂量有依赖关系的毒理学依据。

这些资料或依据，为长期毒性试验的给药途径、剂量、间隔时间等检测指标提供参考。

4. 在药学评价中的作用

通过生物利用度的比较说明药物的晶型、粒子大小、多型性、 pK_a 和油水分配系数对生物利用度的影响，从而为新药剂型设计提供依据，是采取速效型还是缓释型制剂，是采用口服制剂还是注射制剂等。

5. 对新药合成的指导意义

通过药物代谢研究的启迪，可以寻找发现新药。根据药代动力

学研究结果与药物结构关系的分析，可以了解药物在体内的生物转运规律，将药物分子结构进行改造，从而改善药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄（ADME）过程，提高生物利用度和药物作用强度、延长作用时间等。这样，通过改变分子中的非活性基团来改变整个分子的药代动力学性质。例如，引入脂溶性基团设计长效作用的药物；引入载体结构使药物向靶器官分布；引入某些基团改变药物的脂溶性使其易通过血脑屏障。又如，若药物在体内起作用部分不是原型而是代谢产物，可以通过合成前体药物（prodrugs）来设计新药（抗高血压药依托普利是前体药物的典型例子，它经口服在体内通过水解成活性物质而发挥血管紧张素转换酶抑制剂的作用），能够达到扬长避短的目的，即减少刺激性或增加稳定性等。若是原型起作用，也可以通过调整药物的油水分配系数来改变体内过程。此外，还可以通过改变剂型、提高生物利用度等来开发新药，这也是依靠药代动力学研究来指导。

总之，临床前药代动力学研究不仅是临床前药理评价的主要内容，而且与药效学、毒理学、药剂学等学科研究相互联系，对新药的发现与开发起到一定的作用。特别是生物利用度的研究关系到新药开发的成败，因为生物利用度相关性质决定一种药物在血液和受体位置可能达到的浓度。正常情况下，应当使药物与目标部位相互间产生最佳的化学作用，如果生物利用度性质有问题，必然会限制药物的效果，并产生副作用。药物的安全性和疗效，自然会关系到新药开发的成败。《药品注册管理办法》附件 1 二（三）28、附件 2 二（三）27 及附件 3 二（三）21 均要求有“动物药代动力学试验资料及文献资料”。在新药开发时必须对药代动力学（Pk）和药效学（Pd）间的关系做具体研究，Pk/Pd 关系是新药申报的基础。事实上，新药研究开发不仅要重视 Pd 结果，特别是药物与生理目标间的相互作用；而且也要重视 Pk 或生物利用度性质的研究，特别是动物体与人体生物利用度之间的关系可信度研究。在药物代谢动力学（Pk）性质研究的基础上选定候选药物，及早淘汰没有前途的化合物，有望提高新药研究的成功率，显著降低开发成本。在

动物体 Pk 研究的基础上，用低剂量人体临床筛选即以人体 Pk 性质的研究，已在国外引起重视（如欧洲药物评价委员会 EMEA 2002 年 6 月的意见书）。

二十、临床前药代动力学研究的内容与要求有哪些

临床前药代动力学研究主要是了解药物在动物体内的吸收、分布、代谢和排泄（ADME）的动态变化，内容与要求如下。

① 尽量选择与药效试验相同的动物；采用拟推荐临床应用的给药途径，在治疗剂量范围内用三种剂量作药时曲线，以明确是否有线性关系；

② 提供初步数学模型及吸收速率常数 K_a 、清除速率常数 K_{el} 、表观分布容积 V_d 、达峰浓度 c_{max} 、达峰时间 T_{max} 、消除半衰期 $t_{\frac{1}{2}\beta}$ 、转运速率常数 K 、清除率 C_l 和吸收半衰期 $t_{\frac{1}{2}a}$ 等；

③ 测定血浆蛋白结合率；

④ 分布试验至少测定心、肝、脾、肺、肾、脑、胃肠道、生殖腺、体脂、骨骼肌等组织中的分布；

⑤ 排泄试验至少做尿、粪、胆汁中的排泄量；

⑥ 应写明化合物纯度；应用放射性标记化合物者，应写明放化纯度；应用定位标记化合物者，应写明标记部位；应结合层析等方法证明所测定的化合物是原型药物或代谢产物。

二十一、临床前主要药效学研究的总要求是什么

一个化合物首先必须有效才有可能成为药物，所以药效学①研究是新药评价中重要而且必须及早完成的工作。药效评价一方面是发现新药，另一方面是评选新药。发现新药就是用各种方法将原来作用不明的化合物的有效药理作用暴露出来；评选新药就是通过系列严密的科学设计将已发现有效的药物的优缺点弄清楚，从而决定取舍。发现的重点是暴露有效药，评选的重点是择优选用。评选新药主要是评价它的主要药效作用，即从它预期用于临床预防、诊断

① 药效学又称药物效应动力学 (pharmacodynamics, Pd)，研究药物对机体和病原体的作用和作用原理的科学，是药理学的主要内容之一。

和治疗目的药理作用，这就是主要药效学研究的任务。例如，吗啡类化合物评价其镇痛作用，降压药评价其抗高血压作用。通过评价，明确受试化合物的作用强度和特点，与已知药相比有何特点，从而决定是否需要进一步的评价。当然在评价药效的同时，如有可能，还应努力阐明药物的作用靶器官和作用机制。临床前主要药效学研究的总要求可概括如下。

1. 方法

① 新药的主要药效作用应当用体内体外两种以上试验方法获得证明，其中一种必须是整体的正常动物或模型动物。

② 实验模型必须能反映药理作用的本质。如果有些新药确实无法满足上述动物和模型要求，应充分说明理由，改用其他模型。

2. 指标

应能反映主要药效作用的药理本质。应客观，能定量或半定量。

3. 剂量

应做出量-效关系，尽量求出 ED_{50} ① 或有效剂量范围。量-效关系不明确的药物应说明原因。

4. 给药方法

应采用拟推荐临床应用的给药方法。如该法在动物身上无法实施时，应予说明，改用他法。

5. 对照

应有空白对照和已知标准阳性药物或治疗措施对照。

二十二、临床前主要药效学研究时如何选择动物

临床前主要药效学研究是在动物身上进行的，因此，动物的选择很重要。首先，选择的动物必须是健康的，要预筛掉不健康的动物，并按照《实验动物管理条例》及各种动物的健康标准分等级进行选择，以供不同实验条件下使用。其次，所选择动物的年龄和性

① ED_{50} 为半数有效量，使一群动物中 50% 的动物有效的药物剂量，或称中值有效量 (the median effective dose)。

别应是合适的。一般实验常用成年动物；但观察药物对生长、发育、内分泌等系统的作用时，则以幼年动物为好；而观察药物的抗衰老作用，当然就要用老年动物或衰老过程较快的专用模型动物了。一般实验常用雄性动物，或雌雄各半使用；但进行致畸试验及对雌性内分泌和雌性生殖系统作用的药物，就要专用雌性动物。第三，最主要的考虑是动物的种属异同性。动物与人、不同动物之间、同一动物不同品系之间对药物的反应均有相似性的一面和差异性的另一面。正确认识这种异同性，对正确评估药效学评价的结果意义重大。为了使动物实验结果尽量与人接近，开始时应该多选几种动物。用比较药效学的办法，对药物在不同种动物中的反应做定性与定量比较，然后选择最适合的动物模型来做实验。此外，还应注意药物效应在动物身上的昼夜变化。归纳起来，选择动物时应从进化系统来考虑，尽可能选用与人在生物学上更近的动物，在机体解剖、生理反应各机能相类似的动物；应从敏感动物品系，用靶器官高效应实验动物；还要注意动物的年龄、性别、遗传、营养、环境等因素，既有重点又要照顾全面地进行选择。一般选用清洁动物 (clean animal, CL)，特殊要求选用无特定病原体动物 (specific pathogen free animal, SPF)，即纯种动物。无法达到时也可用普通动物，如杂种犬等。

二十三、对药效学研究中的用药剂量如何测定

临床前药效学研究时，人体的用药剂量还没有取得（主要指化学药品注册分类 1），因而在一定剂量下所取得的药物作用到底有没有实际意义也无法确证。所以必须做多种剂量的药效反应。从不起作用的剂量做起，做到接近完全反应的剂量。根据量-效关系画出剂量效应曲线。这样的量-效曲线在普通坐标纸上呈不对称的 S 形曲线。曲线在最大反应的 50% 处是对称的，而且也正是在这个居中点出现曲线最大斜率和转折点。引起最大反应一半所需的药物剂量为半数有效剂量 ED_{50} 。药物的 ED_{50} 愈低，作用愈强。一般来讲，按有关规定，体外试验要测出 ED_{50} ，整体试验至少有三个剂量组，能反映量-效关系就可以。

二十四、临床前安全药理学研究的目的意义是什么

新药临床前药理评价工作在完成主要药效学研究的同时应完成安全药理学研究，也称系统药理学、一般药理学研究或一般药效学研究。《药品注册管理办法》称为一般药理研究。ICH 称为安全药理学研究。

安全药理学研究是指新药主要药效作用以外广泛药理作用的研究，尤其是对心血管系统、呼吸系统和神经系统的影响，为临床提供更多的信息。该评价应在人体试验前进行，其具体试验可结合在毒性试验中或单独进行。

通过安全药理研究可以了解新药的全面药理作用，尤其是对三大系统生理指标的功能性变化；补充一般毒性观察的不足，为全面开展毒理研究作准备，从这个意义上讲，安全药理学研究也是全面毒理评价的基础，有助于发现新用途，也有助于探索作用机制。

1. 了解新药的全面药理作用

药物应用到人体，随着血液循环分布到体内各器官组织。因此在应用一个新化合物之前理应对它的全面作用有基本认识。否则对主要药效作用的评价也可能有片面性。例如，吗啡类镇痛药的评价，若仅限于评价其镇痛作用，局限于分析镇痛作用的量-效关系，时-效关系等就不可能做出正确的选定。因为镇痛药的优劣，不只是决定于它的作用强度和时间，还决定于它的呼吸抑制作用、成瘾性等副作用的强弱和安全系数的大小。只有对它的全面药理作用有了基本了解，才能对主要药效学作用做出正确的评价。

2. 有助于探索新药的作用机制

新药的作用部位在哪里，作用方式是什么，只有做了全面的药理观察才有所认识。例如，一个降压药，仅知道它的降压强度和作用时间，在临幊上还是不便应用的；只有通过一般药理研究，分清药物作用部位是中枢、还是心脏、神经节、外周血管，才能在临幊应用时正确掌握适应证。总之，对药物作用了解得越全面、越深入，人们才能更好地掌握应用它，它也就越能成为防病治病的有力工具。

3. 有助于发现新用途

系统药理研究有利于发现新的药理作用，就有可能发现新的临床应用，即一药多用。发现新药的综合筛选往往是与系统药理研究结合起来的，是发现新药药理作用的一种手段。例如，苯妥英钠是一个抗癫痫药，通过系统药理研究发现它对心脏的作用，深入研究已应用到抗心律失常的临床治疗。

4. 补充毒性观察的不足，为长期毒性的试验设计提供参考

新药的毒理评价主要在急性毒性、长期毒性、特殊毒性和其他毒性试验等的评价手段。但系统药理研究也是各种毒性试验必不可少的补充，因为有不少毒性作用不是在上述毒性试验中所能发现的。例如，一般毒性试验中很难发现药物对高级神经活动的影响，但用迷宫试验（迷津 maze）、条件反射试验或操作式条件反射试验就不难发现它们的阳性作用；在一般毒性试验中，药物对行为活动的影响也只能在动物自然状态下作一些粗略的观察，但用系统药理手段，如小动物自发活动描记、转笼、转轴、爬坡、爬杆、平衡大、抓力试验和张力试验等就可以作较精细的检测等；在长期毒性试验中发现的阳性变化，往往只是发现了一个“症状”，提供了某一变化的信息，至于这一变化的性质、程度和病变部位等，往往不是在长期毒性试验中能反映出来的，只有通过系统药理研究才能回答上述问题。

有些动物实验所发现的药理作用与某些人体副作用有着比较密切的联系，根据动物的药理作用往往可以预测人体会发生的副作用。例如，在动物实验中证实的抗组织胺作用的药物，在人体应用时有倦怠、嗜睡的副作用。

系统药理研究可以采用不同动物、不同层次的模型、不同的给药途径、不同状态下的动物及不同仪器来测试，可见其动用的手段比长期毒性试验多，因而获得的信息也多。当然主要是在整体动物上的结果才更有价值。系统药理研究不仅可作为毒性试验的补充，而且对长期毒性试验的方案设计也有参考价值。因为通过系统药理研究后对药物的主要作用部位、作用性质和作用特点有了较全面的

掌握。系统药理研究起着为长期毒性试验打基础的作用。没有此基础，长期毒性试验设计就可能有漏洞，如果因此而返工，损失将会很大。在长期毒性试验的设计中，剂量选择确是个难题。高剂量组会使部分动物出现毒性反应或死亡，而低剂量组即使略高于药物对动物的有效剂量也可能不出现任何观察指标的反应。要选好剂量，就要靠急性毒性和系统药理研究中所测得的阳性指标的药物有效量来综合判断。此外，选择给药途径、用药方法等也要参考系统药理研究的结果。

二十五、临床前安全药理学研究的内容与要求有哪些

临床前安全药理学研究是指对新药主要药效作用以外广泛药理作用的研究。因此应采用产生主要药效作用的给药途径和其他可能采用的途径；采用产生主要药效作用的剂量及耐受剂量；应尽量在清醒动物身上进行，也可在麻醉动物身上进行。观察指标应尽可能广泛些，至少应包括以下内容与要求。

1. 神经系统

观察给药后动物的外表、毛发、姿势、步态等一般行为活动，观察给药后有无麻醉、催眠、镇静等现象，有无体位变化，对痛觉和对光反应活动是否正常，有无肌颤、流涎、眼球震颤、瞳孔变化等现象。

2. 心血管系统

观察给药前后动物心率、心律、血压及心电图（QRS、ST、T波）等有无变化。若出现明显的血压或心电图变化，应深入进行整体或离体试验。

3. 呼吸系统

观察给药后动物呼吸频率和幅度有无变化。如出现明显变化，应深入进行整体或离体试验，如呼吸中枢抑制试验等，并进行分析。

4. 其他

根据不同药物的作用特点再适当观察其他系统的指标。创新药应尽量多观察些指标。

总之，系统药理研究要用有效剂量（主要药效学剂量和相当推荐临床剂量）2~3个，采用临床给药途径（特殊情况需说明），至少观察给药后对动物的神经系统、心血管系统和呼吸系统的影响。

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

临床前药物作用机制的研究，不仅是为了说明疗效的机理，也是新药评价工作中比较重要的一部分。实践证明，作用机制研究对开发新药意义重大。例如，抗高血压药、利尿药等都是因为及时开展了相应机制的研究，弄清了药物作用的环节，才发现并发展了很多新品种。有些治疗药物的确立，则是在作用机制研究过程中逐步明确起来，尽管真正搞清楚作用机制也许是一个漫长的过程。例如，中枢神经系统（CNS）化学传导介质的研究过程中发现帕金森病的病因是脑内锥体外系多巴胺含量减少，导致胆碱能活动过旺，多巴胺能活动过弱。根据这一观点，选择了中枢胆碱能药与左旋多巴合用，使脑内胆碱和多巴胺两个系统的杠杆平衡重新调整过来，结果获得临床上的成功。

在研究方法上，新药作用机制研究主要是鉴别新化合物是否有新的药理作用机制，做法上主要是与老药的作用机制作一比较。如果发现它的作用机制与老药相同，那么就按老药的标准进行评选。这一般是不困难的。如果发现它的作用机制与老药不同，那就要设计新的标准进行评选，然后再考虑何时选定这一药物。

有必要说明的是，《药品注册管理办法》并没有强制性地要求要做新药的作用机制研究，在其附件有关申报资料要求中也没有明确规定这一项。但是有条件的单位能开展这项工作研究，其学术上的意义是重大的，也许开辟了新药研发的新途径。

二十七、如何从天然产物中寻找新药

天然产物包括了植物、动物、矿物、海洋生物、微生物发酵、生物毒素、人体内源性活性物质等。据统计，现用处方药中 $1/4$ 来源于植物，如紫杉醇、青蒿素等一些结构新颖、防病治病

疗效好的药，都是从天然植物中发现的。而从微生物发酵提取的抗生素在临床中发挥了巨大的作用。然而，用现代筛选方法筛选过的植物仅为 1/10。国外制药公司及科研院所有目的、有计划地开始从天然产物中寻找新药的研究策略已经启动，在世界各地民间医生指导下选定要收集的天然产物品种，在实验室以有机溶剂分离，提取其成分，进行筛选。一旦某种提取物在生物试验中显示良好生物活性，即从原产地采来相当数量，分离提取活性分子，确定分子结构。鉴定出分子结构，即与已知化合物比较。如分子结构新颖，或虽已发现但未作为药物研究，即可作为潜在药物研究，或作为先导化合物（lead compound）予以结构修饰、简化改造，开发为一系列新药。例如，最初从蛇毒中分离得到多种抑制血管紧张素转化酶（ACE）的物质，从而衍化了如卡托普利等一系列降压药。

二十八、中药研究开发动向是什么

中医药学作为民族医药学的瑰宝，必须现代化才能走向世界；也必须加强中药的研究开发，才能进入国际市场。中药研究开发的动向有以下几点。

1. 重视并加强从中药中筛选化学药物的研究

从中药中筛选新化学药物始终是药学工作者所重视的研究课题。青蒿素就是典型的例子。

2. 加快非处方药研究

中药中具有免疫功能、强壮作用、抗衰老、降脂、减肥等作用的品种的开发，有可能成为人们常用的保健品。致力于新品种、新剂型的研发，可采用现代新技术、新工艺、新方法、新设备、使所研制的产品具有高效、速效、无毒副作用，而且便于携带、存放和服用。

3. 从中药复方中寻找有效药物

中药成分复杂，仅单味药中的化学成分就很多，而复方更是一个繁杂的化学成分系统。因此，中药复方药效物质基础研究是中药现代化研究的核心。这就要求加强药物筛选技术的研究与应用；加

强中药胃肠动力学研究①；加强中药血清化学研究②等。另外，对重金属作用机理的研究，建立重金属入药的现代科学评价方法并制定限量标准势在必行。三氧化二砷抗癌研究就是一例。

4. 通过研究有效活性成分开发新药。

中药有效活性成分的研究是中医药物质基础研究的主要工作。有效地进行相关中药复方的二次开发、中药有效部位的研究开发以及中药有效单体成分的研究开发，是实现中药现代化的基础与前提，这也是中药研究开发的动向。

5. 中药材生产的标准化与现代化，推行 GAP。

二十九、生物制品（特别是新生物制品）的特殊性有哪些

生物制品（biological products）是应用微生物学、免疫学、生物化学知识制造出来的一类制品，如各种菌苗、疫苗、类毒素、抗毒素血清、蛋白制剂等。参照“新药”定义，新生物制品系指我国未批准上市销售的生物制品。生物制品不同于一般药物，其特殊性表现为以下几点。

① 生物制品的生产方式不同于一般的化学药品。生物制品是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制备；而新生物制品生产大多是应用基因修饰活的生物体产生的蛋白或多肽类产物，或是依据靶基因化学合成互补的寡核苷酸，所获产品往往分子量较大，并具有复杂的分子结构。

② 生物制品存在着种属特异性。许多生物制品的药理学活性与动物种属及组织特异性有关，来自人源基因编码的蛋白质或多肽类药物，其中有的与动物的相应蛋白质或多肽的同源性有很大的差别，因此对一些动物无药理活性或不敏感。

① 中药胃肠动力学是对中药制剂中活性成分在胃肠道内的化学成分变化和生物利用度的研究。其中心是有效成分在胃肠内的动态变化及与药效的关系。

② 中药血清化学就是将口服给药一定时间后动物的血清分离出来，再将血清中的化学成分进一步分离鉴定，并进行药效筛选。

③ 生物制品由于是人类天然存在的蛋白质或多肽，量微而活性强，用量极少就会产生显著的效应，相对来说它的副作用较小，毒性较低，安全性较高。

④ 生物制品活性蛋白质或多肽药物较不稳定，易变性，易失活，也易为微生物污染、酶解破坏。

⑤ 生物制品的基因稳定性。生产菌种及细胞系的稳定性和生产条件的稳定性非常重要，它们的变异将导致生物活性的变化或产生意外的或不希望的一些生物学活性。

⑥ 生物制品的免疫原性。许多来源于人的生物制品，在动物中有免疫原性，所以在动物中重复给予这类药品将产生抗体，有些产品在人中对人源性蛋白也能产生血清抗体，主要可能是重组药物蛋白质在结构及构型上与人体天然蛋白质有所不同所致。

⑦ 很多生物制品在体内的半衰期短，迅速降解，并在体内降解的部位广泛。

⑧ 生物制品的受体效应。许多生物技术药物是通过与特异性受体结合、信号传导机制而发挥药理作用，且受体分布具有动物种属特异性和组织特异性，因此药物在体内分布有组织特异性和药效反应快的特点。

⑨ 生物制品的多效性和网络性效应。许多生物制品可以作用于多种组织或细胞，且在人体内相互诱导、相互调节，彼此协同或拮抗，形成网络性效应，因而可具有多种功能，发挥多种药理作用。也称为非预期的多向性活性。

⑩ 生物制品的生产系统复杂性，致使它们的同源性、批次间一致性及安全性的变化要大于化学药品。所以对生产过程的检测、GMP 步骤的要求，特别是质量控制（quality control）的要求，就更为重要和严格。

2005 年版《中华人民共和国药典》已将《中国生物制品规程》收为第三部，这也是生物制品的特殊性所决定。

三十、生物制品的临床前研究之前分为几个阶段

新生物制品的临床前研究之前，还有两个研究阶段，即实验研

究和小试阶段，中试及其质量检定研究阶段。

1. 实验研究和小量试制阶段

此阶段国内通称为“上游技术”，研究工作完成后，要为报批提供有关表达载体的全套材料。如基因来源、克隆与鉴定，表达载体构建、结构与遗传特性，载体组成各部分的来源和功能，构建中所用位点的酶切图谱，宿主细胞株来源、名称、传代历史、外源性污染物检定结果等，载体引入宿主细胞的方法，载体在宿主细胞内所处的状态，插入基因与表达载体两侧端控制区核苷酸的具体序列等。

构建成稳定高效表达的细胞株后，即开始实验室小试，采用多种实验材料，从各种不同方法中择优选择步骤简便、收获率高、易于大批量投产的切实可行的纯化工艺路线。

2. 中试及其质量检定研究阶段

此阶段国内通称为“下游技术”，系把已有的实验室研究成果转化为实用生产力的关键阶段。即“上游技术”小试后，开始大规模细胞培养（或工程菌发酵培养）及其分离纯化，制成制剂及其质量监控等一系列工艺流程阶段。其中，分离纯化包括细胞破碎、固液分离、超滤浓缩、层析纯化……直至获得纯品。既要有先进仪器设备条件支撑，又要用高新技术为后盾，使经过比较研究后组成的配方定型合理，产品质量与产量均相对稳定，而且随时能适应放大生产的需求。中试生产工艺技术复杂，需通过多学科协作，实验中摸索予以解决。

中试表达量要明显高于小试，达到一定试制规模。产品制备是连续3批，每一批的产量能满足实验室内自检（临床前研究）、质量检定与临床试验的用药量。至于具体产量，依不同生物技术医药产品使用剂量与临床疗效差异而定，难以用发酵罐大小衡量。中试工艺技术研究中，流程一旦研究确定，其后不得随意改动，应制定详细操作规程顺序和包括产品效价、纯度、理化特性等质量标准指标。对此，在产品申报资料中，应具体列出培养规模、产率、纯化中各步回收率、纯度、效价等一系列数据。

中试阶段建立并制定生物制品鉴别、纯度、稳定性、理化特性与生物活性等的质量检定方法与标准，其中三项基本检定标准如下。

(1) 菌株或细胞株鉴定 要求酶切图谱、核苷酸序列、重组质粒及其表达的稳定性。

(2) 生物化学鉴定 实施对氨基酸组成成分、N端上氨基酸序列、肽图、聚丙烯酰胺凝胶电泳和等电聚焦、HPLC分析，进行残余细胞DNA和其他外源性物质的测定。

(3) 生物学测定 主要项目有鉴别试验、效价测定、特异比活性测定、热原试验、病毒污染检查、无菌试验、热原性物质检查、毒性试验。以上各项自检质量合格后，连续生产出3批产品，从中抽样送中国药品生物制品检定所接受检定。

3. 临床前阶段

主要是评选新药及其生物学安全性的评估，应该进行药效学、药代动力学、一般药理、急性和长期毒性和特殊毒性的研究。在这个阶段，一方面要注意到生物来源的药物，同一般药物产品一样，应遵循基本的原则进行评价；另一方面也要注意到生物技术药物制品有其本身的特殊性，有一个按照具体情况个别处理的灵活性原则，在科学基础上进行临床评价。

有关Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期临床研究阶段和试生产、Ⅳ期临床试验与正式生产阶段的技术要求，《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》（试行）中仅对新生物制品临床药代动力学研究指导原则（试行）提出要求。这就需要新生物制品的研制单位科学地制定临床研究方案，科学地评价新生物制品。当然，随着药品监管工作的进展，法规与技术要求会逐步完善，新生物制品的临床前研究与临床研究会更加科学合理。

第三节 临床前研究的药事管理

药品监督管理就是要从药物的研制、生产、经营和使用等各个环节实施科学化、法制化的药事管理。临床前研究也毫不例外。

《药品注册管理办法》第三章“药物的临床前研究”之中，除规定了药物临床前研究的内容，以及从事临床前研究的机构的基本条件，特别是安全性评价研究必须执行 GLP 之外，即第十五条、第十六条、第十七条之外，还有 5 条的规定必须引起高度的注意，有必要对其进一步理解。

一、对单独申请制剂的化学原料药等有什么规定

《药品注册管理办法》第十八条规定：“单独申请注册药物制剂的，研究用原料药必须具有药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》，该原料药必须通过合法的途径获得。研究用原料药不具有药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的，必须经国家食品药品监督管理局批准。”

实施药品批准文号管理，是各国药品监督管理部门通行的做法。《中华人民共和国药品管理法》第三十一条规定：“生产新药或者已有国家标准的药品的，须经国务院药品监督管理部门批准，并发给药品批准文号；但是，生产没有实施批准文号管理的中药材和中药饮片除外。实施批准文号管理的中药材、中药饮片品种目录由国务院药品监督管理部门会同国务院中医药管理部门制定。药品生产企业在取得药品批准文号后，方可生产该药品。”第三十九条规定：“药品进口，须经国务院药品监督管理部门组织审查，经审查确认符合质量标准、安全有效的，方可批准进口，并发给进口药品注册证书。医疗单位临床急需或者个人自用进口的少量药品，按照国家有关规定办理进口手续。”《药品管理法实施条例》第三十六条规定：“申请进口的药品，应当是在生产国家或者地区获得上市许可的药品；未在生产国家或者地区获得上市许可的，经国务院药品监督管理部门确认该药品品种安全、有效而且临床需要的，可以依照《药品管理法》及本条例的规定批准进口。进口药品，应当按照国务院药品监督管理部门的规定申请注册。国外企业生产的药品取得《进口药品注册证》，中国香港、澳门和台湾地区企业生产的药品取得《医药产品注册证》后，方可进口。”

国家药品管理的法律法规的强制性，有助于保证人体用药的安全

全有效。《药品注册管理办法》规定，单独申请药物制剂所使用的原料药必须通过合法的途径获得。属实施批准文号管理的中药材和中药饮片，必须具有药品批准文号。这将从制度上杜绝药品研制和生产过程中非法的原料药来源，如走私、冒用、从他人制剂中提取等。对申请进口药品制剂的，要求必须提供用于生产该制剂的原料药合法来源的证明。原料药尚未取得国家局批准的，则应当报送有关的生产工艺、质量指标和检验方法等研究资料。

中药材及中药饮片实行注册管理，是从源头保证药品质量的关键。这项工作的推进，首先是进行“实施批准文号管理的中药材、中药饮片品种目录”的遴选工作，能够保证生产经营中药材、中药饮片质量的同一性；同时，还必须注意保证市场供给的问题。

二、对委托其他机构进行药物研究等如何规定

《药品注册管理办法》第十九条规定：“申请人委托其他机构进行药物研究或者进行单项试验、检测、样品的试制、生产等的，应当与被委托方签订合同。申请人应当对申报资料中的药物研究数据的真实性负责。”

这一条规定涉及对合同实验室进行研究的管理，申请人（委托单位）不仅要告知合同实验室这项服务是非临床研究的一部分，要与被委托方签订合同，按 GLP 执行，而且应当对申报资料中的药物研究数据的真实性负责，这就要求委托单位切实采取有效的措施。

三、对境外药物研究机构提供的资料有什么规定

《药品注册管理办法》第二十条规定：“药品注册申报资料中有境外药物研究机构提供的药物试验研究资料的，必须附有境外药物研究机构出具的其所提供资料的项目、页码情况的说明和证明该机构已在境外合法登记并经公证的证明文件，经国家食品药品监督管理局认可后，方可作为药品注册申请的申报资料。国家食品药品监督管理局根据审查需要组织进行现场核查。”

这一条对涉外药物研究机构提供的药物试验研究资料如何管理做出了规定，目的是确认实验资料的真实性、完整性和可靠性。国

家食品药品监督管理部门在对所要求的资料审查，乃至现场考察以后，经认可才能作为药品注册申请的申报资料。这个措施在一定程度上提供了该境外研究机构的合法身份证明（合法登记并经公认）以及保证资料项目的真实性（情况说明）。

四、药品监督管理部门如何对研究情况进行核查

《药品注册管理办法》第二十一条规定：“国家食品药品监督管理局和省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门根据需要对研究情况进行核查时，可以要求申请人或者承担试验的药物研究机构按照其申报资料的项目、方法和数据进行重复试验，并组织对试验过程进行现场核查；也可以委托药品检验所或者其他药物研究机构进行重复试验。”

为了保证药物研究和申报注册资料的真实性与可靠性，药品监督管理部门根据需要对研究情况进行核查，是十分必要的。各种核查方式在国外的药品研究与注册申报的全过程中也是经常采用的。各种核查方式对试验研究的设计原则（重复性、随机性等）是一个检验过程。

SDA 1999 年 9 月 1 日发布的《药品研究和申报注册违规处理办法》（试行）第九条规定了“在必要时对有关部门做出的审查结论进行复核”也涉及对试验过程的重复与考察。

五、对药物临床前研究的技术指导原则如何规定

《药品注册管理办法》第二十二条规定：“药物临床前研究应当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。申请人采用其他的评价方法和技术进行试验的，应当提交能证明其科学性的资料。”

国家药品监督管理部门发布了一系列的有关药物研究的技术原则，例如，《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》（试行），《中药新药临床研究指导原则》（试行）。还将修订、发布其他的有关技术指导原则。ICH 药品注册的国际技术要求也在质量、安全性、有效性及综合学科方面发布了 45 个文件。当然，申请人也可以采用其他的评价方法和技术进行试验，但必须提供证明其科学性的资料。

第四章 《药物非临床研究质量管理规范》 实施与认证

《药品注册管理办法》第十六条规定：“药物临床前研究应当执行有关管理规定，其中安全性评价研究必须执行《药物非临床研究质量管理规范》。”现行的《药物非临床研究质量管理规范》(GLP)是2003年6月4日经国家食品药品监督管理局(SFDA)局务会审议通过，2003年8月6日发布，自2003年9月1日起施行的。

新修订的《药品管理法》第三十条规定：“药物的非临床安全性评价研究机构和临床试验机构必须分别执行药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范。药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范由国务院确定的部门制定。”《药品管理法实施条例》第二十八条规定：“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》，药物临床试验机构必须执行《药物临床试验管理规范》。《药物非临床研究质量管理规范》、《药物临床试验质量管理规范》由国务院药品监督管理部门分别商国务院科学技术行政部门和国务院卫生行政部门制定。”

临床前药物安全性评价(drug safety evaluation, DSE)或毒性研究，只是新药评价工作中的一个环节，关键而重要。从专业技术角度看，它可能包括了药物的急性毒性、蓄积毒性或亚急性毒性、长期毒性、生殖毒性、遗传毒性，甚至刺激性、成瘾性和致癌性研究等。《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》(试行)列出了化学药品临床前毒理学研究的三个指导原则(总则、单次给药和重复给药)。但是临床前药物安全性评价工作，绝不是一种机械

的流水作业过程，而是将各专业科学有机地结合起来的协调的整体，必须加强其过程的质量管理，并提高其工作效率。这就需要优良的实验室规范（GLP）来进行组织管理，在实验室设备、仪器等硬件与科学管理的软件及人员素质的提高等环节上全面实施；并通过国家权威机构的认证。

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

20世纪质量管理的理论与实践的发展，对药品的研究开发、生产和销售等过程都产生重大影响。从国家强制推行与国际组织推荐的GLP、GCP及GMP、GSP的发展过程到国际、国内质量认证体系的具体实施，都充分体现了质量管理的理论与实践的系统化、程序化。回顾优良实验室规范的源起，理解现行GLP的立法宗旨，了解现行GLP的基本内容，对药品注册管理工作将具有重要意义。

一、优良实验室规范（GLP）是怎样产生和发展的

20世纪是化学药品开发的鼎盛时期，也是药物灾难频发的时期。在20世纪12起较大的药害事件中以60年代“反应停”事件的影响最为深远。当时原西德某制药公司开发的用于孕妇止吐的镇静药物沙利度胺（Thalidomide）在上市6年间全世界有28个国家和地区发生了12000多例“海豹肢畸形”婴儿。药害事件震惊了世界，一时间舆论哗然，药物的安全性问题成了社会关注的焦点。从此，药物的安全性评价受到了各国政府的重视。其中，1962年10月10日在美国国会的参议院和众议院无异议地通过了Kefauver-Harris修正案，补充到1938年食品药品和化妆品法案。法令的目的是保证许可药物有较大程度的安全性，厂方在提交FDA许可上市之前被要求提供药物安全性和有效的数据。

在全球药学界流行的一句格言是：“药品质量是设计和生产出来的，而不是检验出来的。”1963年第一部GMP在美国诞生，直至1976年美国才开始试行GLP。更早一些，新西兰在1972年颁

布《实验室注册法》，该法涉及实验室工作人员记录、实验步骤、仪器和设施，并成立了实验室注册委员会，负责《实验室注册法》的内容在各实验室执行和实施。1973年3月，丹麦颁布了《实验室规范》的方案，规定国家技术试验局的责任是监督和协调实验技术的应用，其目的是保证安全性评价的质量控制。

美国之所以要进行 GLP 立法，直接起因是两个安全性研究实验室发生了严重的问题。1974 年美国参议院保健委员会出于对新药审评的关心，组织了检查小组对 FDA 1974 年的新药审评情况进行检查。在 1975 年 7 月召开的分委员会上报告了检查所发现的问题，同时对 FDA 进行了指责，要追究 FDA 的责任。于是，FDA 作了进一步的了解，证实了两个厂家送审的产品资料确有问题。FDA 药务局 (Bureau of Drugs) 为了解问题的严重程度和原因，对厂家的实验室进行追因 (for cause) 检查。1975 年 7 月 10 日 FDA 的官员在参议院听证会上报告了初步的检查结果。随后，FDA 又对数个实验室进行了追因检查，也发现了类似或更为严重的问题。归纳起来，主要有以下问题。

- 实验构思和设计不合理，资料分析不准确。
- 技术人员不懂得遵循方案 (protocol)，未能准确观察与给药，又忽视资料保存的重要性。
- 管理者未能对实验资料进行认真的审查及对工作人员有效的监督。
- 实验方案制定不当。
- 对实验无有效的质量保证 (QA)，工作人员无有效的培训。
- 不重视实验动物的饲养管理及实验资料的保管；过分强调实验动物的可变因素，产生人为误差。
- 主办者 (sponsor) 对合同实验室进行的试验未进行适当的监督检查。
- 公司向 FDA 递交实验资料之前，未能对数据的准确性和资料的完整性进行全面审查。
- 对实验动物无准确的编号，致使不同组的动物放错；对濒死

动物未作病理组织学检查。

众所周知，美国工业生物实验室（Industrial Bio-Test Laboratories, IBT）和生物检测公司（Biometric Testing Inc., BTI）都是美国最大的实验室之一。经检查发现这两个实验室的问题相当严重，为此下令立即停止其进行临床前研究。以 IBT 为例，它所研究的上千项药物、农药、食品添加剂等均作为其安全性的依据。美国 FDA 和 EPA（Environmental Protection Agency, 环保局）决定审查 IBT 和 BTI 进行过安全性研究的全部实验药物和化合物。从对 IBT 研究审查的结果看，EPA 发现 801 项重要研究中，594 项无效，占 75%；FDA 发现 66 项重要研究中，24 项无效，占 36%。根据以上调查事实，IBT 公司 4 名责任人员被指控犯有欺骗罪，其中 3 名受到惩罚，另一名因健康原因而未受罚。

美国 FDA 针对已发生的许多产品安全性研究无效的结论，迅速做出反应，在 1976 年初制定了一个生物研究监督计划。该项计划不仅涉及安全性研究而且涉及临床资料可靠性问题。国会投票拨出专款 1600 万美元和专门的工作人员支持和落实该项计划。当时提出了 7 种方案来保证研究的可靠性和有效性，最后选择制定 GLP。为此，立即专门成立了起草 GLP 规范委员会，该委员会由 FDA 有关方面的代表和不同学科人员组成。提出的规范草案被递交 FDA 和有关部门审查，最终于 1976 年 11 月 19 日颁布了 GLP 规范（草案）。在广泛听取建议和举行听证会等程序之后，颁布了正式法规，于 1979 年 6 月生效。

美国 FDA 制定的 GLP 规范发布后，在国内外产生了很大影响，对各国厂商试图在美国申请执照和产品注册时递交安全性资料的可靠性施加了很大压力。经济合作组织（OECD）^①、欧洲联盟（European Union, EU）及日本（1982 年）、英国（1982 年）、法国（1983 年）、瑞典（1985 年）、西班牙（1985 年）、荷兰（1986 年）、

^① OECD 为 Organization for Economic Co-operation and Development 的缩写，包括加拿大、美国、西欧国家、日本及澳大利亚等。

意大利（1988年）、比利时（1988年）等国家先后发布了各自的GLP。虽然都参照了美国FDA制定的GLP模式，但都结合了各自的实际。GLP已逐渐成为国际上通行的确保药品非临床安全性研究质量管理的规范。

世界卫生组织（WHO）和各主要大国自20世纪60年代以来，都先后制定了“新药评价技术指导原则”，对新药评价的技术要求提出了明确的规定，这些都反映在WHO的系列技术报告中。在实施了GLP的国家中，许多国家之间已签订了双边协定。签订双边协定的国家相互接受对方GLP主管部门认可的研究数据，从而可以避免重复试验，可以大大节约成本、时间和实验动物的数量。一些国际组织在促进GLP的国际合作中发挥了重要作用。如OECD为了排除阻碍化学物质（包括药品）国际贸易的主要障碍，制定了GLP原则及GLP检查的指导原则，同时策划实施各国的GLP检查员到其他国家GLP调查现场进行互访调查的活动，以确保各国GLP制度及技术水平的一致性。美国、欧盟、日本三方参加的ICH药品注册技术要求协调会从ICH-1（1991）开始，连续召开了ICH-2（1993）、ICH-3（1995）、ICH-4（1997）、ICH-5（2000）、ICH-6（2003）共计六次会议，制定了药品安全性试验指导原则，并对哪些试验必须在GLP合格的条件下实施做出了规定，从而为药品注册中的数据能在各协调国之间相互承认创造了条件。

在国际上，GLP的实施能提高所管辖的产品非临床安全性研究的质量，因此自然是管辖的产品种类越多，越能保障人民群众的安全。例如，化妆品、农药、动物用药品、食品添加剂、新化学物质等，都需要对其安全性进行评价，都应要求对其的研究执行GLP；甚至医疗器械、电子产品等也存在安全性问题，我国对包括家用电器等产品实施3C认证①就是一例。

① 3C是“中国产品强制认证”（China compulsion certification）的英文缩写。所谓3C认证，就是通过制定强制性产品认证的产品目录和实施强制性产品认证程序，对列入目录中的产品实施强制性的检测和审核。

药品是关系人命安危的特殊商品。对药品的研制、生产和流通等环节，实施 GLP、GCP、GMP 和 GSP，已是国际通行的惯例。而实施 GLP 又处于首要的关键环节。GLP 同样也处在动态的发展之中。

二、我国的药品 GLP 发展过程是怎样的

我国的药品 GLP 发展进程可分为两个部分来认识。

1. 我国药品 GLP 发展的历史

在 1985 年以前，我国新药申报资料要求有毒理学研究资料及文献资料，尚没有 GLP。

1985 年 7 月 1 日我国第一部《药品管理法》实施，《新药审批办法》也同日实施，该办法对毒理学评价提出要求。卫生部组织药学学术团体及有关专家编写《新药（西药）临床前研究指导原则》，于 1993 年 7 月颁布。

为了提高新药安全性研究的质量，保证人民用药安全，使我国的新药安全性评价研究符合国际惯例，1993 年 12 月 11 日由国家科委发布了《药品非临床研究质量管理规定》（试行），于 1994 年 1 月 1 日起试行；1996 年 8 月 6 日国家科委又印发了“药品非临床研究质量管理规定（试行）实施指南”（试行）和执行情况验收检查指南（试行）。我国的 GLP 实施开始启动，但未正式执行，处于推行、指导和推荐阶段。

1998 年，国家对药品监督管理体制进行了重大改革，组建了国家药品监督管理局。1999 年 10 月 14 日国家药品监督管理局以第 14 号令发布《药品非临床研究质量管理规范》（试行），1999 年 11 月 1 日起施行。

“九五”期间国家科委启动了国家医药技术创新“1035”工程，即 2000 年前有 10 个创新药物，建 5 个新药筛选中心、5 个 GLP 中心、5 个 GCP 中心。

2. 我国药品 GLP 发展现状

2003 年 4 月，组建了国家食品药品监督管理局。同年 5 月 22 日 SFDA 发布 GLP 试点检查公告，认定中国药品生物制品检定所、上海医药工业研究院、江苏省药物研究所和沈阳化工研究院等 4 家单

位的药物非临床安全性评价研究机构的实验项目基本符合 GLP 要求，这标志着我国也有了基本符合 GLP 要求的实验室。上述 4 家单位基本符合 GLP 要求的实验项目包括单次、多次给药毒性试验（啮齿类、非啮齿类），生殖毒性试验，遗传毒性试验，致癌试验，局部毒性试验，免疫原性试验，安全性药理实验。此外，除江苏省药物研究所外，其余 3 家单位的毒代动力学试验也基本符合 GLP 要求。

在我国，先行的 GLP 实验室分别设在中国药品生物制品检定所、中国军事医学科学院、上海医药工业研究院、广州医药工业研究院（大动物为主）、浙江省医学科学院（毒代动力学为主）、沈阳药科大学和沈阳化工研究院（小动物为主）等单位，还有一些医药院校、大型中外企业所附属的实验室、相对独立的实验室。这些实验室有的已从软硬件及人员方面加强了建设。例如，中国军事医学科学院毒物药物研究所的 GLP 实验室，在对欧美等先进国家的 GLP 实验室进行实地考察和充分的资料调研基础上，委托美国 AEPA 公司对 GLP 实验大楼进行方案设计，于 1995 年 3 月正式动工兴建，现已交付使用。该实验室配备了相应的配套设备，在硬件环境方面向着高标准、国际标准提升，再加上毒物药物研究所一批专门从事 GLP 工作的专家团队，以及一流的软件系统，为我国今后的 GLP 发展与实施提供了有益的经验，也为新药安全性评价研究工作与国际接轨创造有利条件。

2003 年 8 月 6 日国家食品药品监督管理局以第 2 号令发布《药物非临床研究质量管理规范》，自 2003 年 9 月 1 日起施行。这标志着我国有了不再试行的正式 GLP。国家药品管理法律法规强调了“药物非临床安全性评价研究机构必须遵循《药物非临床研究质量管理规范》”，这又体现法治的强制性。

药物的非临床研究能否在符合 GLP 要求的实验室进行、能否严格执行 GLP 标准，是衡量药物非临床研究资料是否真实可靠和一个国家新药研究水平的重要标志。在国际上，一些发达国家都十分重视 GLP，并且都有经过权威部门认可的符合 GLP 要求的实验室。

现在，我国不仅有了正式施行的《药物非临床研究质量管理规

范》，而且也有了一批基本符合 GLP 要求的实验室。这将使我国的新药研发工作得到提升，逐步实现药品非临床研究在符合 GLP 要求的实验室进行，有效地提高我国的新药研究水平和我国新药研发的国际竞争力。但是从总体上看，差距还是很大的。

“十五”期间，我国在实施 GLP 的总体思想和工作目标上都有了提高，要建立起我国药品研究监督管理体系，使新药的安全性评价研究在符合 GLP 的条件下进行；还要颁布 GLP 实施指南，开展 GLP 认证工作。

实际上，国家药品监督管理部门印发的一些文件，如《药品研究机构登记备案管理办法》（试行）、《药品研究实验记录暂行规定》、《药品研究和申报注册违规处理办法》（试行）等制度的执行，都使得我国的 GLP 实施得到进展。实行药品研究机构登记备案制度，对不具备药品研究基本条件的单位，不受理其新药的申报，这不仅严格了药品研究的监督管理，而且与 GLP 实施相一致。随着我国药品 GLP 的实施与认证工作的展开，我国药品 GLP 的实施水平将提升到一个新的高度，并与国际标准接轨，使我国创制的新药进入国际市场。

在我国实施 GLP 的过程中，对非临床安全性评价研究机构来说，如何正确理解和实施 GLP 是一个重要的问题。我国药品管理法律法规及现行 GLP 都强调了“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》”，这体现法律的强制性和原则性。可以说，研究的质量管理是研究机构的生命线。

GLP 规范与其他任何法规一样，都是从不完善到完善。我国 GLP 从试行到正式执行就是证明。随着科技的发展、社会的进步以及管理水平的提高，GLP 还要不断修改、补充、完善。GLP 越来越被各国认同，不久的将来会制定出国际统一标准的规范，这将对提高和发展毒理学、壮大毒理学研究队伍，确保临床前安全性评价研究的科学性、准确性和可靠性起到越来越大的保证作用。因此，遵循 GLP 规范是必要的，但正因为 GLP 如同其他规范一样也在不断完善、修改和补充中，机械地一字不漏地照搬又是不合适的，任何最完善的

规范，也总有特殊性的一面而不能全面包括进去。原则性与灵活性的结合，是科学的研究方法，是对事物特殊性、个别性认识的途径。

正确理解和实施 GLP 的做法是，遵照 GLP 规范的基本原则，全面正确地理解 GLP 规范的基本精神，灵活具体地贯彻执行。根本的原则是一条，即要保证高质量地完成临床前安全性评价研究工作。在具体执行 GLP 规范时，尤其是标准操作规程的制定、修订，必须遵守文件管理的程序及规则。在补充新的内容，做出必要的修改时，按照规程应当得到专题负责人和 QAU 人员的审核、机构负责人的批准。这样才能在执行 GLP 规范中完善它，更好地发展应用。

在积极稳妥地推行 GLP 规范的同时，在我国首先应建立几个高标准的 GLP 实验室，不仅要通过国家权威机构的认证，而且要通过国际间的认证，得到国际上的认可，这将有利于我国一些新药进入国际市场，在学术上进行国际交流。特别是中药新药研发的特殊性，更要得到重视，探索一条研发的新路子。

2003 年 5 月 22 日 SFDA 公告首批 4 家基本符合 GLP 要求的非临床研究机构的名单。至 2004 年底已有中国药品生物制品检定所国家药物安全性评价中心等 11 家单位通过了 GLP 认证。

三、《药物非临床研究质量管理规范》的立法宗旨是什么

国家食品药品监督管理局第 2 号令发布的《药物非临床研究质量管理规范》第一条明确了该规范的立法宗旨及立法依据：“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，根据《中华人民共和国药品管理法》，制定本规范。” GLP 的基本精神就是要尽可能避免和降低实验中的各种误差，提高实验数据的质量。确保实验资料的真实性、完整性和可靠性，就是 GLP 要达到的目标。GLP 的本质就是实验过程规范操作，实验方案设计科学，按照统一的实验方案进行试验，实验数据能够重现。

四、我国现行 GLP 的适用范围是什么

我国现行的 GLP 第二条规定：“本规范适用于为申请药品注册而进行的非临床研究。药物非临床安全性评价研究机构必须遵循本规范。”

五、我国现行 GLP 的主要内容有哪些

我国现行 GLP 计九章 45 条。主要内容按章计。

第一章 总则，计 2 条。

第二章 组织机构和人员，计 5 条。

第三章 实验设施，计 7 条。

第四章 仪器设备和实验材料，计 6 条。

第五章 标准操作规程，计 4 条。

第六章 研究工作的实施，计 11 条。

第七章 资料档案，计 5 条。

第八章 监督检查，计 2 条。

第九章 附则，计 3 条。

由于 GLP 是药物进行非临床研究的“质量管理”的规范，因此需要人们从质量管理的理论与实践方面来审视理解我国现行 GLP 的内容。GLP 是对为申请药品注册而进行的非临床研究质量管理的基本准则，其中心指导思想是：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，保障人民用药安全有效。它的基本内容可以概括为湿件、硬件和软件。湿件是指人员，这是 GLP 的首要的要素；硬件是指实验室及其设备设施；而软件是指组织、制度、文件系统，特别是标准操作规程，体现了质量管理的科学化、规范化和文件化。药物非临床安全性评价研究机构要实施 GLP，必须与建立质量管理体系紧密联系起来，GLP 特别强调了组织机构及其质量保证部门（QAU）；实施 GLP，又必须灵活应用质量管理的八项原则，GLP 强调了“过程方法”在研究工作中的应用与实施，从宏观上看 GLP 也是一个过程标准。我国现行 GLP，第二章是组织机构和人员；第三章实验设施、第四章仪器设备和实验材料，是讲硬件，重点是动物饲养及管理；而第五章标准操作规程、第六章研究工作的实施、第七章资料档案则可归属软件系统。核心部分为组织机构和人员、动物饲养及管理以及研究工作的实施。

质量是 GLP 执行主体的生命，其药物非临床研究的质量关系到其科学管理水平和核心竞争力。21 世纪是质量的世纪，一个药物非

临床安全性评价研究机构必须遵循 GLP 规范，并应通过国家权威机构的认证，这才能取得生存发展权。国家在不断地强化药品管理，严格药品研究的监督管理，实行药品研究机构登记备案制度，进而实行 GLP 认证制度。GLP 执行主体的资格通不过认定，其申报资料就得不到认可。当然，我国实施 GLP 是一个循序渐进的过程，但国际惯例已设定了要认证的目标。总之，GLP 的正常运行中，人员素质是关键，实验设施（硬件）是基础，SOP（软件）是手段，质量监督是保证，只有人员素质、软硬件都达标，才能符合 GLP 要求。

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

GB/T 19000—2000 (idt^❶ ISO 9000 : 2000) 对质量管理体系 (quality management system, QMS) 定义为：“在质量方面指挥和控制组织的管理体系。”对质量保证 (quality assurance, QA) 定义为：“质量管理的一部分，致力于提供质量要求会得到满足的信任。”而“质量管理”是指在质量方面指挥和控制组织的协调的活动，这些活动通常包括制定质量方针和质量目标以及质量策划、质量控制、质量保证和质量改进。我国现行 GLP 第四十三条对质量保证部门 (quality assurance unit, QAU) 定义为：“系指非临床安全性评价研究机构内履行有关非临床研究工作质量保证职能的部门。”QAU 是 QMS 的一部分。

标准操作规程 (standard operation procedure, SOP) 是指统一执行一个特定职责的详细的书面指南。SOP 是 GLP 实验室的重要软件之一，是为了有效地实施和完成非临床研究而针对每一个工作环节或操作而制定的标准及详细的书面规程。显然，SOP 是 GLP 的一部分。我国现行 GLP 第二十一条指出了需要制定的 SOP 主要有 16 个方面。

GLP 是规范，其实质是文件，阐明要求的文件。ISO 9000 : 2000

❶ idt (identical with, 与……相同) 为等同采用的符号。所谓等同采用国际标准，是指技术内容完全相同，不作或稍作编辑性修改。

对规范 (specification) 就定义为：“阐明要求的文件。”规范可能与活动有关（如程序文件、过程规范和试验规范）或与产品有关（如产品规范、性能规范和图样。）在英语中，specification 有规格、规格说明的含意，practice 有实践、惯例、常规的含意，都可译为规范。药品管理方面的规范有 GLP、GCP、GMP、GAP、GSP、GUP 等，都偏重于过程与实践。以 WHO-GMP (1992) 为例，质量管理的理论在药品生产实践中的应用中，指出了质量保证包括了 GMP 和其他因素，包括 GMP 之外的诸如产品的设计和研制等因素。同样地，质量管理的理论在药品非临床安全性评价研究中，质量保证必须以实施 GLP 为基础，质量保证包含了 GLP 和其他有关因素，例如，非临床安全性评价研究的设计等。

归纳起来，质量管理 (QM) 包含了质量保证 (QA)；质量保证包含了 GLP；GLP 包含了 SOP。如图 4-1 所示。同理，用 QC 取代 SOP，也可表明 QM、QA、QC 与 GLP 的关系。

阐明上述关系，有利于理解为什么 SOP 要经过 QAU 签字确认和机构负责人批准后生效 (GLP 第二十二条) 等。至于非临床安全性评价研究机构要不要通过 GB/T 19000 或 ISO 9000 认证，

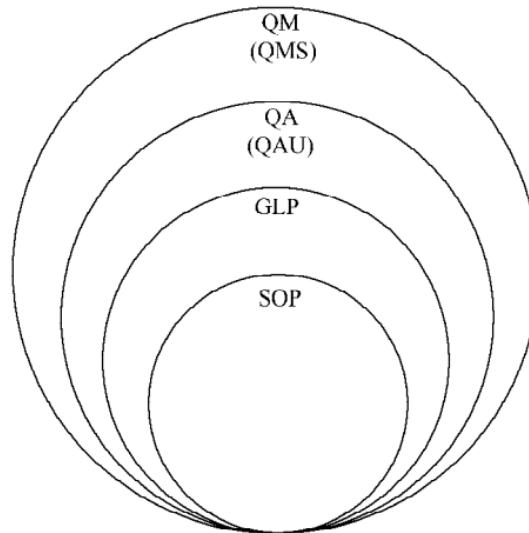


图 4-1 QM、QA、SOP 与 GLP 关系

那则由机构负责人自主决定，因为 GB/T 是推荐性国家标准。

第二节 组织机构的保证作用和人员的关键地位

药物非临床安全性评价研究机构的组织机构（organizational institution）是进行药物研究活动的运作体系，人员（personnel）则是 GLP 的执行主体。组织机构和人员是实施 GLP 的第一要素。组织机构在实施 GLP 中起保证作用，而人员处于重要的关键地位。

药物非临床研究的质量至关重要。质量是管理出来的，而质量管理的关键是机构与专题负责人的领导水平与能力、组织专业团队的全员参与，还要有质量保证部门的履行职责。质量管理不仅是第一次就要把事情做得正确做得好，而且要做到“零缺点”；而“领导作用”要发挥的是：始终能做正确的事情。

一、GLP 对组织机构是如何规定的

我国现行 GLP 第三条规定：“非临床安全性评价研究机构应建

立完善的组织管理体系，配备机构负责人、质量保证部门负责人和相应的工作人员。”

组织管理体系是研究机构一切活动能够正常有效运行的组织保证，可以比喻成“骨骼系统”，组织管理体系要做到完善，

图 4-2 非临床研究机构的组织管理体系概图

起码应有机构负责人、专题负责人、实验工作人员以及质量保证部门。非临床研究机构的组织管理体系概图如图 4-2 所示，这只是一种组织模式。

二、非临床安全性评价研究机构的人员应符合什么要求

我国现行的 GLP 第四条规定：“非临床安全性评价研究机构的人员，应符合下列要求：

(一) 具备严谨的科学作风和良好的职业道德以及相应的学历，经过专业培训，具备所承担的研究工作需要的知识结构、工作经验和业务能力；

(二) 熟悉本规范的基本内容，严格履行各自职责，熟练掌握并严格执行与所承担工作有关的标准操作规程；

(三) 及时、准确和清楚地进行试验观察记录，对实验中发生的可能影响实验结果的任何情况应及时向专题负责人书面报告；

(四) 根据工作岗位的需要着装，遵守健康检查制度，确保供试品、对照品和实验系统不受污染；

(五) 定期进行体检，患有影响研究结果的疾病者，不得参加研究工作；

(六) 经过培训、考核，并取得上岗资格。”

实验工作人员是具体承担实验一部分内容的人员。他们应在专题负责人的指导下，遵照实验方案（protocol），按照标准操作规程（SOP）进行实验工作。在实验工作中，应经常确认作业程序，谨慎而又认真地操作，尽最大可能防止由于疏忽而产生的偶然误差。在实验工作中，应对实验进行详细的观察和充分的记录，将实验中发生的可能影响实验结果的任何情况及时向专题负责人报告。

ISO 9001：2000 对人力资源要求的总则是：基于适当的教育、培训、技能和经验，从事影响产品质量（在 GLP 实施中是研究工作的质量，服务的质量）工作的人员应是能够胜任的。在 GLP 实施中，人员素质四要素，即教育、培训、技能、经验，同样很重要。每一个实验工作人员必须具有进行其工作所必需的学历教育、培训（训练）、技能和工作经验，并能承担所安排的工作；具备严格的科学作风，能够认真而精细地操作，熟悉 GLP 的要求；具有必要的个人卫生习惯与健康素质，在工作中着防护服，要避免受试品或对照品以及试验系统的污染；能掌握与本身业务工作有关的标准操作规程，及时、准确和清楚地做实验观察记录。在这里，健康素质是指精力充沛地完成实验，不患有不利

研究可靠性的疾病。若发现从事研究的人员患有不利研究可靠性的疾病，应立即向主管人报告，并不得直接参与该研究工作，直至痊愈为止。

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

我国现行 GLP 第五条规定：“非临床安全性评价研究机构负责人应具备医学、药学或其他相关专业本科以上学历及相应的业务素质和工作能力。机构负责人职责为：

（一）全面负责非临床安全性评价研究机构的建设和组织管理；

（二）建立工作人员学历、专业培训及专业工作经历的档案材料；

（三）确保各种设施、设备和实验室条件符合要求；

（四）确保有足够数量的工作人员，并按规定履行职责；

（五）聘任质量保证部门的负责人，并确保其履行职责；

（六）制定主计划表，掌握各项研究工作的进展；

（七）组织制定和修改标准操作规程；并确保工作人员掌握相关标准操作规程；

（八）每项研究工作开始前，聘任专题负责人，有必要更换时，应记录更换的原因和时间；

（九）审查批准实验方案和总结报告；

（十）及时处理质量保证部门的报告，详细记录采取的措施；

（十一）确保供试品、对照品的质量和稳定性符合要求；

（十二）与协作或委托单位签订书面合同。”

ISO 9000：2000 在强调“质量管理原则”中突出了“领导作用”，就是说在组织的质量管理活动中领导者起着关键作用。领导者确立组织统一的宗旨及方向，并应当创造且保持使员工能充分参与实现组织目标的内部环境。

我国现行 GLP 要求机构负责人要具有医学、药学或其他相关专业本科以上学历，实际上是经历了从专业技术工作向管理工作的

岗位转变，对其业务素质和（管理）工作能力提出了更高的要求。这个管理工作重要的几点，就是组织高效的队伍，抓住效率，明确工作目标，并且要签订好聘任合同及任期目标合同，明确评价方式和奖惩办法。当然，还有与协作或委托单位签订好书面合同。机构负责人应是既懂科技又懂管理的专家，要学习“管理科学的理论与方法”，并密切联系实际，以身作则，使员工理解并自觉地为实现既定目标而努力工作，组织能有效地评估、协调和实施所有活动，各层次之间沟通差错的概率减少到最小。在这里，管理工作能力可以理解为3项基本管理技能与5项基本管理职能的运用能力，如图4-3所示，在机构负责人职责中都有所体现。

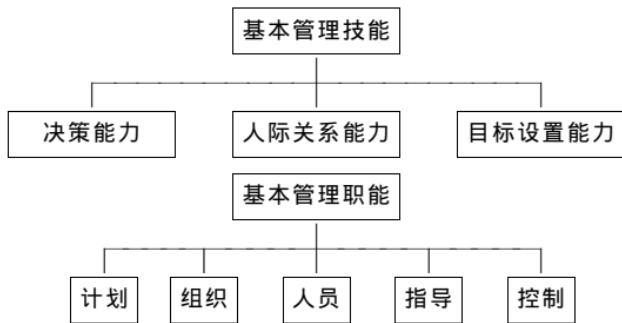


图 4-3 管理技能和管理职能

机构负责人对非临床安全性研究的顺利实施负有全面的管理责任，不仅要统筹安排好人员、资金、设备、仪器及材料等，而且要负责制定主计划表，安排好整个非临床安全性试验计划。下面按实验进程讨论。

1. 准备工作要充分

在各个实验开始之前，机构负责人要分别任命“专题负责人”和设立“质量保证部门”。前者必须是有较强的业务能力、能对整项实验负责的专家；后者必须独立于该项实验，从而能以“第三者”的角度客观地监督实验过程。机构负责人还要从管理者的角度审查“实验方案”，看其是否按GLP要求明确记载了该次实验的各项内容，并且批准为这次实验修改补充的SOP。准备工作当然包

括物资准备。

2. 实验过程要监督

实验开始后，机构负责人要对整个实验负起监督责任，保证实验不出大的差错并不偏离最初制定的方案。对 QAU 所报告的偏离方案或规范的任何偏差，都应要求专题负责人及时了解，督促其采取纠正行动。

3. 实验结束要总结

在实验即将完成至结束，机构负责人要督促及时完成总结报告，并审查批准总结报告。

4. 有关工作要配合

为了保证各个实验的顺利进行，非临床安全性评价研究机构负责人还要对人员的业务分工、培训教育、职业健康安全管理(OHSM)等工作有足够的重视，全面积极地配合好试验工作。

总之，GLP 对非临床安全性评价研究机构负责人的要求是具有法规强制性的，机构负责人的组织管理能力、业务素质和实践经验是保证实验研究质量的决定因素。现行 GLP 所规定的职责范围，不仅结合了我国 GLP 实施的实际，而且也与国际标准或惯例接轨。随着全球经济一体化的进程，我国不同类型的非临床安全性评价研究机构都可能面临各样的挑战与机遇。只有按国际标准实施，才能取得国际间的认可。

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

我国现行 GLP 第六条规定：“非临床安全性评价研究机构应设立独立的质量保证部门，其人员的数量根据非临床安全性评价研究机构的规模而定。质量保证部门负责人的职责为：

(一) 保存非临床研究机构的主计划表、实验方案和总结报告的副本；

(二) 审核实验方案、实验记录和总结报告；

(三) 对每项研究实施检查，并根据其内容和持续时间制定审查和检查计划，详细记录检查的内容、发现的问题、采取的措施

等，并在记录上签名，保存备查；

(四) 定期检查动物饲养设施、实验仪器和档案管理；

(五) 向机构负责人和/或专题负责人书面报告检查的问题及建议；

(六) 参与标准操作规程的制定，保存标准操作规程的副本。”

质量保证部门 (quality assurance unit, QAU) 是指非临床安全性评价研究机构内履行有关非临床研究工作质量保证职能的部门。而质量保证 (quality assurance, QA) 是质量管理的一部分，致力于提供质量要求 (如 GLP) 会得到满足的信任 (对内是机构负责人，对外是委托方或协作方、药品监督管理部门及人民群众)。当然，在实施质量保证职能过程中，必然要应用质量控制手段；而质量控制 (quality control, QC) 不仅是质量管理的一部分，也是质量保证的一部分，它致力于满足质量要求 (在这里就是 GLP)。有关 QA 与 QC 之间的关系，WHO-GMP 阐述得十分详细；GLP 与 GMP 都是过程标准，其质量管理的要求是一致的。对于非临床研究来说，GLP 的 QAU 工作的重点是对研究过程的检查与监督，使其符合 GLP 要求；当然最后是使某一项研究的结果得出科学的结论。QAU 的运行机制是监督研究的全过程，确保研究按照 GLP 及 SOP 的要求进行，为此它必须监督实验设施、实验设备和实验材料、人员、记录、质量控制、标准操作规程、总结报告以及归档，均符合 GLP 规范要求。QAU 的工作流程，应与研究过程协调，针对每一个环节履行职责，进行监督检查，如图 4-4 所示。

对于任何一种类型的任何一个非临床安全性研究机构来说，QAU 是一个独立的质量保证部门。如果单位较大，可以由几个人组成；如果单位较小，甚至一个人也可以。美国 FDA 对此回答是：“只要工作量不过分，而其他职责也不足以妨碍他充分完成工作。万一此人丧失工作能力或休假等原因，应慎重考虑任命一个替換者。”

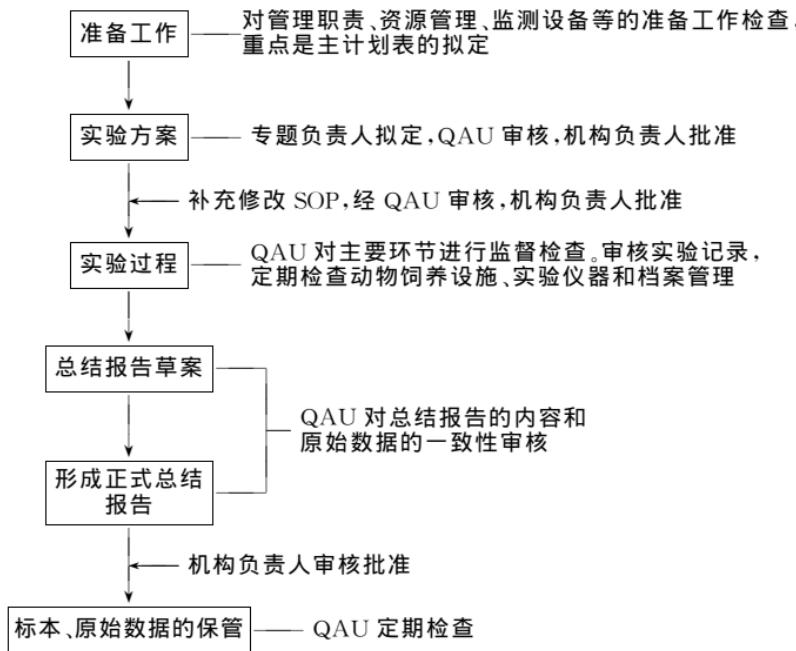


图 4-4 质量保证部门的工作流程及职责

GLP 要求 QAU 既要及时报告所发现的任何问题，也要定期递交实验室管理的详细记录，向机构负责人及专题负责人报告，其中列出发现的问题、推荐并采取的措施以及检查计划。对我国的一些 GLP 实验室来说，对 QAU 的设置及履行职责，应持积极的态度，因为这是法规要求、科学管理的要求。其目的是确保非临床研究机构的设施、设备及实验的运行管理符合 GLP 的要求，能保证研究工作的质量，确保实验资料的真实性、完整性和可靠性，其最终目的是保障人民用药的安全性。

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

每项研究工作的专题负责人由药物非临床安全性评价研究机构负责人聘任。

我国现行 GLP 第七条规定：“每项研究工作必须聘任专题负责人。专题负责人职责为：

(一) 全面负责该项研究工作的运行管理；

(二) 制定实验方案，严格执行实验方案，分析研究结果，撰写总结报告；

(三) 执行标准操作规程的规定，及时提出修订或补充相应的标准操作规程的建议；

(四) 确保参与研究的工作人员明确所承担的工作，并掌握相应标准操作规程；

(五) 掌握研究工作的进展，检查各种实验记录，确保其及时、直接、准确和清楚；

(六) 详细记录实验中出现的意外情况和采取的措施；

(七) 实验结束后，将实验方案、原始资料、应保存的标本、各种有关记录文件和总结报告等归档保存；

(八) 及时处理质量保证部门提出的问题，确保研究工作各环节符合要求。”

专题负责人，又称“研究指导者”(study director, SD)，是由机构负责人聘任或任命或指定的技术专家，是新药安全性试验中具体的组织管理者、科学指导者和核心人物。

GLP 规定，每一项非临床研究试验必须聘任一个专题负责人，全面负责该项研究工作的运行。1966 年 WHO 在《临床前药物安全性试验原则》的技术报告中就曾指出：“给人体引入生物活性物质，总是会有一些危险的。最保险的办法是把药物的安全性试验委托给具有药理毒理学经验的人去做。”专题负责人必须具备比较坚实的生理学、药理学、毒理学及生物化学等方面理论基础，比较广博的知识结构，还必须具有比较丰富的新药安全性研究的具体经验。国外一些毒理研究中心规定，博士毕业后要参加安全性试验工作 4 年才能取得担任“研究指导者”的资格。一个称职的专题负责人除了学历、经验、技能等方面的要求外，还要有组织开展工作的能力，能够与同事、管理人员、审评专家交流沟通，有牺牲精神，还要有忍受误解、责难的胸怀，有勇于承担责任的勇气。实践证明，在一些重大新药研究项目中，专题负责人的学识水平、组织能力、为人风格，对项目完成的质量和进程有非常重要的影响。下面

按实验进程讨论。

1. 准备工作要充分

实验开始之前，专题负责人要负责起草和制定实验方案，经 QAU 审核后，报请机构负责人批准；对已制定好的 SOP 进行审查，看其是否包含了所要求的全部内容，如有不充分的地方就要向机构负责人提出建议，重新制定或者修改；向具体从事实验的工作人员详细说明实验方案和 SOP 的内容，确保工作人员掌握程序与注意事项。

2. 实验过程要指导

实验开始后，专题负责人要指导、监督整个过程要按照实验方案的要求来进行，要经常确认实验数据是否做到了正确的记录、分类、整理和保存。若发现了事先没有预料到的可能影响实验结果的问题，必须改变实验方案原有内容的情况，或 QAU 认为存在的问题等，要在征得机构负责人同意的前提下，采取相应的措施，并将问题的内容、采取的措施、理由等以书面报告的形式记录下来。

3. 实验结束要总结

在实验即将结束时，专题负责人要着手写出总结报告；实验完全结束后，将实验方案、原始资料、应保存的标本、各种有关记录文件和总结报告交 QAU 审核后，经机构负责人批准后送资料档案室保存。

4. 实验结果要评价

对实验结果（数据等）做数理统计分析，进行解释，做出结论。当然，这些都归纳到总结报告中。

GLP 对专题负责人的要求是高的；国外一些 GLP 强调专题负责人的“惟一性”，也是出于对研究全过程全面负责的考虑。

六、QAU 与专题负责人、机构负责人是什么关系

人员是实施 GLP 的第一要素，科学合理的组织机构又为实施 GLP 提供了必要的组织保证。机构负责人主管 GLP 全面工作，专题负责人是负责课题研究者，QAU 为监督保证，它们之间既有联系，又互相制约，目的相同，都是为了高质量完成非临床安全性评

价研究工作。它们之间的关系如图 4-5 所示，是一个协调而相互关联、相互制约的关系。

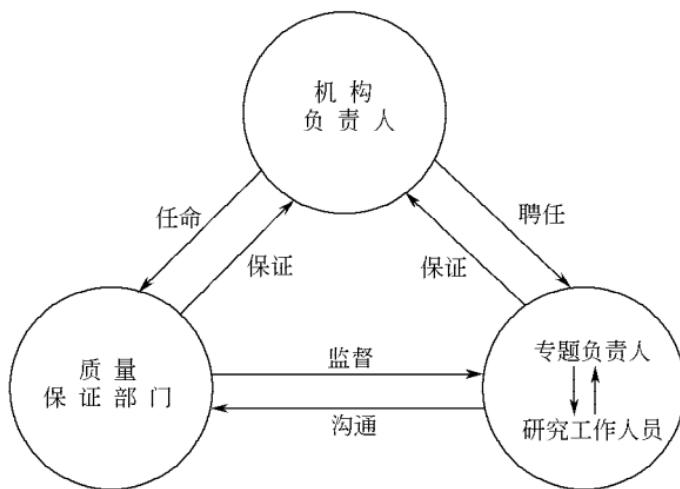


图 4-5 QAU 与专题负责人、机构负责人关系图

科学实践告诉人们，包括非临床安全性评价研究在内的实验数据受主客观多因素的影响较大，特别是实验动物等生物性不确定因素较多，仅以实验结果来检查难以判断试验的结果是否正确。正如评价药品质量合格与否一样，不仅要依据药典等规格标准检验是否合格，而且要依据 GMP 等过程标准认证是否符合要求。GLP 是进行非临床安全性评价研究的过程标准，进行非临床研究必须依据 GLP 对人员、软硬件各方面全方位地进行检查，才能发现问题，并得以及时修正。QAU 作为第三方的检查既客观公正，而且按专题负责人提出的设计方案、按 SOP 去进行检查，并且是经常在检查，这有利于研究计划的完成。此外“第三方”是相对研究工作人员、专题负责人而言，而不是如 ISO 19011：2002 所指的审核认证的第三方。

在国际上，对实施 GLP 的 QAU 的作用十分重视，在 1992 年成立了国际 QAU 研究委员会。一些发达国家也在早些时候成立了 QAU 研究委员会，如美国（1981 年）、英国（1984 年）、日本（1992 年）。第二次国际 QAU 会议于 1994 年在日本召开。召开

QAU 国际会议的目的是共同研究 QAU 工作内容、确定检查方法、制定通用的国际 QAU 标准，这对保证实验质量，促进新药的开发研究，提高 QAU 人员的水平，促进国际交流等均有重要作用。这将为 ICH 制定统一的 GLP 标准打下基础；至今，ICH 已制定了统一的 GCP、原料药 GMP，尚没有出台统一的 GLP。

QAU 已成为执行 GLP 的核心，是保证完成高质量实验的关键，这已为国际上实施 GLP 的实践所证实。例如，日本在实施 GLP 的 10 多年的过程中，进行了上百次的检查，结果表明，在实验设施等硬件方面的问题不多，主要问题是在实验操作人员和 QAU 人员的水平方面。实践证明，只有加强 QAU 组织机构的建设，提高 QAU 的工作质量，才能在一定程度上保证实验质量。没有 QAU 的检查报告及质量确认，其实验结果将得不到委托方和审批部门的信任。

七、QAU 如何对总结报告进行审核

QAU 对总结报告的审核，必须建立在研究过程中实施检查的基础之上。我国现行 GLP 第六条之（三）规定：“对每项研究实施检查，并根据其内容和持续时间制定审查和检查计划，详细记录检查的内容、发现的问题、采取的措施等，并在记录上签名，保存备查”。当然在此之前，还要有对实验方案的审核。

对总结报告的审核是 QAU 最重要并且耗时较多的一项工作。审核是要确保总结报告正确地描述所采用的方法和准确地反映原始资料。QAU 的职责是尽量减少从原始资料到总结报告的错误率；而不是对原始资料进行科学解释，因为这是专题负责人的责任。对总结报告的审核最好分为两部分：原始资料和总结报告。

1. 原始资料

原始资料包括所有实施研究过程中所产生的原始观察、工作单、记录、备忘录和注解，还可以包括照片、微型胶卷或缩微胶片副本，计算机打印材料、软盘、口述观察结果和自动设备的记录。任何一项研究的原始资料必须清楚、正确地注释并且经过认可，由此得出的研究报告和结论在若干年后没有原始报告和有关人员的情

况下仍可以单独从这些数据中重新建立。

原始资料以附录的形式包括在总结报告内。要检查誊写和删改错误。在大多数毒理学研究中可能要进行数百次乃至数千次数字和文字的检查，包括实验室（实验动物房的环境数据）、动物和病理学数据，必要时要逐项进行彻底检查。

除了誊写的明显错误外，对原始资料的审查最常遇到的问题之一是删改。要训练科研人员对原始资料要有明确的解释和确认，删改了什么，为什么删改，是否按删改的有关规程办事。

对于 QAU 审核者来说，可接受的错误必须依据错误的性质而定。一般来说，错误一旦超过 10%，所有的原始资料要退还给专题负责人去进行 100% 的检查；如果仅仅检查出很少的错误，而且数量和性质不影响报告的最后结果，则可以认可并退回去改正。要写出审查报告，需要认证全部研究项目号、专题负责人，确认原始资料、审查的结果和采取的措施，这些都要经过机构负责人批准并签署日期（年月日）。

当观察结果直接输入计算机数据（不管是在线的或一批数据）存储在磁性介质（磁盘或磁带），或者直接将结果打印，这些数据都被看作是原始资料。当观察的结果是以手记的方式记录时，这些手记的记录就形成了原始资料，而随后所采取的任何步骤，如将这些数据输入计算机数据库，就不能认为是原始数据。

2. 总结报告

对打印出的总结报告要按程序进行仔细检查，包括完整性及是否准确地反映与上下文有关的资料，如日期、时间频率、量值和统计的结论是否准确。对于表格和图也应检查其完整性和注释的准确性，确保它们与文字部分相符。

对总结报告的草稿进行检查是最方便的，因为进行修改比较省事，重新审查文字和附录需要的时间较少。检查最后的编辑和打印的错误，则是专题负责人的责任。

每一份总结报告应该包括由 QAU 签署统一意见、检查日期及检查结果，报送给机构负责人。对这种检查，应有记录在案，以证

实 (verification) 进行了检查。

QAU 的所有规程及职责，都必须纳入 GLP 文件化体系中，形成不同类型的文件（包括规程及记录），就是说，单位提出的所有方案，都要有相应的 SOP，同时也要有相应的记录，而且都应保证在同一地点。

第三节 实验设施是重要的硬件基础

实验设施是实施 GLP 的硬件环境，也是重要的硬件基础。各国 GLP 条款中对安全性评价研究的实验设施都有明确的规定。例如，各种实验动物饲养管理设施；各种实验用品、动物饲料、垫料的存放供应设施；试药及各种试剂的存放、调配及处理设施；清洗消毒设施；各种不同功能的实验室及相应的仪器设备设施等。

在上述各种设施中，最重要的是各种实验动物的饲养室及其配套设施，这是进行药物非临床安全性评价研究的“心脏”部位。在当今生命科学研究领域中，所有科学实验都需要具备的最基本的研究条件，包括实验动物 (laboratory animal)、设备 (equipment)、信息 (information) 和试剂 (reagent)，即“AEIR”要素。实验动物是“活仪器”、“活试剂”，且处于不断的变化过程中。药物的各种毒性反应信息，都要取自实验动物的试验。因此，除了要保证饲料的营养标准和水质的卫生标准外，对其居住的环境条件比较严格，如房间和笼具的大小、质量和构造要与动物种类及收容的数量相适应，房间的布局要合理；工作人员、动物及实验用品运行路线要分开，防止交叉污染 (cross-contamination)；环境条件如温度、湿度、换气次数、照明、噪声及空气洁净度等要能控制，防止因不正常的外环境变化引起机体内环境的异常反应。因此，实验动物房及其配套设施的设计布局是否适当，是减少实验动物受到非药物因素的影响，防止干扰实验结果的关键条件。

GLP 同其他药品质量管理规范一样，其突出的特点是将管理科学的原则引入到实验科学，从纵向和横向组成了药物非临床安全

性评价研究的质量管理模式，使安全性试验的各种工作有章可循，互相衔接、紧密配合、井然有序、防止错乱，确保药物非临床安全性评价研究能在规定的环境条件下，根据预定的实验方案，按照规定的 SOP 运行，以确保实验结果的真实性、可靠性和完整性。GLP 法规性必然涉及实验动物的法制管理，这是毫无疑义的。

一、我国实施实验动物管理的意义及法规依据有哪些

创制新药离不开实验动物，药品质量检定也离不开实验动物。实验动物管理工作是药品生产、科研中的重要环节。用于药品检验、测试和监测的实验动物是一个活的“仪器”或“试剂”。实验动物的质量是药品质量生物检定和新药研究的基础，对判断药品质量有着直接影响，并且在 GLP 和 GMP 中占有一定的地位。一些国家的有关药品管理的法规要求，药品的实验、生产操作过程中所用的动物品质体系、饲养动物的条件、实验记录等都需要经过审查批准后，其产品才能出厂。国际间的学术交流，在时空之间、科学家之间、科研成果之间的比较重复，必须要有国际间标准一致的合格的实验动物作为前提，才会有统一的科学语言。通过动物实验发现的各种化学药物、抗生素和生物制品，用于人体预防免疫和治疗，挽救了无数人的生命。如果离开了动物实验，人类至今不可能从地球上消灭天花，控制麻疹、小儿麻痹等疾病。这些都离不开实验动物的科学化、法制化的管理。

我国的实验动物管理已走上法制管理和科学管理的轨道。有关实验动物管理的法规依据主要有以下几个。

1. 《中华人民共和国实验动物管理条例》(国家科委, 1988 年)。

这是我国第一部实验动物管理法规，对我国实验动物的饲育管理、检疫和传染病控制、实验动物的应用、实验动物的引进和出口管理、从事实验动物工作的人员及其奖励与处罚等都有明确的规定。

2. 《实验动物国家标准》(国家技术监督局, 1994 年)。

主要有 GB/T 14922—94《实验动物：微生物学和寄生虫学监测等级（啮齿类和兔类）》；GB/T 14923—94《实验动物：哺乳类

动物的遗传质量控制》；GB/T 14924—94《实验动物全价营养饲料》；GB/T 14925—94《实验动物环境及设施》等。

3. 《实验动物管理办法》（国家科委、国家技术监督局，1997年）。

4. 《医学实验动物管理实施细则》（卫生部，1989年）。

5. 《国家医药管理局实验动物管理办法》（原国家医药管理局，1991年）。

二、实验动物的分类与等级是怎样的

实验动物（experimental animal 或者 laboratory animal）是一种遗传限定动物，是根据实验研究的目的，应用遗传育种的理论和特殊的方法，经过驯化和选育，具有遗传均一性和生物学特征的一致性，被用于相适应的实验研究的动物。

按照动物学分类法，用门、纲、目、科、属、种等划分分类等级。根据遗传特点的不同，实验动物分为近交系、封闭群和杂交群等。

我国按照实验动物体内外存在微生物和寄生虫的情况，将实验动物分为四级。

1. 一级为普通动物 [conventional (CV) animal]

不携带主要人兽共患病原和动物烈性传染病的病原。这些动物饲养于开放系统环境中。

2. 二级为清洁级动物 [clean (CL) animal]

动物体内除一级动物应排除的病原外，不携带对动物危害大和对科学研究干扰大的病原。工作人员进入要穿无菌衣，戴无菌帽及口罩和手套等。

3. 三级为无特殊病原体动物 [specific pathogen free (SPF) animal]

除一级、二级动物应排除的病原外，不携带主要潜在感染或条件致病和对科学实验干扰大的病原。这些动物饲养在屏障系统中。进入屏障系统中的一切物品，均排除三级动物应排除的病原。进入的工作人员要严格穿戴无菌衣、帽、口罩和手套等。

4. 四级为无菌动物 [germ free (GF) animal]

动物体内外不可检出一切生命体。无菌动物是在无菌环境中，通过剖宫产后，饲养在隔离系统中。工作人员以隔离方式操作。

另外，还有悉生动物 [gnotobiofic (GN) animal]。这种动物常是将已知的正常菌丛接种于无菌动物体内，因此，此动物体内携带的其他生命体是已知的。这些动物饲养于屏障系统中。可将悉生动物归入四级动物管理。

在病理学检查上，四类实验动物也有不同的病理检查标准。

一级：外观健康，主要器官不应有病灶。

二级：除一级指标外，显微镜检查无二级微生物病原的病变。

三级：无特殊病原体动物，无二级、三级微生物病原病变。

四级：不含二级、三级微生物病原病变，脾、淋巴结是无菌动物组织学结构。

一级动物质量控制主要指标如表 4-1，其他各级动物按相关规定控制。

表 4-1 一级动物质量控制主要指标

检查项目 / 适用动物种类	小鼠	大鼠	豚鼠	地鼠	兔
病原菌检查	沙门菌、单核细胞增多性李斯特菌、假结核耶氏菌、皮肤病原真菌				
病毒检查	流行性出血热病毒(小鼠、大鼠)，淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(小鼠、豚鼠、地鼠)，鼠疫病毒(小鼠)，兔出血症病毒(兔)				
寄生虫检查	体外寄生虫(节肢动物)、弓形体				
生化检查	SGPT 等八项生化指标				
遗传学检查	染色体基因等				

国家规定，药品研究中使用的实验动物，应来源于具有国家实验动物主管部门核发的《实验动物生产许可证》的单位，并具有相应的质量合格证。

三、GLP 对实验设施有什么基本要求

我国现行 GLP 第八条规定：“根据所从事的非临床研究的需

要，建立相应的实验设施。各种实验设施应保持清洁卫生，运转正常；各类设施布局应合理，防止交叉污染；环境条件及其调控应符合不同设施的要求。”

我国 GLP 与国外 GLP 一样，都将“实验设施”作为 GLP 硬件基础的首要而关键的要素。在技术指标方面，对实验动物的饲育设施与实验设施的要求是一致的，在设计动物房时，既应注意实验动物需求，也应考虑到人员的工作方便。实验设施 (experimental facilities) 实际上包括实验室 (laboratory)。《牛津高阶英汉双解词典》对“laboratory”解释为“room or building used for (esp scientific) research, experiments, testing, etc”[直译为“用作（特别科学）研究、实验、试验等的房间或建筑物”]。对“设施”解释为“能够或易于做某事的环境、设备等”。GLP 并没有如 GMP 一样强调“厂房与设施”，但实际上“实验设施”与实验室等建筑物是分不开的浑然一体。办公、饲育、实验、配电、用水等都需要有建筑物配套。国家有关部门对实验动物管理的法规与规章都体现了这一点。我国现行 GLP 第八条从以下三个方面强调了对实验设施的要求。

1. 清洁卫生的要求

GLP 要求各种实验设施应保持清洁卫生，运转正常。清洁卫生在 GLP 中的含义如同 GMP 一样，主要是防止污染，防止微生物、微粒等的污染。

2. 布局合理的要求

GLP 要求各类设施布局应合理，防止交叉污染。实验设施的布局原则是：应做到防止疾病（致病微生物）的传播，方便工作人员操作，人流、物流、动物流均应按单行线移动，顺流不逆，不形成交叉污染。

3. 环境调控的要求

GLP 规定环境条件及其调控应符合不同设施的要求。对实验动物按微生物控制标准的分级，其环境条件是不同的，因此环境因素（如温度、湿度、换气次数、空气洁净度、气压、照明、噪声、

臭气等)控制应符合不同设施的要求。

有必要对实验动物房设计的基本要求作一简要叙述。

① 选址：僻静、卫生，独立建筑，绿化。

② 布置：分为准备区、饲养区、实验区等。要求人流、物流、动物流分开(单向流程)；要求净化、灭菌、防虫。

③ 建筑：要求有洁净走廊，饲养室，污染走廊以及其他各室。

④ 空调系统：有可控制的温度和湿度、气流速度和分布，有一定的换气量和气压。

⑤ 照明：无窗动物房使用荧光灯，有窗动物房可安装玻璃窗，以滤去紫外线。要求12 h亮，12 h暗。

⑥ 供水：有饮用水和精制水。

实验设施，主要动物实验设施，是作为动物实验研究的场所，应根据实验研究需要(科学方面、法规方面)而设置；而实验动物设施作为饲养、保种、繁殖和育成实验动物的场所，应符合实验研究要求。我国GLP第三章“实验设施”实际包含更广泛些。

总之，实验设施应科学、合理，符合国家有关规定。

四、动物饲养设施主要包括哪些方面

我国现行GLP第九条规定：“具备设计合理、配置适当的动物饲养设施，并能根据需要调控温度、湿度、空气洁净度、通风和照明等环境条件。实验动物设施条件应与所使用的实验动物级别相符。动物饲养设施主要包括以下几方面：

(一) 不同种属动物或不同实验系统^①的饲养和管理设施；

(二) 动物的检疫和患病动物的隔离治疗设施；

(三) 收集和处置试验废弃物的设施；

(四) 清洗消毒设施；

(五) 供试品和对照品含有挥发性、放射性或生物危害性等物质时，应设置相应的饲养设施。”

^① 实验系统，系指用于毒性试验的动物、植物、微生物以及器官、组织、细胞、基因等。

“动物饲养设施”与“实验动物设施”在概念上是相一致的。似乎“动物设施”的概念在学术上的范围更大一些。由于法规没有定义，应依据用途进行理解。依据用途，动物设施可分为实验动物设施和动物实验设施。实验动物设施是作为饲养、保种、繁殖和育成实验动物的场所；而动物实验设施是用作动物实验研究的场所。在 GLP 实施中，“实验动物设施”术语用得多一些；而“实验设施”术语用得广一些，并作为一章收载于 GLP 中。

根据对实验动物的微生物控制程度，动物设施可分为隔离系统、屏障系统、半屏障系统和开放系统四种类型。

1. 隔离系统 (isolator system)

ISO/TC 209 洁净室及相关受控环境技术委员会 (Technical Committee ISO/TC 209, Cleanrooms and associated controlled environments) 对“隔离系统”或“隔离技术”定义为“某范围内的局部受控空间，用于将产品与外界污染隔开或将人员及环境与产品污染隔离开”。在这里，是指工作人员与动物隔离开，主要使用隔离器。隔离器的特点是工作人员通过手套进行操作，不与动物直接接触；进入隔离器的空气经空气滤器过滤，洁净度可达 100 级；饲育使用的笼器具、饲料、饮水、垫料等均经消毒后进入隔离器。因此，隔离器可使动物保持无菌状态。

2. 屏障系统 (barrier system)

屏障系统是饲育无特殊病原体动物的设施，也称 SPF 饲育室。为保证室内洁净度和无菌状态，这种设施为封闭式结构的正压实验室，清洁区域压力大于污染区，严防清洁区被污染。要求送入的空气经空气滤器过滤，洁净度达 10000 级；饲育使用的笼器具、饲料、饮水、垫料等均经消毒才可进入饲育室使用；工作人员经淋浴、穿无菌工作服、戴口罩和手套后才能进入饲育室工作。在屏障系统内，为防止动物被污染，一切操作都实行严格的微生物控制，并制定有严格的操作规范。在饲育 SPF 动物的工作中，工作人员要经常出入，又不能彻底灭菌，所以人员是最大的污染源，因此对人员管理的要求特别严格。

3. 半屏障系统 (clean system)

半屏障系统又称清洁系统，是饲育清洁级动物的设施。这种设施的建筑结构及设备要求均与 SPF 设施相同，但对其的空气洁净度要求较低（100000 级），且动物成本低。对动物体内病原体的控制虽不如 SPF 动物严格，但实验结果却较普通动物好得多。因此，近年来我国一些部门大力推行清洁级动物。

4. 开放系统 (open system)

开放系统是饲养普通动物的场所。对其建筑结构与设备虽无特殊要求，如无空气净化设备等。但也必须保证饲料和饮水不被污染，也应严防人畜共患病的发生，饲育室也应有防野鼠和防蚊蝇的措施。

广义上说，动物设施一般由饲育室、洗刷消毒室、饲料加工间、仓库、隔离检疫室、工作人员用房（办公室、更衣室、休息室、卫生间）、实验室（动物质量监测）等组成。可将动物设施划分为前区、控制区与后勤区。

① 前区：包括隔离检疫室、观察室、一般用品库房、办公室、休息室、卫生间等。

② 控制区：包括繁殖室、育种室、育成室、待发室、实验室、清洁走廊、清洁物品库等。

③ 后勤区：包括污染走廊、洗刷消毒间、污物处理设施等。

五、主要饲育设备有哪些？如何进行管理

主要饲育设备包括了笼具、饮水用具、空气净化与温湿度调节设备、隔离器、层流架等。对其管理的重点是防止污染、科学合理。

我国现行 GLP 第十条规定：“具备饲料、垫料、笼具及其他动物用品的存放设施。各类设施的配置应合理，防止与实验系统相互污染。易腐败变质的动物用品应有适当的保管措施。”这一条强调了三点。

① 加强对笼具、垫料、饲料等存放设施的管理。笼具是实验动物的长期生活环境，笼具的质量直接关系到实验动物的繁殖、发育

与健康。因此应加强对笼具的管理，笼具应满足实验动物的健康需要，具有舒适、通风、坚固耐用、操作方便、易于清洗、可消毒、经济等特点。垫料的选用应对研究不产生影响，当然也应科学合理、经济实用。实验动物的饲料及其营养成分对维持动物生命与健康，保证其生长发育和种群繁衍至关重要。实验动物的饲料是其摄入营养素的来源，饲料的质量对动物质量和动物试验结果有直接影响。饲料是能够提供实验动物营养需要、且在合理饲喂下不发生有害现象的物质。按来源分为植物性饲料、动物性饲料和矿物质饲料三类。目前，国际上根据饲料的营养特性分成8大类，即粗饲料、青饲料、青贮饲料、能量饲料（以碳水化合物为主）、蛋白质饲料、矿物质饲料、维生素饲料和添加剂（各种饲料均有代码）。就蛋白质饲料而言，由于动物种类不同，或其所处的发育阶段不同，从而对必需氨基酸的需要量和种类也不同。这就要求饲料中不仅蛋白质的数量要足够，而且氨基酸之间要平衡；如果氨基酸不平衡，可能导致个别氨基酸需要量增加。评定饲料的质量主要看它对动物的饲养效果；饲料的饲养效果既与其营养素含量有关，也与不同动物对该营养素的利用率有关。饲养标准是动物所需的一种或多种营养素在数量上的规定或说明。在实际应用中，饲养标准是设计饲料配方、制作配合饲料和饲料营养性添加剂及规定动物采食量等的依据，而营养需要量又是制定饲养标准的依据。按一定饲料配方配制而成的饲料叫做配合饲料。全日粮配合饲料又称全价配合饲料。由此可见，笼具、垫料、饲料的存放设施必须与之相适应。而这些设施应该有助于满足实验动物的营养需要。加强饲料质量的管理是实现实验动物标准化的重要方面之一；国家标准提供了对饲料质量管理的依据。

② 各类设施配置合理的重点是防止污染。各类设施中主要为实验动物饲养设施和动物实验设施，应根据国家标准乃至国际标准设计、施工和管理。随着设备的长期运行，设备性能会发生变化，因此要定期监测设施环境是否保持着原来设计的标准，发现问题应及时解决，防止与实验系统相互污染。

③ 对易腐败变质的动物用品的管理。这是一个不容忽视的问

题。应有存放饲料、垫料及一些动物用品的储藏区。饲料及一些易腐败变质的动物用品应有适当的保管措施，以防止发生霉变，也要防止对其的污染或传染。国家标准的动物饲料生产也应遵守良好的生产规范，保证饲料的卫生质量，即饲料本身应无毒、无害、未受污染、新鲜不变质，且有良好的适口性。饮用水也应符合要求。

以上三个方面，都体现了 GLP 对实验设施的要求要科学合理、防止污染，目的都在于保证非临床研究质量。

六、选择和应用实验动物的原则是什么

实验动物作为人的替身去承受药物试验等各种安全性评价研究，作为生物医学科研中不可缺少的材料，功不可没。但是在生物医学科研中，如何选择和应用实验动物却是一个重要的问题。实验动物选择应用得当与否，将影响实验研究的成败，与实验结果的科学性、可靠性、可重复性密切相关。因此，应根据科研的具体要求进行选择应用，这个问题与实验动物的遗传学特性、微生物状态、疾病、免疫和对药物的反应、实验动物的生态生理、生化、解剖等生物学参数相关，也与实验动物的生态环境、饲养和实验条件等方面有关。另外，国际上通行的 GLP 规范的实施，为保证研究结果的科学性和国际交流合作发挥了作用；而 GLP 实验动物、实验室条件、人员素质及技术水平、操作方法等都有标准化要求，所有药物的安全性评价研究都必须按规范执行。重要的是，当今世界动物保护运动中的“3R”行动（即替代 replacement、减少 reduction、优化 refinement）倡导以单细胞生物、微生物或细胞、组织、器官，甚至主张用电子计算机模拟替代整体动物的试验；或选用恰当的实验动物进行规范化的动物实验，提高实验动物的利用率，以减少实验动物的使用数量和试验次数；要求优化实验动物生活条件和动物试验的方法，使动物实验工作尽善、尽真、尽美，这都将使实验动物的使用数量逐步减少，动物实验结果的准确性和可靠性不断提高，推动 GLP 的实施。

在生物医学科研中对实验动物的选择，一般原则有年龄、体重、性别等。由于实验动物的年龄、体重与品系是相关的，通常在决定品系之后选择年龄或体重；应该指出，对于一个确定的实验动

物品系，其体重与营养等环境因素有着密切关系，因而体重不能完全代表动物的发育与生理阶段，所以在选择时应将实验动物的品系特点、年龄、体重等因素综合考虑。除一般性原则外，首先考虑是否与实验目的和要求相符合；其次考虑是否符合微生物学和寄生虫学控制标准及实验动物的种类（species）、品种（breed）和品系（strain）；还要注意是否容易获得、是否经济、是否容易饲养与管理。另外，许多实验动物是昼伏夜行的动物（如鼠类），这一节律特点与人类不同，而生物节律对代谢率及一些生理生化常数是相关的，都应予考虑。具体地讲，有以下几个原则。

1. 微生物学和寄生虫学原则

鉴于实验动物所携带的微生物、寄生虫等病原体对动物试验研究结果准确性与可靠性的影响，有关法规明确要求应当根据不同的实验目的，选用相应的合格（医学）实验动物。在基本普及使用清洁级大小鼠的同时，某些重点科研项目用实验动物达到 SPF 级水平。

2. 遗传学原则

依据遗传学控制的原则，实验动物分为近交系、突变系、封闭群、杂交系及转基因动物。实验动物的生物学特性如解剖结构、生理生化特性、行为特点、疾病与免疫、药物反应、对病原体的感受体、生殖与寿命等均与其遗传学背景相关。要获得准确可靠的实验数据，所实验动物应具有明确的遗传背景，符合研究课题的要求。

3. 近似性原则

由于动物进化层次与人类的差别，实验动物的许多生物学特性，如易感性、组织类型、结构机能、生态行为以及生物放大系统与人类也有不同的差异，因此应尽量寻找进化层次与人类接近的动物，并依据动物进化理论与生物学特性寻求不同实验动物与人类的近似之处。实验动物与人类的相似性可归纳为以下几方面：结构和功能的相似性；时象^①或年龄状态的近似性；群体分布的近似性；

① 动物的生命时象与人的生命时象相对的例子，如 2 岁龄的大鼠相对应于 70 岁龄的人的生命时象。

生态或健康状况的近似性；疾病特点的相似性。

4. 差异性原则

由于物种之差异，各种动物之间存在基因型、组织型、代谢型、易感性方面的差别，这种差异有时可作为研究课题所需的一种指标或特殊条件。如对毒性或抑制机制的敏感性的差异常被利用于药物尤其是抗菌、抗肿瘤药物的研究，这类差异越大则药物特异性越强。利用这一特点，人们可能找到对人类毒性小而对病原微生物或肿瘤细胞杀伤力强的药物。又如，免疫缺陷模型在组织排斥反应上的差异，使得同种异体移植或异种异体移植得以实现。

5. 易化原则

进化程度高或结构机能复杂的动物有时会给实验条件的控制和实验结果的获得带来难以预料的困难。应依据易化原则选择那些结构功能简单而又反映研究指标特质的动物。例如，在遗传研究中，用寿命短、繁殖快的果蝇取得丰硕的成果，而同样方法若改用灵长目动物其难度是很难设想的。

有时为了删除系统作用背景对某器官或某功能进行研究，可用离体方法进行。

6. 相容或匹配原则

所谓“相容”或“匹配”是指所用动物的标准化品质应与实验设计、技术条件、实验方法等条件相适应。在设计实验时不但要了解实验仪器精度和灵敏性能，了解试剂的品质、性能以及试剂和仪器之间的匹配性能，也要了解动物或动物模型对实验手段的反应能力。避免应用高精仪器、试剂和低品位动物或低反应性能匹配；或用低性能测试手段与高反应性动物相匹配的不相协调的配合。

7. 易获得性原则

易获得性是理想的实验动物条件之一。一些动物因其繁殖周期短、多胎性等特点，使其非常易获，且又是小型哺乳动物，易获得是其特点。

8. 重现性、均一性原则

此为实验结果质量所在。若实验结果不能再现，则其可靠性有

问题。选择基因型一致或相似是保障重现性和稳定性的重要措施。周围环境与发育环境也是影响实验动物表现型等的重要因素，也是选择实验动物的重要指标。

七、GLP 对供试品和对照品的处置设施有什么规定

我国现行 GLP 第十一条规定：“具有供试品和对照品的处置设施：

- (一) 接收和储藏供试品和对照品的设施；
- (二) 供试品和对照品的配制和储存设施。”

第四十三条对“供试品”和“对照品”定义如下：

供试品，系指供非临床研究的药品或拟开发为药品的物质。

对照品，系指非临床研究中与供试品作比较的物质。

在非临床安全性评价研究中，为防止供试品和对照品的污染与混淆，实验设施应当设立单独的区域，以便接收和储藏供试品和对照品，把供试品和对照品与载体（例如饲料）混合，以及供试品和对照品与载体混合物的储存。

供试品或对照品及供试品或对照品与载体混合物的储存场所，应与实验系统的饲养场所分离，并且应适于确保物品或混合物的同一性、浓度、纯度及稳定性。

八、GLP 对实验室有什么规定

我国现行 GLP 第十二条规定：“根据工作需要设立相应的实验室；使用有生物危害性的动物、微生物、放射性等材料应设立专门实验室，并应符合国家有关管理规定。”

实验室（laboratory）是药物非临床研究机构必须具备的固定的与其研究领域相适应的实验场所。实验室总面积应根据研究项目的要求而设定，起码不得少于 100 m^2 。从事药物临床前药效学研究、安全性评价研究、药代动力学研究的机构必须设有符合要求的动物实验房。

生物学的危险（biological hazards 或 biohazards）或生物危害性，在国际上是十分重视的，国内外都根据生物的危险程度进行分类管理，见表 4-2。

世界卫生组织（WHO）在 1983 年出版的《实验室生物安全手册》，我国卫生部受委托于 1985 年将其在我国出版，它列出的四级危险度的说明，见表 4-3。

表 4-2 国内外对生物危害性的危险度标准划分

国别机构	对 象	←低 危险度级别 高→					
		4	3	2	1		
中国	微生物 病毒						
美国疾病控制中心(CDC)	病 原 微生物	1	2	3	4	5	6
美国国立癌研究中心(NCI)	癌病毒		低	中	高		
美国国立卫生研究所(NIH)	遗传基因 的组合	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄		
日本国立预防卫生研究所	微生物 病毒		2a	2b	3a	3b	4a
					4b		

表 4-3 WHO 制定的实验室类型与危险类别

危险类别	实验室分类	实验室实例	微生物实例
I 对个体及公众危险较低	基础	基础教学	枯草杆菌, 大肠埃希杆菌 K ₁₂
II 对个体有轻度危险, 对公共的危险有限	基础 (在必要时配备生 物安全柜或其他适 合个人防护的或机 械密闭设备)	初级卫生单位, 初 级医院, 医生办公 室, 诊断实验室, 大 学教学单位及公共 卫生实验室	伤寒沙门菌, 乙型肝炎 病毒, 结核分枝杆菌, 淋 巴细胞性脉络丛脑膜类 病毒
III 对个体有较高危险, 对公众危险较低	密 闭	特殊诊断实验室	布鲁菌属, 拉沙热病 毒, 莱姆组织胞浆菌
IV 对个体及公众均有 较高危险	高度密闭	危险病原体单位	埃波拉-玛堡病毒, 口 蹄疫病毒

我国现行 GLP 第十二条，以及 1998 年修订的 GMP 附录五 · 17，都是涉及生物学危险度的规定。主要是指微生物的危险程度分

级，这是根据我国“有害微生物及病毒”按危险性分类结果给出的。该结果见表 4-4。

表 4-4 有害微生物及病毒分类

类 别	危害程度	代 表 性 微 生 物 及 病 毒
1	高度危害性	鼠疫耶尔森菌、霍乱弧菌(包括 EL-tor 弧菌)、天花病毒、黄热病毒(野毒株)、新疆出血热(史里米亚刚果出血热)病毒、东方马脑炎病毒、西方马脑炎病毒、委内瑞拉马脑炎病毒、拉沙热(Lassa)病毒、玛堡(Marburg)病毒、埃波拉(Ebola)病毒、猴疱疹病毒(猴 B 病毒)； 粗球孢子菌、荚膜组织胞浆菌、杜波组织胞浆菌
2	中度危害性	土拉弗朗西斯菌、布氏菌、炭疽芽孢菌、肉毒梭菌、鼻疽假单胞菌、类鼻疽假单胞菌、麻风分枝杆菌、结核分枝杆菌； 狂犬病病毒(街毒)、森林脑炎病毒、流行性出血热病毒、国内尚未发现病人而在国外引起脑脊髓炎及出血热的其他虫媒病毒、登革热病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒； 各种立克次体(包括斑疹伤寒、Q 热)； 鹦鹉热、鸟疫衣原体、淋巴肉芽肿衣原体； 马纳青霉、北美芽生菌、副球孢子菌、新型隐球菌、巴西芽生菌、烟曲霉、着色霉菌
3	低度危害性	脑膜炎奈瑟菌、肺炎双球菌、葡萄球菌、链球菌、淋病奈瑟菌及其他致病性奈瑟菌、百日咳博德特菌、白喉棒杆菌及其他致病性棒杆菌、流感嗜血杆菌、沙门菌、志贺菌、致病性大肠埃希菌、小肠结肠炎耶尔森菌、空肠弯曲菌、酵米面黄杆菌、副溶血性弧菌、变形杆菌、李斯特菌、铜绿色假单胞菌、气肿疽肿菌、产气荚膜梭菌、破伤风梭菌及其他致病梭菌； 钩端螺旋体、梅毒螺旋体、雅司螺旋体； 乙型脑炎病毒、脑心肌炎病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒以及未列入一、二类的其他虫媒病毒、新必斯(Sindbis)病毒、滤泡性口炎病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒、脊髓灰质炎病毒、腺病毒、柯萨奇(A 组及 B 组)病毒、艾柯(ECHO)病毒及其他肠道病毒、疱疹类病毒(包括单纯疱疹、巨细胞、EB 病毒、水痘病毒)、狂犬病固定毒、风疹病毒； 致病性支原体、黄曲霉、杂色曲霉、梨孢镰刀菌、蛙类霉菌、放线菌属、奴卡菌属、石膏样毛霉菌(粉型)、孢子丝菌
4	微度危害性	生物制品、菌苗、疫苗生产用各种减毒、弱毒菌种及不属于上述三类的各种低致病性

人类自发现微生物以来，被微生物感染的病例屡有报道，而就此丧生的也大有人在，就是微生物学专家有时也难例外。而从重组DNA（脱氧核糖核酸）工程诞生以来，这一生物学危险更加扩大了。所谓DNA工程，就是用一种酶作“刀子”，把甲种生物的DNA切割下来的片段，“安装”到载体（如细菌的质粒或噬菌体即细菌病毒）上再带到乙种生物的细胞中去，这样产生的乙种生物的细胞就具有甲种生物的遗传信息，改变了其遗传结构，造出了生物新类型。所以DNA重组工程不仅存在操作过程中各种病毒微生物逃逸的问题，还存在可能具有未知毒性的微生物新种的散播这种极其严重的危险。这些由于生物学上的原因而造成的灾害，即生物学危险。克服了这种危险，就实现了生物学的安全。

对新生物制品、生物技术药物以及放射性药品所进行药物非临床安全性评价研究，必须在专门实验室进行谨慎操作，并应符合国家有关管理规定。

最后，有必要对毒理学范畴的危险度（risk）概念作一说明。毒理学范畴的危险度系指外源性化学物质引起人体损伤和生态系统危害的概率，其程度大小取决于人体接触水平和环境与人体两方面的各种有关因素。

我国现行GLP第十二条规定了对使用有生物危害性的放射性等材料，则与此有关系。

九、GLP对档案设施有何要求

我国现行GLP第十三条规定：“具备保管实验方案、各类标本、原始记录、总结报告及有关文件档案的设施。”

储存档案应有足够的空间，并且此空间只限于批准者方可进入。储存条件应尽量将文件与样品的变质降低到最低程度。质量保证部门（QAU）应定期检查档案管理。原则上档案室隶属QAU管理。

十、GLP对环境调控设施如何规定

我国现行GLP第十四条规定：“根据工作需要配备相应的环境调控设施。”第八条也规定了“环境条件及其调控符合不同设施的要求”。在GLP实施中，第九条明确规定了动物饲养设施应具备调

控温度、湿度、空气洁净度、通风和照明等环境条件。

环境 (environment) 是生物赖以生存的外部条件，环境对实验动物生长发育及健康的关系很大。为保证动物实验结果的可靠性，就必须要求供实验用动物的稳定性，这就需要对实验动物的环境因素进行调控。

实验动物环境因素 (environmental factor) 包括两个方面，即自然因素（包括物理、化学和生物学因素）和人为因素。这些因素是相互联系、相互影响的。

- ① 气候因素：温度、湿度、气流、风速。
- ② 物理因素：光照、噪声、粉尘。
- ③ 化学因素：空气（氧、二氧化碳）、臭气（氨、硫化氢）。
- ④ 营养因素：饲料、水、维生素、矿物盐、微量元素。
- ⑤ 栖居因素：笼具、垫料。
- ⑥ 生物因素：微生物、寄生虫、遗传因素。

环境因素对实验动物的“利”与“害”的关系表现在：一方面环境给实验动物提供了生存的必要条件，另一方面环境中也存在对动物机体有害的各种因素。动物处在有害因素作用下，虽然能产生保护性反应或一定的自身适应性来消除或减轻这些有害因素的作用，但“有害”情况超过一定限度，就会使动物机体不能忍受，而产生直接或间接危害，动物各种功能就会失调，引起各种疾病甚至死亡。实验动物只有在舒适的环境中才能正常生长、发育、繁殖和用于实验。因此，实验动物环境调控的原则是，充分利用和创造那些对实验动物有利的因素，消除和防止那些有害因素，以保证实验动物的健康和达到实验利用的目的。动物房一般环境因素控制范围如下。

1. 温度

目标值为 $21\sim27^{\circ}\text{C}$ ；国家标准（1994）规定为 $19\sim29^{\circ}\text{C}$ 。可因动物品种而不同。

2. 相对湿度 (RH)

目标值 $45\%\sim55\%$ ；国家标准（1994）规定为 $40\%\sim70\%$ 。

3. 气流速度

10~25 cm/s, 避免直接吹风。

4. 换气次数

6~15 次/h, 新风为 2/3。

5. 气压

洁净区正压, 污染区负压。

6. 空气洁净度级别

隔离系统饲养室为 100 级; 屏障系统为 10000 级; 半屏障系统为 100000 级。

7. 照明

150~300 lx (人工照明)。

8. 噪声

40~50 dB (无动物时), 有动物时 60 dB, 国家标准规定小于 50 dB。

9. 臭气

氨 20 ppm (10^{-6})。

第四节 仪器设备和实验材料是不可缺少的硬件要素

仪器设备和实验材料是 GLP 要求的不可缺少的硬件要素, 这是基础。具有与其研究领域相适应的仪器和设备, 是申请登记备案的药品研究机构应具备的条件之一。当然, 包括供试品和对照品在内的以及实验动物、实验用菌种、主要试剂等实验材料, 也是必须具备的; 还有动物饲养室使用的清洁剂、消毒剂及杀虫剂等辅助材料, 都应予以注意, 防止对实验的干扰。

有关 GLP 的实验, 并不单纯使用实验动物等“活仪器”或“活试剂”; 对仪器设备的操作、试液的配制, 也必须按照预先制定的 SOP 进行。重在用数据说话, 体现实验的科学性、可操作性、可重现性, 这是科学实验的重要原则之一。仪器设备的校准、维护、运行, 需要 SOP; 实验系统的管理、验证, 需要 SOP; 实验

材料的应用，也需要 SOP。总而言之，仪器设备和实验材料的硬件基础，应在经过严格训练的科技人员及必要的软件配合下才能充分发挥作用。

先进的自动化仪器对于保证实验结果的准确、客观可信、按时完成实验是重要的保障。在生命科学研究领域中，设备（equipment）作为“AEIR”要素之一，也是非临床研究的基础和支撑条件，发挥着重要的作用。试想，如果没有自动生化分析仪，要完成十多项乃至几十项生化指标，上百个样品的测试是不可能的，所需的血样量对大鼠来讲就不可能（相对常规生化分析）；如果没有自动血球计数分析仪，也不可能在短时间内完成上百个样本的血小板测定；如果没有单个代谢笼及尿液分析仪，也很难保证大鼠尿液分析的顺利进行和得到准确的结果。

在临床前研究中，从事药学评价研究机构应具有化学合成（中药提取）工艺和/或制剂工艺及分析技术方面的仪器设备；从事药效药理、安全性评价研究机构应具有技能技术、形态技术及分析技术方面的仪器设备；从事临床前药代动力学研究的机构应具有较高要求的分析技术的仪器设备。一些专业书籍介绍了这方面的仪器设备配置要求，如徐叔云等主编《药理实验方法》（第三版）第一篇就介绍了“实验室基本设备”。

本书后附件 1 为药物非临床研究机构实验室仪器设备配置要求，供参考。

一、对于应用于非临床实验研究的仪器设备有什么要求

我国现行 GLP 第十五条规定：“根据研究工作的需要配备相应的仪器设备，放置地点合理，并有专人负责保管，定期进行检查、清洁保养、测试和校正，确保仪器设备的性能稳定可靠。”

一个 GLP 意识强的研究机构，首先表现在人员 GLP 意识的培养及运行良好的组织机构，有 GLP 意识强的人员，才有可能保证有扎实的软件建设；其次，也同样需要有符合要求的实验设施、仪器设备，这是硬件基础。对一个非临床研究机构来说，对其硬件的检查就是评估机构的仪器设备是否齐全并设计科学，以及这些仪器

设备的操作养护是否合理，能足以保证实验结果的有效性。主要有以下几点。

- ① 仪器设备的配置是否充分、规范，能满足实验研究的需要。
- ② 仪器设备的放置是否符合条件，并被合理养护及清洁。
- ③ 确认设备是否安置在其使用的位置，若需要对环境进行调控，是否符合要求。
- ④ 确认是否同一仪器设备用于混合供试品和对照品，如果这样，是否有适当的步骤或措施去防止交叉污染。
- ⑤ 对于有代表性的仪器设备应检查：标准操作规程（SOP）和操作指南、维修计划和测量、标准化和校正的标准、计划和程序。
- ⑥ 对于电子系统检查应着重在计算机系统：验证计划和记录、备份、程序变化的评估，如何保障数据输入的准确性，是否具有不间断电源系统以应付突发情况。

二、GLP 对仪器设备管理的文件要求是什么

我国现行 GLP 第十六条规定：“实验室内应备有相应仪器设备保养、校正及使用方法的标准操作规程。对仪器设备的使用、检查、测试、校正及故障修理，应详细记录日期、有关情况及操作人员的姓名等。”

GLP 文件化，实质是研究机构质量管理体系的文件化；文件化正是研究机构实施 GLP 的要求。从 GLP 文件体系来看，标准操作规程（SOP）具有举足轻重的关键作用。仪器设备的文件管理离不开 SOP 及其记录。在实施 GLP 的过程中，也要做到：一切行为有标准，一切操作有记录，一切过程可监控，一切差错可追溯。对这一条可从以下 3 个方面理解。

- ① 设备应适当地进行检查、清洗或保养；用于数据采集、测量和评价的仪器设备应适当地进行检查、校正或标化。
- ② 仪器设备的书面标准操作规程应详细地陈述仪器设备的常规检查、清洗、保养、测试、校正或标化中所用的方法、材料及程序，且在适当时详细说明在设备出现故障时应采取的维修措施。拟

定的 SOP 应指明每一操作过程的负责人员。

③ 应保留设备的检查、保养、测试、校正或标化过程的书面记录。这些记录包括操作日期，且应描述该保养是否属常规操作，是否按照 SOP 进行。应保存非常规的设备故障及维修的书面记录，并说明故障的性质，如何发现、发现的时间以及排除该故障所采取的措施。

三、GLP 对供试品和对照品的管理有什么要求

我国现行 GLP 第十七条规定：“供试品和对照品的管理应符合下列要求：

(一) 实验用的供试品和对照品，应有专人保管，有完善的接收、登记和分发的手续，供试品和对照品的批号、稳定性、含量或浓度、纯度及其他理化性质应有记录，对照品为市售商品时，可用其标签或其他标示内容；

(二) 供试品和对照品的储存保管条件应符合要求，储存的容器应贴有标签，标明品名、缩写名、代号、批号、有效期和储存条件；

(三) 供试品和对照品在分发过程中应避免污染或变质，分发的供试品和对照品应及时贴上准确的标签，并按批号记录分发、归还的日期和数量；

(四) 需要将供试品和对照品与介质混合时，应在给药前测定其混合的均匀性，必要时还应定期测定混合物中供试品和对照品的浓度和稳定性，混合物中任一组分有失效期的，应在容器标签上标明，两种以上组分均有失效日期的，以最早的失效日期为准。”

在实施 GLP 的过程中，对供试品和对照品的管理包括以下 3 方面。

1. 依据供试品与对照品的特性进行识别

在实验开始之前，要对每一批供试品与对照品的同一性、含量、浓度、纯度、组成或其他特性进行测定，且加以记录。这主要排除由供试品和对照品造成的不可预测的影响，使实验顺利进行。供试品与对照品的合成方法、制备方法（即制造与来源）要由委托

单位①或非临床研究机构记录和保存。如果使用市售品作对照品，那么，市售品标签上的说明可以作为对照品特性的依据。

在实验开始之前，还要测定每批供试品与对照品的稳定性。如果不能测定，则应建立 SOP，以后再定期分析每批供试品和对照品的稳定性避免在实验期间供试品或对照品发生变化影响实验结果。

每一个保存供试品与对照品的容器标签上要标明名称、化学缩写名或编码、批号、有效期限及所需要的储存条件。在实验研究期间，一些特殊的供试品要保存在指定的容器中。

对于超过 4 wk (week, 周) 的实验研究，其每批供试品与对照品的样品应按有关规定期限保管，乃至保存到不能进行质量评价为止。

2. 依据标准操作规程及有关规定对供试品与对照品的领取、保管和使用进行管理

管理供试品与对照品的系统应建立规程以确保：

- 具备适宜的保存场所及容器；
- 采用的方法不会使供试品或对照品污染、变质或受损；
- 整个分发和配制过程应进行验证和标记，确保不与其他物质混淆；
- 接收和分发每批供试品和对照品都要登记，登记的内容包括分发及交回的日期和数量。

3. 对供试品或对照品与载体（介质）的混合物的管理

供试品和对照品与介质混合后应采取适当的方法对每一批进行分析，测定混合物的均匀性；定期测定供试品和对照品在混合物中浓度；测定供试品和对照品在混合物中的稳定性。如果实验前不能测定，则应建立 SOP，并且以后定期进行测定。

若实验研究工作超过 4 wk，每批供试品和对照品及其与介质的混合物都应取样，样品应保存到规定的期限。

① 委托单位，系指委托非临床安全性评价研究机构进行非临床研究的单位。

如果供试品或对照品与介质混合后某种成分有有效期，则应在容器上明确标出失效日期。如果有一种以上的成分有有效期，则应标明最早的失效日期。

四、GLP 对实验室的试剂和溶液等如何规定

我国现行 GLP 第十八条规定：“实验室的试剂和溶液等均应贴有标签，标明品名、浓度、储存条件、配制日期及有效期等。试验中不得使用变质或过期的试剂和溶液。”

在生命科学研究领域中，试剂（reagent）作为“AEIR”要素之一，也是非临床研究的基础和支撑条件，发挥着重要作用。溶液（solution）的配制与管理，与试剂紧密相连。试剂和溶液，在美国现行 GLP 中描述为：“实验室中所有的试剂和溶液都应贴上标签以标明其特性、滴度❶或浓度、储存条件和有效期，变质或过期的试剂或溶液不得再使用。”

对实验室的试剂和溶液等的管理，应形成规程，列入 GLP 文件系统之中。

五、GLP 对动物的饲料和饮水如何规定

我国现行 GLP 第十九条规定：“动物的饲料和饮水应定期检验，确保其符合营养和卫生标准。影响实验结果的污染因素应低于规定的限度，检验结果应作为原始资料保存。”

美国现行 GLP 规定为：“动物的饲料和饮用水应定期分析，以确保可能存在于饲料和水中的已知对研究有干扰的污染物的浓度不高于方案中的规定值。分析的文件应作为原始资料保存。”

实现实验动物标准化的一个重要方面，就是加强饲料的管理，确保实验动物的营养。实验证明，如果不注意实验动物的营养，就会影响实验动物质量和动物试验结果的准确性。如蛋白质供给量低于需要量，而发生负平衡，就会对幼小动物的各种免疫功能产生严

❶ 滴度 (titre)，符号 t_t ，为当量浓度的 $1/20$ 。当量浓度 (equivalent concentration) 为过去用于表示溶液浓度的一种单位，符号 N，定义为： $1N = 1 \text{ 克当量}/\text{升}$ 。现以摩/升代替，当以当量粒子作为基本单元时， yN 的当量浓度就是 $y \text{ 摩}/\text{升}$ 的浓度。

重的影响，甚至淋巴组织发生萎缩性改变，细胞免疫功能下降，血清抗体反应也发生改变。营养不良对动物免疫机能影响的综合结果是机体抵抗力下降，对疾病的易感性增高，感染增加，以至造成病死率增高。

实验动物所涉及的动物种属、品系众多。由于不同动物的食性不同，对饲料种类和所含营养组成的要求也不同。如狗、猫等肉食性动物需要蛋白质含量高的饲料，而家兔和豚鼠等草食性动物对蛋白质的要求低一些。即或是同种动物，品系不同对营养的需求也不同，如 C₃H 小鼠要求低蛋白饲料，而 C₅₇ BL 小鼠则要求高蛋白饲料。同一品种动物，在不同生长期，对营养的需求也不同，幼年、妊娠、哺乳期的动物对营养的需要最高，而成年期、老年期需要较低。因此，饲料的供给要根据不同的营养需要，合理配制。在实际工作中，饲料的原料组成和营养成分，一经确定，应力求稳定，这是保证实验动物健康的重要措施之一，同时还要求饲料有良好的卫生质量，即饲料本身应无毒、无害、未受污染、新鲜不变质，才能使动物获得最佳的生长发育效果。同时饲料要有良好的适口性，动物才不会拒食。

饲料中的非营养性添加剂，如防腐剂、着色剂、矫味剂、抗氧化剂、各种药剂（如抗生素、激素、杀虫剂、抗寄生虫剂等）、生长促进剂等，都是已知的成分，不应对研究造成干扰。特别是对可能存在于饲料和水中的已知对研究有干扰的污染物的浓度，不应高于实验方案中的规定值。是否有未知的污染物可能对研究造成干扰，则应是值得注意的问题。实验方案必须明确进行饲料分析以寻找污染物的必要性。如果分析是必要的，则必须列出污染物是什么并详细说明之。应由进行研究的专家决定是否有必要分析并详细说明污染物。水源污染的处理方法与此类似。

动物饮用水必须符合卫生标准。

对饲料的检测应按国家或地方标准进行。饲料检测是实验动物质量管理必不可少的重要手段，需定期对产品和原料进行抽样，对饲料外观性状、营养成分、有毒有害物质含量进行分析和检测，对

饲料品质进行评定。对饲料成分及污染物分析的次数应符合统计学原则，并写入有关文件中。

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

我国现行 GLP 第二十条规定：“动物饲养室内使用的清洁剂、消毒剂及杀虫剂等，不得影响实验结果，并应详细记录其名称、浓度、使用方法及使用的时间等。”

美国现行 GLP 的规定是：“如果使用了杀虫剂，应做记录，干扰研究的清洁剂和杀虫剂不得使用。”

在实际工作中，应用清洁剂、消毒剂及杀虫剂等情况还是较多的。例如，由于实验动物的饲料在收获、加工、储存及运输过程中都有污染病菌的可能，而不同的微生物控制级别的实验动物对饲料有相应的要求，因此需要通过适当的消毒方法达到饲料灭菌的目的。用于饲料消毒的常用方法有干热、湿热、辐照及药物熏蒸等多种。若用环氧乙烷灭菌，熏蒸后必须在不低于 20 ℃的自然空气中将残余气体挥发。实验证明，即使这样处理，最后在饲料中还残存一些对动物代谢有损害的化合物。

实验动物的饲养单位与实验研究单位若是合一的，其规模会相当大，对使用清洁剂、消毒剂、杀虫剂等的管理必须科学而严格。

目前常用于生命科学的研究的实验动物约 30 余种，其中常用的有哺乳纲啮齿目的小鼠、大鼠、豚鼠、地鼠、长爪沙鼠、棉鼠等，兔形目的家兔，食肉目的猫、犬、雪貂，有蹄目的猪、羊，灵长目的恒河猴、猩猩、狒狒、绒猴，两栖纲的青蛙、蟾蜍，鸟纲的鸡、鸭、鸽等。由于实验系统包括了用于毒性试验的动物、植物、微生物以及器官、组织、细胞、基因等，因此，使用清洁剂、消毒剂和杀虫剂等的概率是很多的。总而言之，动物饲养室内使用清洁剂、消毒剂及杀虫剂等，不得影响实验结果，这就需要专家对其进行分析。例如，若使用了拟除虫菊酯类杀虫剂（包括溴氰菊酯、氯氰菊酯、戊氰菊酯等），其氰基会影响昆虫机体细胞色素 C 及电子传递系统，使脊髓神经膜去极期延长，出现重复动作电位，兴奋脊

髓中间神经元和周围神经。虽然拟除虫菊酯类杀虫剂对人与哺乳动物的毒性较小，但若使用了它，应详细记录其名称、浓度、使用方法及使用的时间等，以便分析可能对安全性评价研究造成的干扰。

第五节 标准操作规程及实验记录都是质量体系文件

标准操作规程 (standard operating procedure, SOP) 在质量体系文件中属于程序文件，而实验记录是证实性的记录，处于基础地位。在这里，质量体系是非临床研究机构为实现质量方针、目标，开展质量活动的特定系统。按照通用的国际标准 ISO 9000：2000 所阐述的理论基础，质量体系主要指质量管理体系 (QMS)，它包含了质量保证体系 (QAS)，而质量保证体系又包含了 GLP，GLP 又包含了质量控制体系 (QCS)。质量靠管理，管理靠体系，体系靠控制，控制有保证，将 QMS、QAS、GLP、QCS 串联在一起。

一个客观存在的质量体系，必然具备一定的资源条件（如人员素质、装备能力等资源）；通过设置组织机构，规定各职能部门的职责和权限并明确相互的关系和工作的程序，以便使各项质量活动能够得以有效、协调、经济地运行；这样形成的一个有机的整体，便是组织（非临床研究机构）的质量体系。通过评审和审核认证，对体系实施不断地改进，以适应完善内部管理和外部环境变化的需要。可见，质量体系既有湿件（人员）、硬件，又有软件，是由组织结构、程序、过程和资源四个部分所组成的系统。该系统的文件化，在这里是 GLP 文件化，主要体现在标准操作规程 (SOP) 的程序文件。而非临床研究机构的质量方针及目标，已充分体现在所实施的 GLP 的立法宗旨之中。有 SOP，就有记录。也就是说，实施 GLP，要按照 PDCA 运行模式，做到“操作有规程，运行有监控，过程有记录，事后有总结”；强调 GLP 体系结构化、程序化、文件化的管理手段。实施 GLP 的非临床研究机构，应对包括 SOP

与记录在内的文件进行控制，而首要的是应编制形成文件的程序，以规定以下几方面所需的控制：

- 文件发布前得到批准，以确保文件是充分与适宜的；
- 必要时对文件进行评审与更新，并再次批准；
- 确保文件的更改和现行修订状态得到识别；
- 确保在使用处可获得适用文件的有关版本；
- 确保文件保持清晰，易于识别；
- 确保外来文件得到识别，并控制其分发；
- 防止作废文件的非预期使用，若因任何原因而保留作废文件时，对这些文件进行适当的标识。

药物非临床研究机构的质量保证体系（QAS），不仅体现在独立的质量保证部门（QAU）对研究质量的监控和稽查，而且也包括工作人员自觉的质量控制（QC）。所有实验研究所涉及的环节和岗位都必须具有明确的标准操作规程（SOP）；在 SOP 中对关键控制点强化程序管理。整个 GLP 文件系统中要解决“5W1H”问题，即做什么（what）、为什么做（why）、在哪儿做（where）、何时做（when）、由谁做（who）以及怎样做（how）。

一、GLP 对标准操作规程如何规定？主要包括哪些方面

我国现行 GLP 第二十一条规定：“制定与实验工作相适应的标准操作规程。需要制定的标准操作规程主要包括以下方面：

- (一) 标准操作规程的编辑和管理；
- (二) 质量保证程序；
- (三) 供试品和对照品的接收、标识、保存、处理、配制、领用及取样分析；
- (四) 动物房和实验室的准备及环境因素的调控；
- (五) 实验设施和仪器设备的维护、保养、校正、使用和管理；
- (六) 计算机系统的操作和管理；
- (七) 实验动物的运输、检疫、编号及饲养管理；
- (八) 实验动物的观察记录及实验操作；
- (九) 各种实验样品的采集、各种指标的检查和测定等操作

技术；

- (十) 濒死或已死亡动物的检查处理；
- (十一) 动物的尸检、组织病理学检查；
- (十二) 实验标本的采集、编号和检验；
- (十三) 各种实验数据的管理和处理；
- (十四) 工作人员的健康检查制度；
- (十五) 动物尸体及其他废弃物的处理；
- (十六) 需要制定标准操作规程的其他工作。”

标准操作规程 (SOP) 是 GLP 实验室的重要软件之一。各国 GLP 都要求 GLP 实验室必须制定与实验工作相适应的 SOP。众所周知，实验研究结果受主客观多种因素的影响；而对于以 GLP 所要求应用的实验材料来说，更有一些不确定的因素影响。为了尽量减少这些影响，防止“假阳性”或“假阴性”结果，也为了便于“追因”检查，对非临床安全性实验的每项具体操作必须制定 SOP。

SOP 有助于保证 GLP 原则的实施，有助于严格控制在药物非临床研究中存在或出现可能影响实验结果的主客观因素，尽可能降低实验误差，以确保实验数据的真实可靠，提高药物非临床研究的质量，确保人们用药的安全有效。GLP 的 SOP 如同 GMP 的 SOP 一样，归纳起来，其作用具体表现在以下几点。

① SOP 能有助于明确各级人员的岗位职责。同时，SOP 能强调发挥人的主动性、调动人的积极性，充分体现以人为本的动态的质量管理，使各个部门及不同层次的人员各负其责，互相配合，防止错乱，以确保研究工作的顺利实施。

② SOP 能统一实验标准，使各个实验室相同实验的操作程序、方法等规范化、标准化。这样，就可以尽量减少由于操作方法上的差异而带来的误差，增加不同时空研究工作的可比性。

③ SOP 能保证各种实验设施和仪器设备等实验条件符合 GLP 标准，使硬件基础达标，使实验动物的饲养管理科学化规范化（符合国家科委颁发的《实验动物管理条例》及国家技术监督局颁发的

一系列实验动物的国家标准等），使仪器设备的使用保养等制度化，确保各项技术保障达到 GLP 要求。

④ SOP 能规范实验方案（protocol）的制定和实施，能确保数据的收集和处理、结果的分析和总结、资料的整理和归档等工作正确进行，以确保研究结果的准确性和科学可靠性，以及资料的完整性。

⑤ SOP 能作为对员工（特别是新员工）进行培训的基础教材，帮助他们迅速而准确地掌握实验操作要点，达到 GLP 的要求。

⑥ SOP 作为 GLP 体系文件（或者说是研究机构质量管理体系文件）的重要组成部分，能够为第三方的审核认证提供令人信服的证据。国际上通行的 GLP、GCP、GMP 等认证，为国际上的商业贸易、科学交流铺平道路，这是每一个立身药物研究之林的机构必须做到的。

标准操作规程是一个研究机构实施研究工作必不可少的要素。在制定 SOP 过程中应注意如下两点。

① 制定 SOP 的范围应涵盖实验室全部工作。一个法治国家需要有健全的法律法规体系；同样，一个非临床研究机构也需要有完善的文件系统。制定并严格执行 SOP，对非临床安全性评价研究工作，不仅可使实验有条不紊、井井有条地进行，更是保证研究资料完整性不可缺少的措施。可以说，它是研究机构内部法规性文件。

安全性评价研究的试验方案（protocol）规定了非临床安全性评价研究过程中各业务部门需要“做些什么”（what），而标准操作规程主要则是回答“怎么做”（how）的问题，当然也涉及在哪儿做（where）、何时做（when）、谁来做（who）、做什么（what）、为什么做（why）的问题。SOP 作为统一执行一个特定职责的详细的书面指南，也就是说，SOP 是记述 GLP 实验室与常规试验有关的各种工作程序、技术方法及业务管理等的一套可操作性强、具有内部法规性质的文件，对做好各项工作至关重要。要实施 GLP，就要对各项工作都必须制定和严格执行相应的 SOP。

GLP 不允许任何偏离 SOP 的操作；若有确实理由，偏离 SOP 的操作必须按程序经过批准。

前已述及，GLP 的基本精神是尽可能地避免和降低试验中的各种误差，确保安全性实验资料的真实性、完整性和可靠性。很明显，控制误差是获得高质量试验结果的关键环节。试验中的误差，主要有两种类型，即系统误差和过失误差及随机误差。系统误差 (systematic error) 又称绝对误差、偏倚 (bias)，指测量均值与真值之间的差别，由某些未被发现的恒定的偏因造成的。例如，动物对药物反应的个体差异、时辰差异、性别差异、年龄差异，对环境因素感受性的差异，对外界刺激反应的差异，仪器校正的准确性，试验操作的习惯性和熟练程度等，这些误差总是存在，不可或难以避免，只能尽量减低。

过失误差 (gross error) 是由实验者的失误而造成的。例如，试验药物保存不当、数字记录及计算失误、器皿清洁消毒不够、仪器操作误差、患病动物的治疗用药不当、濒死动物处理不及时等。由于这种差错的发生是偶然的，无规律而言，造成虚假的数据，有时很难发现，难以弥补。因此，又将实验过程中各种随机因素共同作用造成的误差，称之为偶然误差或随机误差 (random error)。在毒理试验中，可能是动物饲养室条件发生变化、实验动物质量的控制不严、试剂或溶液变质或过期、仪器故障、标本处理不当、分组未随机化、毒理反应观测不准确等情况造成的。

误差 (error) 是由于任何原因造成的与客观真实的偏离。抽样可造成误差❶，实验条件变化也可造成误差，严重的是实验者责任心不强造成的误差。实施 GLP 就是通过质量保证与 SOP 的建立，通过标准和规范的管理手段来减少系统误差、杜绝过失误差及避免偶然误差。应该说，过失误差基本上是可以避免的；要能有效地减少和/或避免实验中的误差，提高实验的质量，根本的一点就是使各种管理和技术操作标准化和规范化。所以说，制定SOP的范

❶ 抽样误差是由机遇造成的误差，机遇 (chance) 是由随机变异引起的。

围应涵盖实验室的全部工作。

具体地讲，SOP 范围（GLP 第二十一条）涉及如下几方面：

- 对实验动物的预订、接收、称重、检疫、驱虫、选择标准、饲养管理、营养标准、饮水卫生质量标准，动物房的清洁卫生消毒制度，患病动物的处置等；

- 对供试品和对照品的接收、保管、领取、配制和储存要求；各种给药方法和剂量计算方法；

- 各种仪器设备的接收、清洁、校准、测试和维修保养措施；

- 对各种观察指标的测试、记录、数据处理、存储归档检索要求；

- 各种样本的取样方法及后处理；

- 实验室内物品的购置、储存和领取制度；

- 人流、动物流及物流的运行路线制定；

- 各种实验方案资料总结要求等。

总而言之，GLP 第二十一条规定的范围是不可少的、基准的。

② 制定 SOP 必须结合本单位实际，合理可行，细疏适度，经过努力确实可以操作。

过于专门化的 SOP 有可能存在局限性，而需经常修改；若过于笼统，则可能对实验操作人员无法使用。因此，制定 SOP 应让有丰富实践经验的操作人员来编写，不能由不参加研究工作的办公室成员“依葫芦画瓢”。原则上，SOP 由专题负责人及 QAU 负责人审核，机构负责人批准。SOP 不是专门解释方法为什么这样进行操作，而主要是强调怎样进行操作，这就确保 SOP 的可操作性。所有 SOP 都应放在相应的仪器设备附近，便于操作人员取用，也便于专题负责人及 QAU 人员监督检查。

就 GLP 的 SOP 来说，可分为通用型 SOP 和专用型 SOP 两大类。

通用型 SOP：各级人员的岗位责任制；环境卫生管理；标准操作规程的制定程序和管理规程；SOP 编码系统和实验计划书编码系统；实验计划书制定审查批准程序；总结报告书的制定审查批

准程序；实验数据资料保存、归档和管理程序；资料报废和销毁的程序；机械设备的清洁、运行、维护程序；计算机系统的管理与运
作程序；QAU 职责和工作运行程序；一般试验药品处理程序等。

专用型 SOP：各设施的 SOP；供试品的 SOP；环境调控设备管理程序；实验动物管理程序；急性毒性试验程序；重复给药毒性试验程序；各项仪器设备的 SOP；染色体畸变试验程序；微生物回复突变试验程序；微核试验程序；免疫原性试验程序；一般临床检查的 SOP；病理学检查的 SOP；生殖毒性试验程序等。

GLP 并没有具体规定其应包括的文件数量。就 SOP 的总数来讲，如某 GLP 实验室共制定了 12 大类 400 多个，基本概括了实验室管理与实验实施等各个方面；而就 GLP 文件总数来讲，加上人员职责等方面文件数，则超过这个数。当然，文件的量与质必须适应实验研究，确保实验结果的真实性、完整性和可靠性。“质”表现在实验人员经过培训而充分理解 SOP 并遵照执行。

二、GLP 对形成 SOP 的程序如何规定？对失效的 SOP 如何处理

自 2003 年 9 月 1 日起施行的 SFDA-GLP 第二十二条规定：“标准操作规程经质量保证部门签字确认和机构负责人批准后生效。失效的标准操作规程除一份存档之外应及时销毁。”

前已述及，一个非临床安全性评价研究机构要做到 GLP 体系文件化，首要的一条就是“标准操作程序的编辑和管理”工作程序的建立。在这里，强调了 SOP 要“经质量保证部门签字确认和机构负责人批准后生效”。

QAU 审核确认的要点是：与现行 GLP 是否相符；SOP 内容的可行性；文字应简练、确切、易懂、不能有两种以上的解释；同机构内已生效的其他文件没有相悖的含义。

失效的 SOP，是指经“修正”或“废除”的 SOP。“修正”为文件的题目不变，不论内容改变多少，都称为修正。“废除”为文件的题目改变，内容不论变或不变，原文件即废除。改题的文件应按新文件程序进行审批。

三、GLP 对 SOP 文件管理有什么要求

SFDA-GLP 第二十三条规定：“标准操作规程的制定、修改、生效日期及分发、销毁情况应记录并归档。”

这一条应纳入非临床研究机构的制定 SOP 的 SOP 之中，该 SOP 应规定：“所有 SOP 的制定、修改、生效日期及分发、销毁情况应记录并存档备查。”另外，文件的编码系统也应在其中规定。对于 SOP 副本（一般采用复印件，盖上“复印件”或“COPY”的红印章）的分发，原则是：每一工作场所都应具备有适合这一地点的工作的 SOP。

在 QAU 的档案室中应保存完整的全套 SOP（包括经批准的修正稿）。文件的承载媒体，可以是纸张，计算机磁盘、光盘或其他电子媒体、照片或标准样品，或它们的组合。

四、GLP 对 SOP 的管理要求还有哪些

SFDA-GLP 第二十四条规定：“标准操作规程的存放应方便使用。研究过程中任何偏离标准操作规程的操作，都应经专题负责人批准，并加以记录。标准操作规程的改动，应经质量保证部门负责人确认，机构负责人书面批准。”

这一条强调了三点：一是 SOP 的存放应方便使用；二是研究过程中任何偏离 SOP 的操作都应经专题负责人批准并加以记录；三是强调了“制定 SOP 的 SOP”的改动程序。从中，有一个问题就是“专题负责人有权更改 SOP”吗？这一条明确的答案就是：专题负责人无权更改 SOP，要更改必须按程序，批准更改 SOP 的职责在机构负责人，在此之前应经 QAU 负责人审核确认。专题负责人只是有在研究过程中对偏离 SOP 操作的临时批准权，还必须加以记录。当然，专题负责人的临时批准权，必须建立在实验操作人员有充分的合理的理由的基础之上。

五、对药品研究实验记录的基本要求是什么

原国家药品监督管理局（SDA）2000 年 1 月 3 日颁布的《药品研究实验记录暂行规定》第三条规定：“药品研究实验记录是指在药品研究过程中，应用实验、观察、调查或资料分析等方法，根

据实际情况直接记录或统计形成的各种数据、文字、图表、声像等原始资料。”第四条规定：“实验记录的基本要求：真实、及时、准确、完整，防止漏记和随意涂改。不得伪造、编造数据。”

ISO 9000：2000 对“记录”（record）定义为：“阐明所取得的结果或提供所完成活动的证据的文件。”记录可用于为可追溯性提供文件，并提供验证、预防措施和纠正措施的证据。通常记录不需要控制版本。

ISO 9001：2000 对“记录控制”要求是：“应建立并保持记录，以提供符合要求和质量管理体系有效运行的证据。记录应保持清晰、易于识别和检索。应编制形成文件的程序，以规定记录的标识、储存、保护、检索、保存期限和处置所需的控制。”

六、实验记录的内容有哪些？对其管理应注意什么

《药品研究实验记录暂行规定》第五条明确指出：“实验记录的内容通常应包括实验名称、实验目的、实验设计或方案、实验时间、实验材料、实验方法、实验过程、观察指标、实验结果和结果分析等内容。

（一）实验名称：每项实验开始前应首先注明课题名称和实验名称，需保密的课题可用代号。

（二）实验设计或方案：实验设计或方案是实验研究的实施依据。各项实验记录的首页应有一份详细的实验设计或方案，并由设计者和（或）审批者签名。

（三）实验时间：每次实验需按年月日顺序记录实验日期和时间。

（四）实验材料：受试样品和对照品的来源、批号及效期；实验动物的种属、品系、微生物控制级别、来源及合格证编号；实验用菌种（含工程菌）、瘤株、传代细胞系及其来源；其他实验材料的来源和编号或批号；实验仪器设备名称、型号，主要试剂的名称、生产厂家、规格、批号及效期；自制试剂的配制方法、配制时间和保存条件等。实验材料如有变化，应在相应的实验记录中加以说明。

(五) 实验环境：根据实验的具体要求，对环境条件敏感的实验，应记录当天的天气情况和实验的微小气候（如光照、通风、洁净度、温度及湿度等）。

(六) 实验方法：常规实验方法应在首次实验记录时注明方法来源，并简述主要步骤；改进、创新的实验方法应详细记录实验步骤和操作细节。

(七) 实验过程：应详细记录研究过程中的操作，观察到的现象，异常现象的处理及其产生原因，影响因素的分析等。

(八) 实验结果：准确记录计量观察指标的实验数据和定性观察指标的实验变化。

(九) 结果分析：每次（项）实验结果应做必要的数据处理和分析，并有明确的文字小结。

(十) 实验人员：应记录所有参加实验研究的人员。”

实验记录（record of experiment）直接关系到数据收集的完整性、客观性、可靠性，一定要实行规范化的管理。在研究设计时要做到以下几点。

1. 事先规定记录的格式和内容

为了避免事后记录的不完整，研究设计时就应周密考虑，并制定切实可行的记录的格式和内容，并制作和印刷专门的记录本或记录表。每个研究者都按此格式记录规定的内容。

2. 培养严谨的工作习惯

要强调每个研究者，特别是初入研究领域的年轻人，都应当养成严谨的工作习惯、实事求是的科学作风，切实负责地做好每一项实验记录。任何粗枝大叶的做法，都会造成事后严重的后果。

3. 加强过程的监督管理

专题负责人有职责定期检查每个研究人员的实验记录，发现问题及时纠正，检查后应签署意见。实验结束时还应对实验记录进行全面复核。研究单位的 QAU 人员应当在审查研究方案时，对实验记录的项目和格式进行严格的质量把关。各级人员都认真负责，才能确保实验记录的完整可靠，进而保证研究质量。记录书写不用易

于消除的铅笔或浅色圆珠笔。黑色圆珠笔或深色墨水的记录资料可以复印。

4. 加强记录资料的档案管理

一个研究项目中可能会有较多的数据记录，对这些记录应由实验负责人和记录人在记录后签名，并要分类管理，防止混淆与差错。在进行统计分析时，应对数据进行仔细核对。记录资料应归档保存，妥善存放，便于检索、调用。档案室应做到非准莫入。

一般来讲，记录相对应于规程文件。虽然记录不需要控制版本，但可以编号，以便于管理。涉及 GLP 的记录项目，举例如下：

(一) 组织机构和人员

1. 人员培训考核记录
2. 人员健康检查记录
3. QAU 的检查报告书
4. QAU 的关于实验偏离方案、SOP 的报告书
5. QAU 的总结报告审查结果报告书

(二) 实验设施

1. 动物订购单
2. 接收动物记录
3. 检疫报告书
4. 饲养日记
5. 动物饲养内容变更记录
6. 特别饲养记录
7. 实验动物异常记录
8. 进出动物房记录
9. 动物饲养设施、设备异常记录
10. 逃脱动物处理报告
11. 供试动物处置治疗记录
12. 动物饲料及饮用水分析记录
13. 动物饲养设施内微生物学检查记录
14. 委托实验检查记录

(三) 仪器设备和实验材料

1. 实验仪器的维修管理记录
2. 实验仪器的使用记录
3. 实验仪器的借出记录
4. 供试品、对照品的领取、使用、保管记录
5. 供试品、对照品的分析实验记录
6. 供试品、对照品的稳定性鉴定记录
7. 保管、配制供试品、对照品的场所的记录

(四) 标准操作规程、研究工作的实施

1. 实验方案及修改实验方案的记录
2. 标准操作规程的修改补充记录
3. 实验工作人员的健康异常情况记录
4. 实验记录
5. 紧急情况、意外情况处理记录

(五) 资料档案

1. 资料目录
2. 资料保管记录
3. 资料废弃记录
4. 出入资料档案室记录
5. 资料借出记录
6. 资料档案室环境管理记录

七、对实验记录的书写有什么规定

《药品研究实验记录暂行规定》第七条规定：“实验记录的书写

(一) 实验记录本(纸)竖用横写，不得使用铅笔。实验记录应用字规范，字迹工整。

(二) 常用的外文缩写(包括实验试剂的外文缩写)应符合规范。首次出现时必须用中文加以注释。实验记录中属译文的应注明其外文名称。

(三) 实验记录应使用规范的专业术语，计量单位应采用国际标准计量单位，有效数字的取舍应符合实验要求。”

实验记录是证实性的文件，对实验记录不得随意删除、修改或增减数据。如必须修改，需在修改处划一斜线，不可完全涂黑，保证修改前记录能够辨认，并应由修改人签字，注明修改时间及原因。

对实验记录的书写用纸，应使用本研究机构统一专用的带有页码编号的实验记录本或科技档案专用纸。实验记录用纸幅面，根据需要设定，如 A4 纸。

计算机、自动记录仪器打印的图表和数据资料，应按顺序粘贴在记录本或记录纸的相应位置上，并在相应处注明实验日期和时间；不宜粘贴的，可另行整理装订成册并加以编号，同时在记录本相应处注明，以便查对。

书写时应避免墨污，保持实验记录整洁、完好。

第六节 研究工作的实施

研究工作的实施，是 GLP 的核心部分与关键环节。因此，要做好研究工作实施前的准备，实施中的过程控制和检查，以保证研究工作的顺利实施，并及时在研究结束后进行总结。

实施前的准备工作，主要是专题负责人与具体从事实验的工作人员一起详细讨论实验方案和 SOP 的具体内容，确保他们熟知工作的程序及注意事项，研究可能发生的偏离或意外，做好预案。在实验开始后，专题负责人全面负责研究实施过程，应对各个部分的实验操作加以确认，检查其是否准确无误地记载了实验得到的原始数据和实验事实，有没有记录上的错误；同时还要注意使实验不要偏离实验方案和标准操作规程所规定的内容，把握住实验研究的进度。若实验中发生意外，应及时采取补救措施，并详细地记录下来；事实是，如果要求在事先把所有可能发生的情况都预测到是不现实的，只有在操作过程中出现问题时，才发现原来的设计有不完善的地方。这时，就必须修改实验方案或 SOP 的内容，变更的内容必须经 QAU 审查、机构负责人批准。科研的原则性与灵活性的

结合，是建立在实事求是的基础上的。在研究工作实施过程中，要充分发挥 QAU 的监督作用，对实验的内容与过程制定检查计划，对具体实施进行检查和监督，看其是否遵循了实验方案，是否符合 SOP 的规定，是否符合 GLP 的要求；如果发现问题，必须及时向机构负责人和专题负责人报告，提出解决问题的建议，并写出检查报告。

研究工作结束后，专题负责人重要的工作是及时进行总结报告；需要修改或补充时，应按规定程序办理，最后经 QAU 审查和机构负责人批准。

SFDA-GLP 第六章“研究工作的实施”计 11 条，几乎占总条款（45 条）的 1/4。其中，第二十八条、第三十四条分别对实验方案、总结报告的主要内容做出规定，这对保证实验研究的质量至关重要。

一、GLP 对每项研究的专题名称如何规定

我国现行 GLP 第二十五条的规定：“每项研究均应有专题名称或代号，并在有关文件资料及实验记录中统一使用该名称或代号。”

非临床研究的专题名称应科学、规范、标准化、醒目、简练，能反映专题研究的主要特点。

1. 科学原则

非临床研究的专题名称符合科学原则，实际上是符合科学的研究的原则，有创新性，最好能包括研究设计的三项因素，即处理因素、实验对象和实验效应。这是从技术上的要求。

2. 规范原则

规范原则是从管理上的要求。在管理规范方面，药物非临床研究质量管理规范对研究的专题有所要求。使用的文字也应规范。

3. 标准化原则

一些国际组织制定了一系列的标准，国内一些权威机构也制定了一系列的标准。标准化有利于与国际惯例接轨。这是标准化的要求。

4. 醒目原则

这是技巧上的要求。题目是否醒目，是否能反映该项研究的主

要特点，关系到审核者的评价。

5. 简练原则

题目字数不宜超过 20~30 字或 100 个印刷符号（英文）。

在国际上，有 WHO 的非专利药名；在国内药物的命名应按药典委员会的标准执行；毒理学研究则应正确、科学命名，依据的标准应以国家标准或国际标准为准，有先进性，而不应使用俗名或不确切的旧名。例如，不再直接采用 LD₅₀ 试验，但可从急性毒性实验中计算出 LD₅₀。SFDA-GLP 第四十三条对“非临床研究”定义为：“系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，包括单次给药的毒性试验、反复给药的毒性试验、生殖毒性试验、遗传毒性试验、致癌试验、局部毒性试验、免疫原性试验、依赖性试验、毒代动力学试验及与评价药物安全性有关的其他试验。”实际上规范了这些毒性试验的名称。

研究专题名称使用代号是一个简单明了的识别方法。研究机构可以制定特有的简明的识别方法，并在实验记录和标本上标明。

二、GLP 对实验中所采集的各种标本有什么规定

SFDA-GLP 第二十六条规定：“实验中所采集的各种标本应标明专题名称或代号、动物编号和收集日期。”标本，系指采自实验系统用于分析观察和测定的任何材料。

GLP 规定采集的标本应标明专题名称或代号、动物编号和收集日期，主要标注在保存标本的容器上。当然，也可采用其他不会发生错误的方法，这个错误是相对“数据的记录与保存”而言的，即不会发生数据的记录与保存的错误。

三、实验方案的制定程序是怎样的

SFDA-GLP 第二十七条规定：“专题负责人应制定实验方案，经质量保证部门审查，机构负责人批准后方可执行，批准日期作为实验的起始日期。接受委托的研究，实验方案应经委托单位认可。”委托单位，系指委托非临床安全性评价研究机构进行非临床研究的单位。

当然，实验方案的制定程序是研究机构 GLP 的 SOP 系统中重要的一个程序。

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

任何使用资源将输入转化为输出的活动或一组活动可视为一个过程。为使组织有效运行，必须识别和管理许多相互关联和相互作用的过程。通常，一个过程的输出将直接成为下一个过程的输入。系统地识别和管理组织所应用的过程，特别是这些过程之间的相互作用，称为“过程方法”。图 4-6 是以过程为基础的非临床安全性评价研究工作质量管理体系（包括质量保证体系）的模式。

对非临床安全性评价研究的过程，又可细分为几个阶段过程。

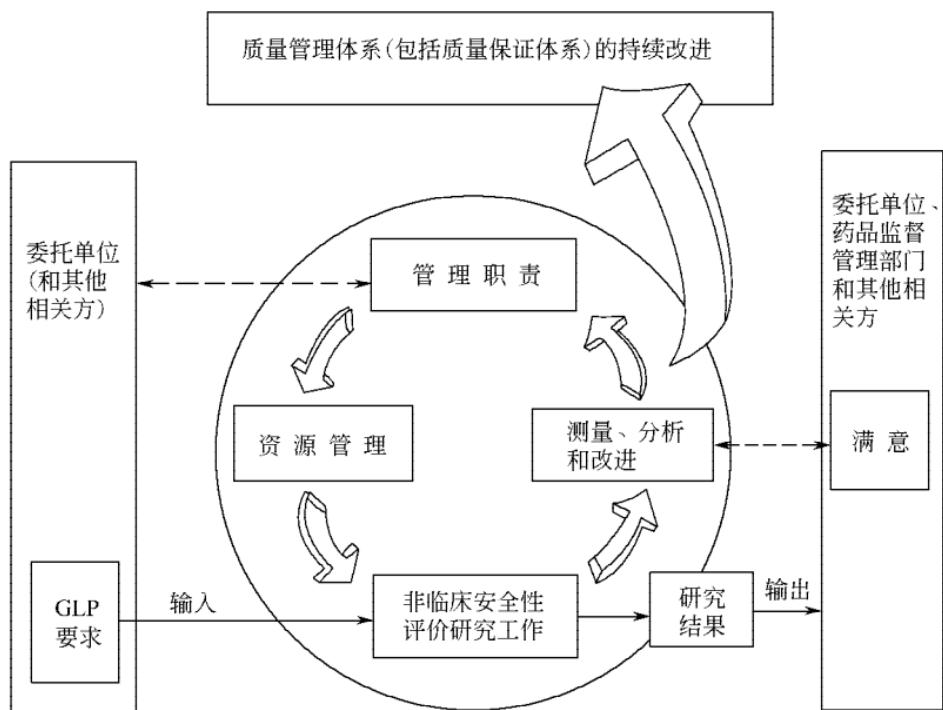


图 4-6 以过程为基础的非临床安全性评价研究工作质量管理体系
(包括质量保证体系) 模式

→ 研究活动；—→ 信息流

1. 制定主计划表

实验开始之前，应由机构负责人制定主计划表。主计划表中列

出机构进行的非临床研究的内容及日期。机构负责人可以根据这个主计划表来检查自己所管理的机构中目前所进行的各项试验是否符合 GLP 的各项规定，展开的试验数量是否超出了该机构所能承受的能力范围，是否会因为同时进行的试验太多而影响试验的质量。同时，主计划表也能向药品监督管理部门的 GLP 检查人员提供有关信息。

机构负责人制定主计划表后，通知 QAU，让其做好安排人员执行质量保证的准备。

2. 指定某项试验专题负责人

某项实验开始之前，机构负责人必须指定一个专题负责人。所选定的专题负责人，必须是对该项试验具备相当的知识和经验，并且是能够制定出具体的实验方案及计划的专家。一般情况下，在同一机构内可能会同时进行着多个非临床安全性试验，这样就可能造成某项实验的专题负责人不是最合适的人选。此时，机构负责人必须在不影响实验质量的大前提下统筹安排，以求达到最优的组合。因为专题负责人对所负责的试验的结果具有相当大的影响力，所以，机构负责人在指定专题负责人时，必须深思熟虑，具体情况具体分析，慎重对待。

3. 制定实验方案

在实验开始之前，专题负责人必须按 GLP 中规定的相关内容制定实验方案。GLP 之所以要求专题负责人在实验开始之前制定出详尽的实验方案，是为了督促专题负责人在实验正式实施之前就把整个实验过程涉及的动物、物资、方法等作周密的计划，对研究人员做好调度安排。因为若在计划的阶段就全面考虑到将要发生的各种情况，就能够做到实验时有条不紊，防止发生错误。然而要把所有方面的细节都考虑得很周全，也是比较困难的。这就要求专题负责人做充分的调研。可先进行文献检索、小规模的预备实验，来探索并决定实验条件与方法以及评价实验结果的方法，初步勾画出实验方案的大体轮廓，然后根据现有的人、财、物条件，考虑怎样具体地实施实验方案。有时还要申请购入新的仪器，或与其他研究机构

的合作，在人员分工的基础上进一步完善实验方案。表 4-5 为推荐的非临床研究设计的基本程序。

表 4-5 非临床研究设计的基本程序

步 骤	内 容	注 意 点
文献调研	收集和学习国内外有关进展	特别注意实验条件、方法
确定具体目标	明确研究需要解决的具体问题；安排研究人员，选择和准备实验动物、仪器设备、实验材料等	注意创新性、现有条件、可行性、动物伦理
制定实验计划	实验方案（处理因素、观察指标、实验对象、实验条件等确定）；制定 SOP、记录项目和格式；人员分工	应合理、具体、明确、可操作，尽可能完整、符合统计学原则
预实验	校正仪器，摸索实验各种条件	保持仪器的良好状态，尽可能摸准条件，减少返工
制定实施计划	确定各种条件，完善观察、记录格式	严格按照规范进行

制定好的实验方案要由 QAU 审查，机构负责人批准。审核批准的重点是对 GLP 要求的符合性和技术上的可行性。

4. 修改补充标准操作规程

专题负责人在制定好实验方案的基础上重新检视已有的 SOP 是否覆盖全部实验实施过程，缺少的要补充，不适用的要修改乃至重新制定。修改补充的 SOP 也必须经 QAU 审查、签字确认，机构负责人批准方有效。

5. 实验的具体实施

实验的具体实施，是 GLP 的核心部分与关键环节。其内容已如前述，重点是对实验方案和 SOP 的正确执行，以及 QAU 对实验过程的监督检查。

6. 及时总结报告

实验即将完成时，专题负责人就要考虑根据实验得到的结果来制作实验的总结报告；至实验完成，就及时向 QAU 及机构负责人

提供出总结报告。

QAU 在审查总结报告时，应对至少下列各项进行核查：

- ① 是否具有实验方案中所有参数的原始资料；
- ② 表格、图形、图像与原始资料是否完全相符；
- ③ 文字报告与表格、图形、图像、原始资料是否完全相符；
- ④ 是否包含了 GLP 所要求的报告的基本要素（SFDA-GLP 第三十四条）；
- ⑤ 实验过程中是否有偏离实验方案和标准操作规程的部分及其理由，采取的对策以及对此对策的认可记录；
- ⑥ 偏离实验方案和标准操作规程的事实是否给实验带来了影响，专题负责人对这些问题的看法是否记入了总结报告。

QAU 在审核总结报告后要签署意见，对该实验是否按 GLP 的规定进行，实验中得到的原始数据是否在总结报告中得到正确反映并做出评价。

机构负责人对总结报告的确认重点是：该实验是在正式任命的专题负责人的领导下，在本机构内按照规定的程序，遵循实验方案的内容，在符合 GLP 的条件下进行的，在整个实验过程中的管理不存在问题。

总结报告经机构负责人签字后，需要修改或补充时，有关人员应详细说明修改或补充的内容、理由和日期，经专题负责人认可、QAU 审查及机构负责人批准。

7. 实验资料等的归档

研究工作结束后，专题负责人应将实验方案、标本、原始资料、文字记录和总结报告的原件，与实验有关的各种书面文件，质量保证部门的检查报告等按标准操作规程的要求进行整理，交资料档案室并按 SOP 的要求编号归档。在资料档案中，特别是原始记录，一定要齐全。GLP 要求把研究工作中所有的操作和发生的一切情况都应如实记录，这将有助于事后客观评价实验结果的可信性及偏差，这些记录就成了非常重要的佐证。

研究项目被取消或中止时，专题负责人应书面说明取消或中止

的原因，并将上述实验资料整理归档。

应用质量管理原则的“过程方法”，可对实验过程中各个阶段过程中的联系以及过程的组合和相互作用进行连续控制，以提高研究质量。

五、实验方案的主要内容有哪些

我国现行 GLP 第二十八条规定：“实验方案的主要内容如下：

- (一) 研究专题的名称或代号及研究目的；
- (二) 非临床安全性评价研究机构和委托单位的名称及地址；
- (三) 专题负责人和参加实验的工作人员姓名；
- (四) 供试品和对照品的名称、缩写名、代号、批号、有关理化性质及生物特性；
- (五) 实验系统及选择理由；
- (六) 实验动物的种、系、数量、年龄、性别、体重范围、来源和等级；
- (七) 实验动物的识别方法；
- (八) 实验动物饲养管理的环境条件；
- (九) 饲料名称或代号；
- (十) 实验用的溶剂、乳化剂及其他介质；
- (十一) 供试品和对照品的给药途径、方法、剂量、频率和用药期限及选择的理由；
- (十二) 所用毒性研究指导原则的文件及文献；
- (十三) 各种指标的检测方法和频率；
- (十四) 数据统计处理方法；
- (十五) 实验资料的保存地点。”

实验方案 (experimental protocol) 的制定是非临床研究的设计过程。研究设计要符合科学性、规范性、伦理性的原则，并充分考虑统计学原则 (即对照、随机、重复的原则)。规范性在这里主要指符合 GLP 要求。

SFDA-GLP 第二十八条所涉及的实验方案的 15 个要素，可以归纳为研究设计的三类基本要素。一类是处理因素，这是研究者采

用各种处理方法探讨有关现象可以操纵的要素。例如，可将供试品与对照品等处理因素分为不同的处理水平，并将处理因素进行标准化处理，建立和实施每一类实验的标准操作规程（SOP）。二类是实验对象，在这里是指实验动物等实验系统。不同研究需要采用不同的动物，选择的主要依据是动物对处理因素的敏感性、反应的稳定性以及与人类疾病的相似性，当然还有动物饲育的难易、价格、生长周期等因素。对实验对象的控制主要是尽量保持实验对象的一致性，并对影响实验对象的因素（如环境因素）进行控制。三类是实验效应。GLP 所规定的处理因素（自变量）引起实验效应（因变量），需要采用各种观察指标来表示，对指标的关联性、客观化、灵敏度、可用性予以考虑，同时注意测定的精确性。

研究设计要掌握“对照、随机、重复”的原理。对照，用以控制实验条件；随机，使实验分组客观化，减少抽样误差；重复，是使实验有足够的样本数及重复次数，以提高结果的可靠性。

实验方案所体现的研究设计，要注意研究条件的控制，如条件的前后一致、环境条件的控制、生理条件的控制（如实验动物的病原体控制）；对实验所需的各种条件，如受试对象、仪器设备、试剂溶液、实验实施条件、标准操作规程等，都要作严格控制。SFDA-GLP 第二十八条的规定充分体现了研究条件的控制，这是基本的要求。

六、GLP 对研究过程中需要修改实验方案如何规定

SFDA-GLP 第二十九条规定：“研究过程中需要修改实验方案时，应经质量保证部门审查，机构负责人批准。变更的内容、理由及日期，应记入档案，并与原实验方案一起保存。”

对研究过程中需要修改实验方案的规定，应作为一项标准操作规程列入研究机构 GLP 文件系统之中。

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

SFDA-GLP 第三十条规定：“专题负责人全面负责研究专题的运行管理。参加实验的工作人员，应严格执行实验方案和相应的标

准操作规程，发现异常现象时应及时向专题负责人报告。”

前已述及有关专题负责人及实验工作人员的要求。在实施研究的过程中再次强调了实验必须在专题负责人的监督指导下，按照实验方案和标准操作规程进行。实验工作人员在严格执行实验方案及SOP的同时，如发现异常现象应及时向专题负责人报告。

八、GLP对数据的记录有什么规定

SFDA-GLP第三十一条规定：“所有数据的记录应做到及时、直接、准确、清楚和不易消除，并应注明记录日期，记录者签名。记录的数据需要修改时，应保持原记录清楚可辨，并注明修改的理由及修改日期，修改者签名。”

有关数据的记录的规定也应列入SOP系统之中严格执行。严格执行数据记录的管理，主要为总结的数据整理做好准备。总结实验数据，首先要对数据的原始记录以及实验得到的实验资料进行检查和复核。如有缺项或差错，要及时订正（如果可能），或对缺少的重要数据和实物资料及时做实验来补充，否则无法进一步整理数据及结果。有些原始资料，如图谱、病理切片及图像资料，要及时地将其计算或整理成数据；典型的实验曲线、照片、图谱或图像资料要及时挑选出清晰的有代表性的，作为总结报告的材料。前已述及，在整理结果时，应当将同类数据和实物重新归类登记、保存，或在计算机分类输入。包括数据的记录等在内的原始资料是研究工作的最直接和有说服力的证据，也是结果计算的依据，必须给予足够的重视。

九、研究过程中发现异常情况，如何处理

SFDA-GLP第三十二条规定：“动物出现非供试品引起的疾病或出现干扰研究目的的异常情况时，应立即隔离或处死。需要用药物治疗时，应经专题负责人批准，并详细记录治疗的理由、批准手续、检查情况、药物处方、治疗日期和结果等。治疗措施不得干扰研究。”

在实验研究过程中，动物出现非处理因素引起的疾病或出现干扰研究目的的异常情况时，应立即隔离。这是因为有病动物较健康

动物对药物耐受量要小，易于中毒死亡，可能使研究结果变异，影响评价；甚至动物潜在性感染，也会对实验结果造成影响。健康动物对各种刺激的耐受性也比有病的动物要大，实验结果稳定，因此一定要选用健康动物进行实验；患有疾病或处于衰竭、饥饿、寒冷、炎热等条件下的动物，均会影响实验结果。动物生理状态发生变化（如怀孕），其对外界环境因素作用的反应性常较正常动物有较大差异。当然，当为了某种特定的实验目的，如为了阐明药物对妊娠及后裔在胎内、产后的影响时，就必须选用这类动物——大白鼠及小白鼠是应用于这种实验目的的最适用的实验动物。

实验动物需要用药物治疗时，应经专题负责人批准，治疗措施不得干扰研究；应详细记录治疗的理由、批准手续、检查情况、药物处方、治疗日期和结果等。

十、GLP 对总结报告如何规定

SFDA-GLP 第三十三条规定：“研究工作结束后，专题负责人应及时写出总结报告，签名或盖章后交质量保证部门负责人审查和签署意见，机构负责人批准。批准日期作为实验结束日期。”

这一条规定，也应作为一项 SOP 纳入 GLP 文件系统之中。

十一、总结报告的主要内容有哪些

SFDA-GLP 第三十四条规定：“总结报告主要内容如下：

- (一) 研究专题的名称或代号及研究目的；
- (二) 非临床安全性评价研究机构和委托单位的名称和地址；
- (三) 研究起止日期；
- (四) 供试品和对照品的名称、缩写名、代号、批号、稳定性、含量、浓度、纯度、组分及其他特性；
- (五) 实验动物的种、系、数量、年龄、性别、体重范围、来源、动物合格证号及签发单位、接收日期和饲养条件；
- (六) 供试品和对照品的给药途径、剂量、方法、频率和给药期限；
- (七) 供试品和对照品的剂量设计依据；
- (八) 影响研究可靠性和造成研究工作偏离实验方案的异常

情况；

(九) 各种指标检测方法和频率；

(十) 专题负责人与所有参加工作的人员姓名和承担的工作内容；

(十一) 分析数据所采用的统计方法；

(十二) 实验结果和结论；

(十三) 原始资料和标本的保存地点。”

总结报告 (final report)，这是非临床研究中的每一项安全性评价研究的最后一个步骤。根据非临床研究中所取得的信息，经过数据整理、统计分析、归纳和推演写成研究总结报告。非临床研究总结报告是申请新药临床研究的重要文件，因此，在总结写作过程中要掌握以下原则。

① 符合药品管理法律法规，主要是 GLP 法规，以及一切适用的法规，即符合法制管理的要求。

② 符合科学研究要求的原则。总结报告应与研究计划、实验方案及 SOP 等相一致。内容按新药非临床研究指导原则及 GLP 等要求进行逻辑性编排，适当地方加入图表等，以帮助理解及审读。图与表格设计应规范。

③ 内容前后一致，没有相互矛盾的地方；文笔要求流畅，用词简洁、确切不含糊。研究者们及统计学家与专题负责人互相讨论后，反复审阅修改，力求完善。

④ 总结报告的格式应统一、规范。

在总结报告中，重要的一点是数据统计及结论。在对研究的数据整理后，就要进行统计学处理，计算各组的均数、标准差或标准误差、各种百分率、处理前后差值或变化率等，然后分析组间有无差异，以及分析差异有无统计学意义 (显著性水平)。目前有较多的计算机统计软件可供选用。结果中应写出所采用的统计方法，若采用单侧检验或其他特殊的统计方法时，应说明理由。实验结果和结论应用简洁文字说明，说明实验结果的概要，不要重复图表中的数据。

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

SFDA-GLP 第三十五条规定：“总结报告经机构负责人签字后，需要修改或补充时，有关人员应详细说明修改或补充的内容、理由和日期，经专题负责人认可，并经质量保证部门负责人审查和机构负责人批准。”

这一条规定，也应作为一项 SOP，纳入到 GLP 文件系统中去。

第七节 资料档案的管理要加强

资料档案是记录研究过程的正规文件，是申请新药临床研究的依据；真实、规范、完整的记录是保证药物非临床研究结果真实可靠的基础，必须加强资料档案的管理。

原始资料（source data），系指记载研究工作的原始观察记录和有关文书材料，包括工作记录、各种照片、缩微胶片、缩微制品、计算机打印资料、磁性载体、自动化仪器记录材料等。

所有的原始资料、各种文件（包括实验计划书、实验方案、SOP 等）、某些标本以及总结报告书都必须保存；资料必须保存在资料档案室内，必须指定资料保管设施的管理人员，并加强资料档案的管理；所有资料必须登记，保管有序，便于查找；资料保管设施的条件应使所保管的各种资料的损坏和变质减少至最低限度；只有被授权的人才能进入资料档案室；所有资料进入资料档案室都必须编号并建立索引，例如可以按实验材料（供试品等）、研究日期、实验系统和研究的性质等进行检索；资料和标本的保存期限不得少于规定的期限（SFDA-GLP 规定为药物上市后至少 5 年；欧洲是 15 年；美国 FDA 规定为研究终止或获准注册后 2 年）；容易变质的湿标本、供试品和对照品、含有供试品或对照品的混合物的样本和特殊的组织化学、电镜标本、血液涂片及致畸试验标本等的保存期以其保存质量能用于评价为限；主计划表、实验计划书的原件、质量保证监督的记录也要保存在资料档案室，而 QAU 只保存主计

划表、实验方案和总结报告的副本。人员培训记录，实验记录，工作记录，仪器设备的维护、校准和检查记录及报告书也应按规定保存在档案室。

保存原则是：按要求保存原件或复印件（如打印在感热纸的记录要另存复印件）；所有记录纸或文件应标有页号、保持完整，不得缺页或挖补，如有缺、漏，应详细说明原因。

对资料保管的记录，至少包括：资料目录、资料保管记录、资料废弃记录、出入资料档案室记录、资料借出记录、资料档案室环境管理记录等。

一、研究工作结束后的资料档案如何管理

我国现行的 GLP 第三十六条规定：“研究工作结束后，专题负责人应将实验方案、标本、原始资料、文字记录和总结报告的原件、与实验有关的各种书面文件、质量保证部门的检查报告等按标准操作规程的要求整理交资料档案室，并按标准操作规程的要求编号归档。”

一个研究机构的 GLP 文件系统中必须有一项关于资料档案的管理规程。标准管理规程（standard management procedure, SMP）是管理标准、规章制度；在 GLP 法规里，将 SOP 的概念泛化，包含了管理规程。可见，对法规的理解应从实质上认识，而不在于形式，拘泥于字眼。当然，对术语的定义应是严密的。对资料档案室的管理，必须严格要求。这不仅涉及知识产权或技术秘密（know-how），而且体现了一个研究机构的管理水平与技术水平，也符合遵守档案法律法规的要求。有的研究机构将资料档案列入保密级别管理。

二、GLP 对研究项目被取消或中止的实验资料如何规定

SFDA-GLP 第三十七条规定：“研究项目被取消或中止时，专题负责人应书面说明取消或中止原因，并将上述实验资料整理归档。”

这一条的规定，也应列入到 GLP 文件系统之中，作为一项 SOP 或一项 SOP 的一部分。

三、资料档案室要专人负责吗

我国现行 GLP 第三十八条明确规定：“资料档案室应有专人负责，按标准操作规程的要求进行管理。”

法规要求资料档案室要专人负责，就应赋予相应的职责。SFDA-GLP第六条规定 QAU 负责人要定期检查档案管理。一般情况下，资料档案室隶属于 QAU；也有的单位，将资料档案室直属机构负责人管理。如同 GMP 一样，原则上组织结构应适应于质量保证。对资料档案室进行管理的标准操作规程，是所有研究机构都应有的通用型 SOP，当然也不否认管理的特殊性。

四、药物非临床研究的资料档案的保存期如何规定

我国现行 GLP 第三十九条规定：“实验方案、标本、原始资料、文字记录、总结报告以及其他资料的保存期，应在药物上市后至少五年。”

不同的国家 GLP 对药物非临床研究的资料档案的保存期也不同。考虑到非临床研究结束，再经过临床研究，直到国家药品监督管理部门批准药物上市，这个时间至少 3~5 年；再加上药物上市后至少 5 年，总的时间至少 8~10 年，这是指非临床研究结束后的保存时限。当然，一些药物在上市后监测期内可能会发生药品不良反应（ADR），会在社会人群中发现在动物实验及临床试验中未曾发生过的 ADR，这时再回头检视非临床研究资料，也许在科学研究方面有参考价值。《中华人民共和国药品管理法实施条例》第三十四条规定“新药品种设立不超过 5 年的监测期”，则与 SFDA-GLP 第三十九条规定有一定的联系。

五、GLP 对质量容易变化的标本保存期有什么规定

我国现行的 GLP 第四十条规定：“质量容易变化的标本，如组织器官、电镜标本、血液涂片等的保存期，应以能够进行质量评价为时限。”

美国 FDA-GLP 要求：湿标本（除了从诱变试验得到的标本和血、尿、粪和体液湿标本外）在储存过程中质量容易发生变化，应保存到不能进行质量评价为止。日本 GLP 要求：储藏期间在质量

上显著变化的潮湿标本，例如组织化学标本、电子显微标本、血液标本和畸胎学制剂，其保存期应当与该制剂能够提供评价质量的时间相同。

总之，这就要求储藏条件应当设计得在储存期间尽量减少标本的损失。

第八节 GLP 实施的监督检查

按照 PDCA 管理模式，必须对非临床安全性评价研究机构实施 GLP 进行检查（check）。实质上，对实施 GLP 的检查，是通过对从事药物非临床研究的实验室在组织机构和人员、实验设施、仪器设备和实验材料、标准操作规程、研究工作的实施、资料档案等方面遵循 GLP 的符合性的评价。

检查按形式可分为内、外部检查两种类型。一是内部检查，即自检（selfinspection），是指研究机构内部对实施 GLP 的检查，实质上是研究机构完善 GLP 及质量保证体系的自我审核。二是监督检查（superintendence inspection），是指药品监督管理部门对研究机构实施 GLP 的监督检查，包括 GLP 认证的检查，实质上是国家权力机构对研究机构实施 GLP 及质量保证体系的第三方审核（audit）；委托单位作为第二方审核，也属于外部审核检查，也有监督检查的性质。

从国际上对 GLP 实施的检查的实践来看，按检查的性质来分，有 3 种类型。

1. 常规性检查

即定期地对研究机构进行常规性的检查。美国现行 GLP 第一章总则专门规定了“对试验机构的检查”，要求“试验机构应允许 FDA 专员，在适当的时间以适当的方式检查该机构，并检查保存的有关研究的全部记录和标本。这种检查记录的要求不适用于质量保证部门所发现问题的记录及建议采取措施的记录。”

我国《药品研究机构登记备案管理办法》（试行）第九条也规

定了“在对药品研究机构申请登记备案的文件进行审查时，可以进行实地核查”。执行核查者是研究机构所在地省级药品监督管理部门。按照惯例，对在药品监督管理部门登记备案的研究机构每两年检查一次。

2. 追因检查

追因 (for cause) 检查，又称寻因检查、有因检查，是指对一些实验室存在的问题有针对性地进行的检查。美国 FDA 自 GLP 检查条例实行以来，实施追因检查只占已完成检查的 20%。

3. 认证检查

GLP 认证检查是各国药政管理当局对研究机构申请 GLP 认证的检查。如同进行 GMP 认证一样，应有统一的 GLP 认证管理办法及 GLP 认证检查评定标准。

我国现行 GLP 第八章“监督检查”仅有 2 条。

一、谁负责组织实施对非临床安全性评价研究机构的检查

SFDA-GLP 第四十一条规定：“国家食品药品监督管理局负责组织实施对非临床安全性评价研究机构的检查。”

根据《国家药品监督管理局职能配置、内设机构和人员编制规定》(国办发〔1998〕35 号文件)，安全监管司负责拟定、修订药物非临床研究质量管理规范，并监督实施。

根据原国家药品监督管理局国药管办〔2000〕216 号文件“关于国家药品监督管理局药品认证管理中心主要职责内设机构和人员编制规定的通知”，明确药品认证管理中心在国家局统一部署下参与制定、修订 GLP 等 6 个规章及其相应的管理办法；并受国家局委托，组织对申请认证的药品研究机构等实施现场检查认证工作等；具体由该中心检查一处承办。

省级药品监督管理部门受国家局的委托，执行常规性检查，并在国家局组织下参加研究机构申请 GLP 认证的初始审核。由于对研究机构申请 GLP 认证的检查属于技术监督范畴，因此应由技术专家库中随机抽取有关人员进行认证检查。有关 GLP 认证工作应以国家局颁发的配套的办法为准。正如 SDA 国药管安〔1999〕331

号文件指出的：“实施 GLP 是加强药品监督管理的一项重要内容，是保证药品安全有效的重要措施，也是提高我国药品研究质量和水平，参与国际合作和竞争的需要。各级药品监督管理部门应充分认识实施 GLP 的重要性和必要性，切实做好本辖区的实施工作。”也就是说，要加强监督检查和指导帮助，促进提高。

二、我国现行 GLP 第四十二条是如何规定的

我国现行 GLP 第四十二条规定：“凡为在中华人民共和国申请药品注册而进行的非临床研究，都应接受药品监督管理部门的监督检查。”

这一条为涉外的非临床研究而又在中华人民共和国申请药品注册的监督检查提供了法律依据；国内的药物非临床研究也当然包含在内。

《药品注册管理办法》第十六条规定：“药物临床前研究应当执行有关管理规定，其中安全性评价研究必须执行《药物非临床研究质量管理规范》。”这就明确了在药物的临床前安全性评价方面，要求所有药物临床前安全性评价试验都应在符合 GLP 条件的实验室进行。只要是在中华人民共和国申请药品注册而进行的非临床研究，为保证人们用药安全有效并确保实验资料的真实性、完整性和可靠性，都应接受药品监督管理部门的监督检查。

第九节 GLP 的术语定义、解释权及施行日期

比较原国家药品监督管理局 1999 年 10 月 14 日发布的《药品非临床研究质量管理规范》（试行）与国家食品药品监督管理局 2003 年 8 月 6 日发布的《药物非临床研究质量管理规范》，在术语定义的安排格式上有些不同。SDA-GLP 在第一章总则第三条对所用术语进行定义，这与美国 FDA-GLP 格式类似。而 SFDA-GLP 将 GLP 所用术语定义安排在第九章附则第四十三条中，则与《中华人民共和国药品管理法》对用语的含义安排类似，更加符合我国法律法规的格式。

SFDA-GLP 第四十三条对 11 个术语进行了定义；第四十四条明确本规范的解释权；第四十五条则明确了本规范的施行日期，原试行的规范同时废止。为使对现行 GLP 全面而系统地理解，虽然前述已涉及有关术语定义，现集中介绍。

一、什么是非临床研究

非临床研究，系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，包括单次给药的毒性试验、反复给药的毒性试验、生殖毒性试验、遗传毒性试验、致癌试验、局部毒性试验、免疫原性试验、依赖性试验、毒代动力学试验及与评价药物安全性有关的其他试验。

非临床研究 (non-clinical study) 属于基础研究 (fundamental research)，是一种应用基础研究；新药临床研究 (clinical study) 则属于发展研究 (development research)。基础研究除遵循生物医学科研的共同原则外，还应注意试验方法的选择、实验动物的选择、样本量等方面的问题。GLP 定义“非临床研究”主要指为评价药物安全性而在实验室条件下使用实验系统所进行的毒理学 (toxicology) 试验。药物临床前安全性评价涉及内容广泛，分一般毒性评价和特殊毒性评价两大部分，涉及学科有一般毒理学、生化毒理学、细胞毒理学、分子毒理学、靶器官毒理学、免疫毒理学、生殖毒理学、遗传毒理学、临床毒理学、病理学、药理学、生理学、生物化学和组织化学等，因此它是一门综合性的毒理学评价，是新药评价核心内容之一。

1. 一般毒性试验

一般毒性试验是指不以观察和测定某种特定的毒性反应为目的而设计的毒性试验，其毒性指标具有广谱性和不确定性的特点，包括生理学、血液学、血液生化及病理形态学等多方面的综合性指标。例如，用不同种属的动物及不同给药途径进行的急性毒性试验、反复多次给药的长期毒性试验，包括一般常称的亚急性毒性试验、亚慢性毒性试验、慢性毒性试验、长期毒性试验及终身毒性试验等。上述各种称谓，都是以界定毒性试验时间为基础的，但对毒

性试验期限的界定都不清楚，概念都较模糊，所以，ICH1995年将急性毒性试验改称为单次给药的毒性试验（single dose toxicity studies），将多次给药的毒性试验及终身毒性试验都统称为反复给药的毒性试验（repeat dose toxicity studies）。

2. 特殊毒性试验

特殊毒性试验是指以观察和测定新药能否会引起某种或某些特定的毒性反应为目的而设计的毒性试验，即此类毒性试验观测的毒性指标是明确的。广义的特殊毒性试验包含的面比较广，例如，生殖毒性试验、遗传毒性试验、致癌试验、局部毒性试验、免疫原性试验、依赖性试验、毒代动力学试验等；而狭义的特殊毒性试验主要是指致癌试验、生殖毒性试验、遗传毒性试验，即一般常说的“三致”试验。SFDA-GLP所指的“与评价药物安全性有关的其他试验”，如过敏性试验、耳毒试验、眼毒试验、光敏试验等。

广义的“非临床研究”，不仅指药物安全性评价研究，而且也包括临床前药学研究、临床前药效药理研究、临床前药代动力学研究，所以有时也称临床前研究（preclinical study）。

二、什么是非临床安全性评价研究机构

非临床安全性评价研究机构，系指从事药物非临床研究的实验室。

非临床安全性评价（non-clinical safety evaluation），又称临床前毒理学评价。前者指范围，后者指顺序。我国现行GLP将“非临床安全性评价研究机构”定义为“系指从事药物非临床研究的实验室”，必须结合对“非临床研究”的定义来理解。

《药品研究机构登记备案管理办法（试行）》第三条：“本办法所称药品研究机构系指药品临床前研究机构和临床研究机构，包括研究院所、学校、医疗机构、企业和合同研究组织等。”显然，这里“临床前研究机构”包括了非临床安全性评价研究机构。药品临床前研究机构可根据各自的物质条件登记药品临床前药学研究、药效药理研究、安全性评价研究及药代动力学研究等领域的全部或其一。依据《药品管理法》第三十条规定，从事药物非临床安全性评

价研究机构必须执行 GLP。

三、什么是实验系统

实验系统系指用于毒性试验的动物、植物、微生物以及器官、组织、细胞、基因等。

实验系统 (test system) 在这里被定义为用于毒性试验 (toxicity test) 的试验对象。毒性试验最常采用的对象是实验动物，实验动物又自成系统；不同研究需要采用不同的动物。在特殊毒理试验中，遗传毒性试验采用细菌回复突变试验，是利用鼠伤寒沙门菌 (*S. typhimurium*) 和大肠杆菌 (*E. coli*) 的遗传基因突变性质，即前者为组氨酸需求性变异株，后者为色氨酸需求性变异株，根据受试物是否能诱发以上两种细菌分别在缺乏所需氨基酸的培养基上细菌增多的情况，判断其突变性。在这里，微生物又自成系统。

由于种属差异和个体差异都可能对毒性试验产生影响，比较毒理学研究又对实验系统赋予新的内容。

四、什么是质量保证部门

质量保证部门系指非临床安全性评价研究机构内履行有关非临床研究工作质量保证职能的部门。

质量保证部门 (quality assurance unit, QAU) 是非临床安全性评价研究机构内质量保证体系的组织结构，在研究过程中应用管理职责来确保非临床研究机构的设施、设备及实验的运行管理符合 GLP 的要求。

五、什么是专题负责人

专题负责人系指负责组织实施某项工作的人员。专题负责人为研究指导者 (study director, SD)，是 GLP 实验室某项研究的负责人。

六、什么是供试品

供试品系指供非临床研究的药品或拟开发为药品的物质。供试品即受试物 (test compound)，主要为研究中的新药 (investigational new drug, IND)。

七、什么是对照品

对照品系指非临床研究中与供试品作比较的物质。对照品，即对照物质，可能为阳性对照物也可能为阴性对照物。

八、什么是原始资料

原始资料系指记载研究工作的原始观察记录和有关文书材料，包括工作记录、各种照片、缩微胶片、缩微制品、计算机打印资料、磁性载体、自动化仪器记录材料等。

九、什么是标本

标本系指采自实验系统用于分析观察和测定的任何材料。

十、什么是委托单位

委托单位系指委托非临床安全性评价研究机构进行非临床研究的单位。

十一、什么是批号

批号系指用于识别“批”的一组数字或字母加数字，以保证供试品或对照品的可追溯性。

十二、我国现行 GLP 的解释权属谁

我国现行 GLP 第四十四条规定：“本规范由国家食品药品监督管理局负责解释。”

十三、我国现行 GLP 的施行日期是什么时间

我国现行 GLP 第四十五条规定：“本规范自 2003 年 9 月 1 日起施行，原国家药品监督管理局 1999 年 10 月 14 日发布的《药品非临床研究质量管理规范》（试行）同时废止。”

第十节 GLP 认证

原国家药品监督管理局 1999 年 10 月 19 日以国药管安 [1999]331 号文件发出“关于实施《药品非临床研究质量管理规范》（试行）有关工作的通知”，该文件指出：“将逐步实施 GLP 的认证制度”；“GLP 的认证工作将有计划、有步骤地开展”；“将在认真调

查研究的基础上，从我国的国情出发，研究制定有关 GLP 认证工作的配套办法，试点起步，逐步实施”；“将颁布 GLP 的实施指南，并组织编写 GLP 的培训教材”等。

几年来，国家药品监督管理部门在推行 GLP 实施方面做了许多工作。特别是国家食品药品监督管理局以第 2 号令发布《药物非临床研究质量管理规范》以后，加大了推动 GLP 实施的力度。这对于加强药品监督管理，保证药品安全有效，提高我国药品研究质量和水平，参与国际合作和竞争，具有重要意义。

一、什么是药品认证

《中华人民共和国药品管理法实施条例》第八十三条对“药品认证”的含义解释如下：“药品认证，是指药品监督管理部门对药品研制、生产、经营、使用单位实施相应质量管理规范进行检查、评价并决定是否发给相应认证证书的过程。”

这个定义突出了“药品认证”的法制性、科学性、系统性、概括性，与国家食品药品监督管理局药品认证管理中心的职责相一致。就是说，要对实施 GLP、GCP、GMP、GAP、GSP、GUP 等质量管理规范的单位进行认证检查、评价，并决定是否发给相应的认证证书。药品认证的实质是质量认证，即药品质量认证。

质量认证也称合格认证（conformity certification）。英文 conformity 是一致、合格、符合；certification 原意是证书或证明的意思。国际标准化组织（ISO）对“合格认证”的定义为“第三方依据程序对产品、过程或服务符合规定的要求给予书面保证（合格证明）”（1991 年）。

质量认证包含了质量体系认证和产品质量认证。这对于药品生产企业是比较容易理解的：药品质量合格，不仅是产品符合国家标准，而且其生产过程要符合 GMP 标准。而 GMP 是药品生产企业质量管理体系的一部分，也是质量保证体系的一部分，但 GMP 包含了质量控制体系。同样的，对于研究机构来说，不仅要求研究成果的质量水平高，而且研究过程符合 GLP 标准或者质量保证体系要求。药物非临床研究的质量，体现在实验资料的真实性、完整性

和可靠性，能确保人民用药安全。其“产品”就是以数据为基础的报告书。对通过和即将通过 GLP 认证的研究机构而言，监督检查是进行质量认证的基本要素和主要手段，对研究机构实施 GLP 诸要素的符合性进行评价。

国家法律规定了药品质量认证属于强制性认证。GMP 认证、GSP 认证是《药品管理法》明确规定的；GAP 认证已开始起步；GLP 认证、GCP 认证进程也进入准备阶段。

二、推行 GLP 认证的目的意义是什么

GLP 作为保证药物非临床安全性评价研究质量的一种管理规范，它能使研究工作有章可循、严密有序、相互衔接、紧密配合，保证实验数据和结论的科学性、可靠性和重复性。目前的形势，促使我国必须加快实施 GLP 的步伐，尽快地开展 GLP 认证活动。简而言之，推行 GLP 认证的目的意义有以下几点：

- ① 确保药物非临床研究的质量；
- ② 确保实施资料的真实性、完整性和可靠性；
- ③ 确保人们用药安全有效；
- ④ 最大限度地避免人为因素产生的失误和误差，尽可能地在实验阶段的早期就发现并修正之；
- ⑤ 提高我国创制新药的水平和能力；
- ⑥ 增强我国医药产业参与国际竞争的能力。

三、非临床研究机构资格认证与 GLP 认证有什么关系

原国家药品监督管理局 1999 年 10 月 14 日发布的《药品非临床研究质量管理规范》（试行）第三十四条规定：“国家药品监督管理局负责组织实施对非临床研究机构的监督、检查和资格认证。”同年 10 月 19 日原国家药品监督管理局下发《药品研究机构登记备案管理办法（试行）》，规定了申请登记备案的药品研究机构应具备的条件与提交的文件；符合要求的发给《药品研究机构登记备案证书》。

我国现行的药品管理法律法规及规章（包括 GLP）规定了药物非临床安全性评价研究机构必须执行 GLP；SFDA 有关文件也

明确推行 GLP 认证。

上述两者关系是一个为实现同一目标而进行的过程延续。美国 FDA-GLP 第九章“试验机构的取消”也正阐述了这两者之间的关系。

第五章 药物非临床安全性评价研究的试验

我国现行 GLP 明确指出了，为评价药物安全性，要在实验室条件下用实验系统进行各种毒性试验。这些毒性试验可以归纳为两大类，即一般毒性试验和特殊毒性试验。而在特殊毒性试验中又以生殖毒性试验、遗传毒性试验、致癌试验，即所谓“三致”试验特别突出。当然，其他毒性试验也不能忽视，例如一个新合成的镇痛药必须做药物依赖性试验。

新药评价的目的就是使安全、有效、优质、稳定的药品上市，为人类健康服务。而新药毒理学研究的目的就是确保临床用药的安全。而要达到这些目标，就要通过一般毒性试验和特殊毒性试验，找出毒性剂量，确定安全剂量范围，发现毒性反应，寻找毒性靶器官，进一步搞清毒性的可逆与否、研究解救措施，以便为临床用药的安全性监护提供依据。这些试验过程只要按照 GLP 做去，就能得出优良的毒理学研究结果，就能便于临幊上合理用药，提高疗效或扩大适应证，避免药物不良反应的发生。

一般认为，药物非临床安全性评价研究可分为三个阶段。

第一阶段是单次给药的毒性试验（即急性毒性试验）阶段。在经过药效学的初步筛选呈阳性时，就应进行相同给药途径的 LD_{50} 测定。在复筛肯定有效时，应进行较详细的急性毒性试验，包括两种给药途径和两种动物，此时应详细观察毒性反应的发生时间、达峰时间、消失时间、毒性反应的临幊症状及恢复程度，必要时还应进行性别分别试验，结合 LD_{50}/ED_{50} 系列比值，分析比较（指结构类型或同作用性质的药物），决定是否进入下一步研究。

第二阶段是重复给药的（长期）毒性试验阶段。在新药工艺稳定、质量可靠、药效肯定的前提下，要进行重复给药的毒性试验。在开始试验前应进行一次科学论证，分析上与不上的利与弊，综合考虑，客观分析，最终决定。因为这一步是毒理学评价研究中耗时最长、耗资最多、风险最大、困难也最大的试验过程，必须谨慎地认真对待。

第三阶段是特殊毒性试验及制剂的其他安全性评价阶段。特殊毒性试验包括了遗传毒理、生殖毒理和致癌试验，以及其他必要的特殊毒性试验。本阶段的工作是在前两个阶段、有时也可在第二阶段基本完成时进行，以便缩短研究周期。ICH 药品注册的国际技术要求（安全性部分）收载了致癌试验（S1）、遗传毒性试验（S2）和生殖毒性检测（S5）。第三阶段的研究，是一个十分重要的关键的环节与阶段。

上述只是进行毒理学研究的一个总的框架。实际上在具体的研究中，应结合具体的药物和制剂，必须遵循一切从病人利益出发的原则，尊重科学技术的规律，认真按照指导原则的要求，周密而详细地进行实验设计，才能做到事半功倍，既符合国家的及国际上的药品注册技术要求，又符合科学和实事求是的基本原则；才能保证实验质量的提高、保证人们用药的安全有效。

《化学药品临床前毒理学研究指导原则》（试行）指出：新药临床前毒理学研究时应遵循指导原则的基本框架和原则要求，在毒性试验中，还应根据具体药物的特点和特殊要求，灵活地掌握，科学地进行必要的技术要求的调整。基本要求如下。

1. 研究人员与实验室条件

应符合国家食品药品监督管理局颁布的《药物非临床研究质量管理规范》（GLP）的相应要求。

2. 实验药物

化学药品的合成路线和制剂的制备工艺应基本稳定。受试药物应与其他各项基础研究和临床研究用药保持同一质量标准。受试药物和所用的溶剂、试剂等应标明批号、规格和生产厂家，并符合实

验要求。

3. 实验动物

动物应符合国家有关规定的等级要求，并提供动物合格证。一般用正常成年动物，必要时可用特定年龄、性别的动物或使用特定的模型动物。治疗用新生物制品应选择同源性较接近的动物进行毒性试验。

4. 实验设计

实验设计应遵循科学的基本规律，按随机、均衡、对照和重复的原则进行设计。试验剂量单位要统一，检测指标单位要一致，并尽量用国际标准化单位。检测指标的选择应结合药物的特点和其他试验结果的提示，尽量全面、客观、定量或半定量。

5. 实验记录

记录要详细客观、实事求是，并尽量表格化和规范化。实验中发现差错时应立即在记录中写明情况，不得随意涂改。原始记录至少要保存到药品上市后 5 年。

6. 结果处理

试验结果应符合统计学方法要求，结合客观实际进行分析，尤其是对阳性结果的生物学意义，应从专业的角度做出科学的结论。

7. 其他

每项试验资料应有负责人和参与者签名，所在单位盖章，标明试验起止日期，原始资料保存处，联系人的姓名、地址、电话、传真和邮编等。

第一节 单次给药的毒性试验

单次给药的毒性试验 (single dose toxicity studies)，就是急性毒性试验 (acute toxicity studies)，是观察动物在 24h 内给药 1 次或 2 次 (间隔 6~8h)，接受过量的受试药物所产生的急性毒性反

应，包括定性反应和定量反应。

● 定性反应 (qualitative reaction)，就是观察给药后动物有哪些中毒表现，出现和消失的时间过程，可能涉及哪些组织和器官，可能的靶器官是什么，分析中毒死亡原因等。

● 定量反应 (quantitative reaction)，主要是以死亡为评价的终点，测定药物引起动物死亡的剂量，包括致死量、近似致死量和半数致死量。常以小动物的半数致死量、大动物的近似致死量作为定量指标。半数致死量 (lethal dose 50, LD₅₀) 曾视为急性毒性试验不可缺少的部分，甚至曾被错误地理解为急性毒性试验的同义语。社会的进步使得人们要善待有生命的动物，要以尽可能少的动物进行实验而尽可能多地获得急性毒性信息。

单次给药的毒性试验是临床前安全性评价的第一步，与其他毒性试验相比，具有简单易行、经济实用等特点，因此常用它作为手段，尽可能多地了解一些受试物的毒理学特点及可能的靶器官，为早期判断药物有无研究开发价值提供其毒性强度的信息，同时也为进一步设计的毒性试验提供参考（如多次重复给药毒性试验的剂量）。所获得的结果也为预测人体过量时可能出现的急性毒性反应，以及为Ⅰ期临床的剂量设计提供参考信息。

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

单次给药毒性试验在药物非临床安全性评价中有着独到的作用，具有以下几方面的意义。

1. 可以了解药物急性毒性的强弱

世界卫生组织 (WHO) 1977 年发布了“化学物质的急性毒性分级标准”。其中 LC₅₀ 是吸入毒性半数致死浓度 (medium lethal concentration)。可参见表 5-1。

国家标准 GB 5044—85 是我国对职业性化学毒物危害程度的分级 (表 5-2)，指标不仅包括了 LD₅₀ 或 LC₅₀，而且还有急性中毒发病状况、慢性中毒患病状况、慢性中毒后果、致癌性及最高容许浓度等 5 项指标为基础，来作为定级标准。

通过急性毒性试验可以了解受试药物急性毒性的强弱。

表 5-1 WHO: 化学物质的急性毒性分级标准

毒性分级	大鼠、小鼠灌胃 LD ₅₀ /mg · kg ⁻¹	大鼠、小鼠吸入 LC ₅₀ ^① /ppm	兔经皮 LD ₅₀ /mg · kg ⁻¹	人口服可能的致死量/g
极毒	<1	<10	<5	0.06
剧毒	1~50	10~100	5~44	4
中等毒	51~500	101~1000	45~350	30
低毒	501~5000	1001~10000	351~2180	250
实际无毒	>5000	>10000	>2180	>1200

① 吸入毒性 LC₅₀ 指中毒栏中的浓度，一次中毒 2~4 h，观察 24 天。

表 5-2 我国对职业性化学毒物危害程度的分级 (GB 5044—85)

指 标	分 级			
	I (极度危害)	II (高度危害)	III (中度危害)	IV (轻度危害)
急性毒性	吸入 LC ₅₀ /mg · m ⁻³ <200	200~2000	2000~20000	>20000
	经皮 LD ₅₀ /mg · kg ⁻¹ <100	100~500	500~2500	>2500
	经口 LD ₅₀ /mg · kg ⁻¹ <25	25~500	500~5000	>5000
急性中毒发病状况		生产中易发生中毒，后果严重	生产中可发生中毒，预后良好	偶可发生中毒 迄今未见急性中毒，但有急性影响
慢性中毒患病状况		患病率高 (>5%)	患病率较高 (<5%) 或症状发生率高 (>20%)	偶有中毒病例发生或症状发生率较高 (>10%) 无慢性中毒而有慢性影响
慢性中毒后果		脱离接触后，继续进展或不能治愈	脱离接触后，可基本治愈	脱离接触后，可恢复，不致严重后果 脱离接触后，自行恢复，无不良后果
致癌性		人体致癌物	可疑人体致癌物	实验动物致癌物 无致癌性
最高容许浓度/mg · m ⁻³		<0.1	0.1~1.0	1.0~10 >10

注：急性毒性以大鼠为实验动物。

2. 可计算药物相对毒性参数

一般来说，药物的 LD₅₀ 越小则毒性越强，管理就越严；药物

有效量等参数与其的比较，计算相对毒性参数，可能更具实际意义。相对毒性（relative toxicity）是指产生毒性所需的剂量与产生疗效所需剂量之间的比值，比值越大，安全范围就越大。一般以治疗指数和安全系数来表示，这是药物评价初期常用的指标。

- 治疗指数（therapeutic index, TI）是指半数致死量（LD₅₀）与半数有效量（ED₅₀）之间的比值。即：TI=LD₅₀/ED₅₀。
- 安全系数（safety factor, SF）是指基本无害剂量（LD₅）与基本有效剂量（ED₉₅）之间的比值（也有采用 LD₁ 与 ED₉₉ 之间的比值，即 CSF 来表示的）。即：SF=LD₅/ED₉₅。

相对毒性参数越大，则产生毒性所需的剂量与产生疗效所需剂量的比值越大，当然安全范围就越大。

- 安全范围（safety margin, SM）= (LD₁/ED₉₉ - 1) × 100%
- 确实安全系数（certain safety factor, CSF）是指肯定无害量 LD₁ 与肯定有效量 ED₉₉ 之比值，即：CSF=LD₁/ED₉₉。

尽管上述相对毒性参数能表达药物安全与否，但仍可能为“不满意的安全界量系数”（unsatisfactory index of safety margin），这是因为具有同一 LD₅₀ 或 ED₅₀ 的量-效曲线，其斜率可能相差很大，有时一个药的基本有效量（ED₉₅）或肯定有效量（ED₉₉）可能尚在其致死量的范围内，这样就不能保证其安全性。

目前主要用治疗指数来衡量安全性。有人认为治疗指数大于 5 者，便可考虑做进一步的临床前实验研究。但应注意对具体药物作具体分析。人与动物之间的种属差异不能忘掉。

3. 为临床 ADR 监测提供参考依据

获取尽可能多的毒性反应信息，为临幊上提供尽早识别和处理人体的药品不良反应（ADR）提供参考。当然，应考虑在质反应与量反应方面的种属差异。

4. 为反复给药毒性试验及特殊毒性试验选择剂量提供依据

长期毒性剂量设计有多种方法，其中有 2 种就是根据急性毒性试验的结果来设计的，一种叫 LD₅₀ 法，另一种叫最大耐受剂量

(maximum tolerated dose, MTD) 法。蓄积性毒性剂量设计就是用 0.1LD_{50} 剂量, 然后按等比级数 1.5 倍逐渐递增进行的; 生殖毒性试验高剂量的选择原则也就是母鼠的 MTD (可以产生轻度毒性反应)。

5. 其他方面

急性毒性试验可用来观察合并用药或配伍用药时药物相互作用, 通过比较药物单独服用及联合服用的 LD_{50} 值, 判别药物相互作用的性质。也可用于系列化合物的合格率分析等。

总之, 单次给药的毒性试验在安全性评价研究中具有首要的关键作用。

国家药品监督管理部门制定的《化学药品单次给药的毒性研究指导原则》(试行) 为急性毒性试验提供了技术依据。

二、单次给药的毒性试验的实验方法有哪些

由于受试药物的化学结构、活性成分的含量各异, 毒性反应的强弱也不同, 实验者可根据受试药物的特点, 选择以下的一种方法或国内外公认的实验方法进行试验。

1. 啮齿类动物 (大鼠或小鼠等) 试验

(1) 半数致死剂量 (lethal dose 50, LD_{50}) 法

(2) 最大耐受剂量 (maximum tolerated dose, MTD) 法

最大耐受剂量是指单次给药引起动物出现明显的中毒反应而未发生死亡的剂量。一般使用 10~20 只动物, 连续观察 7~14 天。

(3) 最大给药剂量法

对于某些低毒的受试药物可采取最大给药剂量法。在合理的给药浓度及合理的给药容量的条件下, 以允许的最大剂量单次给药 (一般不超过 5g/kg 体重) 给予实验动物, 观察动物出现的反应。一般使用 10~20 只动物, 连续观察 7~14 天。

(4) 固定剂量法 (fixed-dose procedure)

2. 非啮齿类动物 (犬或猴等) 试验

近似致死剂量法 (approximate lethal dose, ALD)

《化学药品单次给药的毒性研究指导原则》(试行) 附录 1 收载

了“固定剂量法”，附录2收载了“近似致死剂量法”。

三、单次给药毒性试验中 LD₅₀ 计算方法有哪些

急性毒性 LD₅₀ 常用统计方法如下：

1. 白仑法 (Behren's method) (累计法)
2. 密勒和滕特尔二氏法 (Miller and Taninter's method), 也叫目测法、概率法 (对数概率单位绘图法, 1944 年)
3. 寇氏法 (Karber's method), 也叫克贝尔法
4. 点斜法 (孙瑞元改良寇氏法), 也叫综合计算法
5. 改良寇氏法 (顾汉颐改进寇氏法)
6. 维尔法 (Weil's method), 也叫概率单位法
7. Bliss 法 (Bliss's method)
8. Bliss-Finney 法 (改进 Bliss 法), 也叫概率单位加权回归法
9. 序贯法 (Dixon and Mood's method), 又名上、下法或阶梯法

10. 李其飞尔德和维尔可松法 (Litchfield and Wilcoxon's method), 即图解法 (1947 年)

11. 何尔恩法 (Horn's method), 改良维尔法即简化概率单位法

12. 简单回归法
13. 加权近似法
14. 移动平均法

其中比较常用的方法有改良寇氏法、何尔恩法、点斜法和 Bliss-Finney 法, 后两种方法较准确, 但最后一种方法需用计算机 (有专门计算 LD₅₀ 软件, 在总结报告中应交代程序名称)。其实, 测定 LD₅₀ 准确与否关键 是选择动物、药物称量配制及给药熟练程度。

四、单次给药毒性试验中要注意什么

《化学药品单次给药的毒性研究指导原则》(试行) 注意事项有两点。

- 创新药物应提供两种动物的急性毒性试验资料, 一种为啮齿

类动物；另一种为非啮齿类动物。

- 对于溶于水的创新药物，啮齿类动物应提供两种给药途径的毒性试验资料，一种为静脉注射途径，另一种为拟用临床途径；若临床用静脉注射途径时，可只做静脉注射的急性毒性试验。

有许多因素影响单次给药毒性试验的结果，如动物的品系、性别、年龄、体重、分组方法、遗传因素、居住条件、环境温度、湿度、药物注射速度、浓度、溶剂性质、给药容量和时间等，都应引起重视。例如说，动物品系要写清楚，原则上雌雄各半，若发现有明显性别差异时，则应分别测定不同性别动物的 LD₅₀ 值；分组应随机；药物浓度、给药容量、给药途径应交代清楚；注意空白对照等。

第二节 重复给药的毒性试验

重复给药的毒性试验 (repeat dose toxicity studies)，即长期毒性试验 (long toxicity studies)，是观察动物重复给予受试药物后，对机体产生的毒性反应及其严重程度、主要的毒性靶器官及其损害的可逆程度，提供无毒反应剂量。一般是指连续给药 14 天以上。过去将“长期毒性试验”分别称为“亚急性毒性试验”、“亚慢性毒性试验”、“慢性毒性试验”和“终生毒性试验”。现各国都改称“重复给药的毒性试验”或“长期毒性试验”。

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

在安全性评价中长期毒性试验处于中间攻坚阶段，发挥着重要的作用。通过长期毒性试验，可以观察连续反复给药时实验动物出现的毒性反应、剂量毒性效应的关系、主要靶器官是什么、毒性反应的性质和程度、毒性反应是否可逆等；还可以观察在连续反复给药时，动物的耐受量，找出无毒反应剂量，毒性反应剂量及安全范围；还可以了解毒性产生时间、达峰时间、持续时间及可能反复产生毒性反应的时间、有否迟发性毒性反应、有否蓄积毒性或耐受性等。

长期毒性试验是药物非临床安全性评价的主要项目，是能否过渡到临床研究阶段的重要依据，也为临床安全用药的剂量设计提供参考依据，同时也为临床毒副反应的监护及生理生化指标监测提供依据。

二、重复给药的毒性试验中对实验动物有什么要求

《化学药品重复给药的毒性研究指导原则》（试行）对实验动物的要求如下。

一般选用两种动物，一种为啮齿类动物；另一种为非啮齿类动物。常用 SD 或 Wistar^① 大鼠和 Beagle^② 狗或猴。选用其他动物，应说明理由。

② 动物的年龄可根据试验期限的长短而定。大鼠一般 6~9 周龄。Beagle 狗一般 6~12 月龄。试验开始时体重差异不应超过或者低于该次试验动物平均体重的 20%。

③ 实验前动物至少驯养观察 2 周。观察记录动物的行为活动、饮食、体重、精神状况、心电图、有关血液学及血液生化学等功能指标。选择正常、健康、雌性无孕动物作为受试动物。

④ 所用饲料应符合动物的营养标准。若用自己配制的饲料，应提供配方及营养成分含量的检测报告；若是购买的饲料，应注明生产单位。

⑤ 应写明动物饲养室内环境因素的控制情况。

三、对重复给药的毒性研究实验方法有什么要求

对长期毒性试验的实验方法要求如下。

1. 实验分组

一般设 3 个剂量组和 1 个正常对照组。必要时尚需设溶剂对照组等。低剂量组原则上应高于同种动物药效有效剂量，在此剂量

① Wistar 大鼠为美国 Wistar 研究所 1907 年培育成；SD 大鼠为 1925 年美国 Sprague dawley 农场用 Wistar 大鼠培育而成。

② Beagle 犬为小猎兔犬，原产英国，是猎兔用的一种短腿小猎狗；1880 年引入美国，开始大量繁殖。已成为实验研究型别中标准的实验动物。

下，动物不出现毒性反应；高剂量组原则上应使动物产生明显的或严重的毒性反应，甚至引起少数（<20%）动物死亡；为观察毒性反应的剂量关系，在高、低剂量组之间应再设1个中剂量组。

2. 实验动物数

每组动物的数量应根据给药周期的长短决定，大鼠一般为雌、雄各10~30只；Beagle狗或者猴，一般雌、雄各3~4只。

3. 实验途径

原则上应与拟临床用药途径相同。若用其他途径应说明理由。

口服给药一般采用灌胃给予受试药物。如采用将受试药物混入饲料中服用，应提供受试药物与饲料混合的均匀性、受试物的稳定性、有关受试物质量检查及说明动物摄入规定受试药物剂量方面的资料，以确保获得准确可靠的试验结果。

临床用药途径为静脉注射时，由于给药周期长，大鼠静注有困难时，可用其他适宜的途径代替。

原则上应每天给药。试验周期长（3个月或以上）的试验，也可采取每周给药6天。每天给药时间应相同。应根据体重增长情况适时调整给药量。

四、对重复给药毒性试验的期限如何规定

确定重复给药毒性试验的期限，原则上应根据临床拟用的疗程而定。一般药物的给药期限，可参考表5-3。

表5-3 一般药物重复给药的毒性试验期限

临床疗程	毒 性 试 验 期 限	
	啮齿类动物	非啮齿类动物
<5天	2周	2周
<2周	1月	1月
2~4周	3月	3月
1~3月	6月	6月
>3月	6月	9月

ICH药品注册的国际技术要求安全性部分S4“动物慢性毒性试验的周期（啮齿类和非啮齿类）”确定了以下的指导原则：

- ① 喙齿类动物：周期为 6 个月的试验研究；
- ② 非啮齿类动物：周期为 9 个月的试验研究。

五、重复给药的毒性试验的注意事项有哪些

重复给药的毒性试验的注意事项有两点。

① 对于创新药物，可根据不同阶段临床安全性试验期限的要求，分阶段提供动物毒性试验资料。一般原则是，提供的毒性试验期限应满足所申请进行临床研究的安全性评价。具体要求可参考人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）颁布的关于“实施新药临床研究所需非临床安全性试验的时间安排”（M3）的要求。

② 对于某些项目的试验，如一般药理（安全性药理）试验中的心血管系统等指标的观察、注射剂给药的局部刺激性的观察以及免疫毒理等方面指标的观察，可结合在重复给药的试验中同时观察，并提供符合要求的试验结果。总的原则是，尽量减少动物的使用，在所进行的实验中，尽量获取更多的和所需要的信息。

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

长期毒性试验成功与否的关键是剂量设计。剂量设计科学、合理、准确，就等于该试验成功了一半；反之，必然不符合要求，就得重做，损失不小。剂量设计的具体要求就是要符合有关非临床安全性评价研究的技术要求，就是低剂量应高于预计每天人用量或整体动物最佳有效剂量且动物不出现毒性反应，即为安全剂量；中剂量应使动物产生轻微的或中等程度的毒性反应；高剂量应使动物产生明显或严重的毒性反应，或个别（或少数大鼠）动物死亡。这就是评价一个长期毒性试验剂量设计合理与否的主要依据。当然个别具体药物会因某种原因而不一定完全符合上述要求。例如，低毒性受试药物。

要选准剂量绝非容易，尤其是当被试药物在体内滞留，或毒性反应发展缓慢或持续较长时更难选准。在选择剂量时，不仅要参考急性毒性试验的结果，有条件时应参照药动学结果，参照国外同类药物的毒性资料，还要参考拟推荐临床试用剂量，综合起来最后又

通过预试，则才能较有把握选准剂量。

剂量设计的方法，常见的有以下几种。

1. 半数致死量法 (LD₅₀ 法)

根据药物急性毒性的 LD₅₀ 值决定 3 个剂量。一般大鼠 3 个月长期毒性试验中高、中、低 3 个剂量可分别采用 1/10、1/50 和 1/100 左右的 LD₅₀；狗可用大鼠试验用的一半左右的剂量。此法较粗略，差异较大，一般只作预试的参考。当急性毒性和长期毒性试验用的是同一种动物，则参考价值可大些；反之 LD₅₀ 是小鼠的结果，则对大鼠和狗来说，因种属差异而造成的误差和风险将更大。一般小鼠的 LD₅₀ 值比大鼠和狗的要大，但也有例外，如钙离子拮抗剂和某些中药等就出现小鼠 LD₅₀ 值比大鼠小。

2. 药代动力学法 (MBS^① 法)

根据药代动力学结果，参照最大有效安全浓度 (MCD)，如大鼠 3 个月长期毒性试验时，低、中、高 3 个剂量可分别采用对大鼠的 1.0MCD、3.3~6.6MCD 和 10~20MCD，狗一般可采用大鼠一半左右剂量。半衰期 $t_{1/2}$ 可考虑给药间隔时间的长短。

此法有参考价值，但也要注意动物的异同性，尤其是用小鼠的药代动力学结果时更应慎重。此外，有不少药代动力学和长期毒性的试验是同期进行的，甚至是事后补做的，实际上国内应用不多。

3. 最大耐受量法 (MTD 法)

用大鼠急性毒性的最大无症状剂量，即一个最大耐受量 (1MTD)、1/3MTD 和 1/10MTD 分别为大鼠长期毒性的 3 个剂量，对狗和猴可考虑用大鼠剂量的一半左右，或测出单次给药狗或猴的 MTD，余下同大鼠，此法对大部分动物有参考价值，但少数蓄积性大的则不适合。

4. 拟用临床剂量法

根据同类型药物或国外资料或拟推荐临床剂量 (clinical dose)，

^① MBS 为 metabolic body size，即代谢机体比例。在这里，是利用 MBS 进行推算。

一般3个月长期毒性试验时，大鼠可采用50~100倍、25~50倍、10~20倍临床剂量，狗可分别采用30~50倍、15~25倍、5~10倍，猴也可用略低于狗的剂量进行，此法参考价值较大，也较常用。

5. 等效剂量法

根据人和动物的等效剂量比值，再按一定倍数扩大。可参见表5-4。

表 5-4 动物等效剂量折算

项 目	人	犬	猴	兔	豚鼠	大鼠	小鼠
成年时体重/kg	70	12	4	1.5	0.4	0.2	0.02
换算常数(<i>k</i>)	12.3	11.6	11.8	12	10.5	10.5	10
每千克用药量折算/mg·kg ⁻¹	1	1.5	2.2	3.1	4.3	5.4	11.0
体表面积折算等效剂量比	1	0.32	0.16	0.07	0.031	0.018	0.0026

此法参考价值较大，尤其是对抗肿瘤药、镇痛药和外用药等更有意义。

上述各种方法是在一定条件下对某些化合物的毒性研究中总结的经验，有参考价值，尤其是后3种方法。但必须认识到化合物千差万别，应当进行个案研究，进行预试，具体分析，这才是摸准剂量的关键。

关于低毒性受试药物的剂量设计问题，必须针对低毒性受试药物一般的特点进行考虑。其特点，一是动物药效剂量和临床剂量都比较高，按通常的毒性试验剂量设计的要求，在实际试验中一般比较困难；二是急性毒性试验中，未观察到动物的毒性反应，因此，此类受试药物重复给药的毒性试验剂量，可考虑按动物药效剂量或临床拟用剂量的科学、合理的倍数进行设计，根据试验结果及此类受试药物的背景资料，对其安全性的范围做出评价。

第三节 特殊毒性试验

特殊毒性评价研究可包括致突变、致癌、致畸胎（三致）试

验，致敏试验及药物依赖性试验等内容。

特殊毒性研究，首先是着眼于哪些可能对遗传物质造成损伤，从而不仅涉及一代人的健康问题，而且损伤可能波及到子孙后代，并不单是研究外源性物质对机体的一般损伤机制；其次，特殊毒性本身与遗传物质有关，从而可能与肿瘤、衰老及畸胎的发生等有关，足见其研究的意义。当然，特殊毒性与一般毒性存在着紧密的联系且互为补充。例如，在一般毒性试验中发现有抑制细胞分裂的作用，则就为特殊毒性试验发出了值得注意的信号。又如，一般毒性的一些基本参数，像 LD₅₀、MTD 和蓄积毒性等，也正是特殊毒性试验中不可缺少的参数。反过来，特殊毒性的研究结果又进一步丰富了整个非临床安全性评价研究的内容。

在 20 世纪里，随着药物学的发展，毒理学也得到长足的进步。化学物质对遗传机制产生损伤引起突变作用，只是在阐明了 DNA 的一级结构、DNA 的二级结构、DNA 的三级结构、DNA 复制、基因密码、蛋白合成机制及 DNA 修复过程等机理后，才得以有了可靠的理论与技术的基础，建立了不少检测突变物的方法。特别是 Ames 首创的细菌诱变试验①的问世，使得可能对大量化学物质进行诱变性检测，这些结果表明，大量的致癌物是诱变物，或者说许多诱变物就是致癌剂，突变与癌变之间有高度相关性，进一步地扩大试验，一般认为相关为 70%~80% 之间。这说明人类生活和工作环境中确实存在着对遗传机制有影响的诱变物，研究也表明某些药物本身就是诱变剂或致癌剂，如某些抗肿瘤药、抗生素、抗癫痫药、抗精神病药、解热镇痛药和抗寄生虫病药等。现代医学疾病中，肿瘤发生率与死亡率有逐年增高的趋势，这无疑与每年大量使用化学物质（如试剂、农药、药品、消毒剂、杀虫剂等）有一定的关系。

“反应停”惨案的发生使各有关部门和研究人员更加认识到

① Ames 试验是由美国微生物遗传学家 B. N. Ames 及其同事在 1975 年设计的试验。详见本章本节二。

对药物进行特殊毒性评价研究的重要性与紧迫性。在客观条件下，技术方法的迅速发展也使得特殊毒性评价成为可能，并付诸实现，各国相继规定了新药毒理学评价中某些特殊毒性试验项目为必须项目。例如，美国 FDA 在 1962 年制定药物致畸胎试验的特别条例，WHO1971 年的第 482 号技术报告，原欧洲经济共同体（EEC）及经济合作与开发组织（OECD）的一些规定，我国 1985 年的新药审批办法等。

科学的实践，再次证实特殊毒性试验同样存在着种属差异性，不仅有定性差异，而且也有定量不同。从定性差异的例子看，如反应停（thalidomide）对一些饲养家兔和 7 种灵长类动物有致畸作用，但至少对 10 种品系大鼠、15 种品系小鼠、11 种饲养家兔、2 种家狗、3 种田鼠和 8 种灵长类动物没有致畸作用。可的松对兔子和小鼠有强力致畸作用，但对大鼠无致畸作用。硫唑嘌呤对大鼠无致畸作用，但对兔子是一个强致畸剂。氯磺丁脲引起大鼠、小鼠眼畸形，但对兔子却引起脸和内脏畸形等。定量差异表现在致畸剂量在人与动物间、动物与动物之间也有明显差异，例如反应停最低致畸剂量在人为 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，而兔为 $2.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，动物与人比值为 $5 \sim 25$ 。所以对动物试验的结果外推到人必须慎重，尤其是致癌性，影响因素较多也很复杂。因此，确认某一药物的致癌性，一般说是不太容易的。

一、新药特殊毒性试验程序是怎样的

以化学药品为例，注册分类 1~5 的品种为新药，而且按“申报资料项目表”第 23、24、25 项要求，重点为注册分类的 1 类新药；说明 8 强调了以下新药应当报送致癌试验资料：

- ① 新药或其代谢产物的结构与已知致癌物质的结构相似的；
- ② 在长期毒性试验中发现有细胞毒作用或者对某些脏器、组织细胞生长有异常促进作用的；
- ③ 致突变试验结果为阳性的。

新药特殊毒性试验工作的实践，国内专家科学地将新药的特殊毒性试验程序划分为 3 个阶段，见表 5-5。

表 5-5 新药特殊毒性试验程序

阶段	致突变性						致癌性	生殖毒性	
I	微生物回复突变试验		哺乳动物培养细胞染色体畸变试验			啮齿动物微核试验		啮齿动物致畸胎试验	
II	哺乳动物培养细胞基因突变试验	果蝇伴性隐性致死试验	啮齿动物显性致死试验	精原细胞染色体畸变试验	细胞程序外DNA合成试验	SOS显色试验	哺乳动物细胞恶性转化试验	一般生殖毒性试验	围产期毒性试验
III							动物诱癌试验		

第Ⅰ阶段所列试验项目，属注册分类1的新药，即未在国内外上市销售的药品，实质为首创的原料药及其制剂，是必须要做的；注册分类2、3、4的新药，除非能提出详尽适用的文献综述，否则也需进行实验研究。当第Ⅰ阶段试验完成，实验结果为肯定的阴性时，则可不必进入第Ⅱ阶段的试验。如果第Ⅰ阶段试验获得阳性结果或可疑时，或第Ⅰ阶段所列试验项目不适合于某些新药时，方可考虑进入第Ⅱ阶段试验。这里需强调指出的是，受试药物是否进入第Ⅱ阶段试验，要由新药研究与开发的决策者根据多种因素权衡利弊后做出选择。最主要因素是要符合《药品注册管理办法》的要求，特别是新药自身的社会效益与经济效益。对于那些在治疗作用上与原有同类型药物相比不具特色的新药，当然要从严考虑；而对于那些独具特色、开发前景好或对某些疑难疾病尚缺乏有效方法的新药，则又另当别论。

第Ⅱ阶段试验项目较多，因此对进入第Ⅱ阶段的新药应注意主动性与针对性。

- 针对性是指试验项目的选择应根据第Ⅰ阶段试验结果及其出现阳性变化的情况。
- 主动性是要求研究人员在广博与坚实的理论与实践的基础上，不拘泥于上述所列出的试验项目，在某些情况下，超出第Ⅱ阶

段的内容进行深入的研究也是可取的。

在第Ⅱ阶段，应根据主客观条件而认真能动地处理好试验研究。

第Ⅲ阶段主要为动物诱癌试验。《药品注册管理办法》规定化学药品第25项“致癌试验资料及文献资料”仅注册分类1、3、4类新药按前述的说明8进行申报。如果经过第Ⅰ、第Ⅱ阶段的研究已有较多证据怀疑其存在致癌性，那么该种新药的前景很可能到此为止而终止研究。但对抗肿瘤新药的考虑又有所不同，众所周知，恶性肿瘤仍是严重威胁人类生命而治疗效果甚差的主要疾患，只要有一线希望与可能性，人们都力争一试；而且就当今用于抗肿瘤的药物的大多数，都对人有致癌性。因此，对确有疗效的某些抗肿瘤新药，其开发前景又较为明确者，理应考虑进行致癌性研究，以便对该种新药对人是否具有致癌性做出较为科学和可靠的预测，并为临床用药的选择、剂量及用药方式的设计和可能给人体带来的影响与对策，提供评估的实验依据。

国外对新药（化学品）的遗传毒性试验策略也提出一些设想与程序，例如荷兰试验策略（参见图5-1）。但都并非专指药品而言，而且简单的程序模式很难回答新药安全性研究中可能遇到的各种复杂情况，应根据具体情况仔细思考与对待。

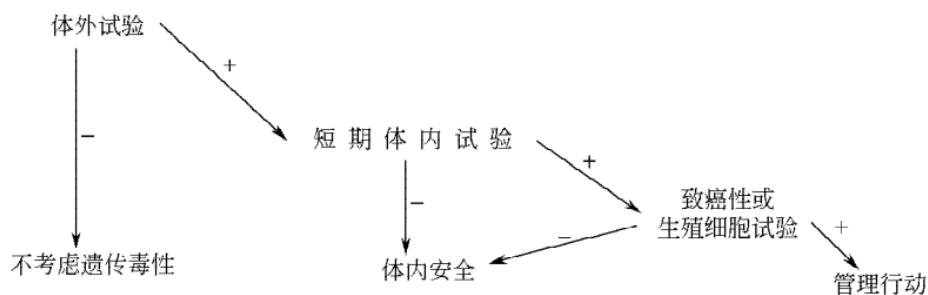


图 5-1 荷兰试验策略摘要

(Kramers, et al. 1991; 转引自《新药临床前安全性评价与实践》)

二、什么是 Ames 试验

Ames 是美国微生物遗传学家，他与他的同事在 1975 年设计

了这个试验。这是一种以突变型微生物作为回复突变的诱突变试验，是目前公认的检测潜在致癌化学物质的基本的短期筛选试验。

这个试验以微生物学家 H. V. Malling 的观察为基础。他观察到当与啮齿动物肝微粒体一起孵育时，二甲基亚硝胺 (dimethylnitrosamine, 一种已知的致突变物) 对两种敏感的鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella typhimurium*) 有致突变作用 (诱发回复突变)，故该试验也叫沙门菌-微粒体试验，细菌回复突变试验。

该试验的基本原理和方法是：以鼠伤寒沙门菌株作为指示微生物，经过人工诱变 (正向突变)，由野生型成为营养缺陷型的突变型菌株，此菌株为组氨酸缺陷型。由于它失去了合成组氨酸的能力，故不能在缺乏组氨酸的培养基上生长，如被测试物具有诱突变作用时，可使该菌株产生回复突变，由组氨酸缺陷型变为能够合成组氨酸的野生型，在缺乏组氨酸的培养基中也能够生长。

在 Ames 试验中，大多数有致突变作用的化学物质呈阳性反应，但并非所有 Ames 试验阳性的物质都肯定是致突变物。本试验也可出现假阳性。本试验简便迅速，肝微粒体作为药物代谢系统使母体药物及其代谢产物都受到测试，以弥补体外试验之不足。尽管如此，本试验也不能完全代替动物试验。

ICH 药品注册的国际技术要求安全性部分 S2B “遗传毒性：药物遗传毒性试验标准组合”指出：“用细菌回复突变试验评价遗传毒性是合适的，该试验能检出相关的遗传学改变和大部分啮齿类动物遗传毒性致癌剂。”但是，“药物注册要求对化合物潜在遗传毒性进行综合评价，因为没有一个单一试验能检测所有的遗传毒性化合物，因此，常用的方法是进行一组遗传毒性体外和体内试验，这些试验相互补充而不是代表不同的等级水平。”

三、ICH 推荐的遗传毒性试验标准组合是什么

ICH 药品注册的国际技术要求安全性部分 S2B 推荐的药物遗传毒性试验标准组合是：①一项细菌基因突变试验；②一项哺乳动物细胞染色体损伤细胞遗传学评价或小鼠淋巴瘤 tk 检测体外

试验①；③一项啮齿类动物造血细胞染色体损伤试验。

前两项为体外试验，即点突变反应的细菌试验与哺乳动物细胞试验，后一项是在活体内测定的细胞遗传学试验。这些实验可用于遗传筛选试验，也可用于安全性证明，但后者必须符合 GLP 要求。

四、三段生殖毒性试验包括哪些

三段生殖毒性试验 (three segment reproduction toxicity test) 包括了一般生殖毒性试验（Ⅰ段）、致畸敏感期毒性试验（Ⅱ段）和围产期毒性试验（Ⅲ段）。

Ⅰ段试验在交配前给药，目的是评价生殖细胞接触药物（化合物）后对受胎能力、生殖系统及子代有无不良影响。

Ⅱ段试验在器官发生期给药，目的是在揭示药物可能的胚胎毒性和致畸性。

Ⅲ段试验在围产期和哺乳期给药，目的是提供药物对胎仔出生后生长发育影响的资料。

从以上分段试验可以理解，限定在相应的动物生殖阶段给药可更好地提示药物在人体的暴露情况，更具体地确定在哪个生殖阶段存在危险。上述研究方法对大多数药物可能有用，而对于确实存在的长期低剂量暴露这种情况，采用一代或二代的生殖试验研究方法，可能更好地表现其毒性。

ICH 药品注册的国际技术要求安全性部分 S5A 将（生命周期）这一完整过程分成以下几个阶段，以便于进行实验设计。

A. 从交配前到受孕（成年雄性和雌性生殖功能、配子的发育和成熟、交配行为、受精）。

B. 从受孕到着床（成年雌性生殖功能、着床前发育、着床）。

C. 从着床到硬腭闭合（成年雌性生殖功能、胚胎发育、主要器官形成）。

① 小鼠淋巴瘤 tk 检测体外试验，又称小鼠淋巴瘤试验。tk 系指基因位点（胸腺嘧啶核苷激酶位点）。该试验是一体外试验法，将小鼠淋巴瘤细胞置于悬浮培养基中培养。这些细胞倍增时间短，无性繁殖效率高，能检测染色体和点突变。这一试验可评估细胞毒性和致突变性。

D. 从硬腭闭合到妊娠终止（成年雌性生殖功能、胎仔发育和生长、器官发育和生长）。

E. 从出生到断奶（成年雌性生殖功能、幼仔对宫外生活的适应性、断奶前发育和生长）。

F. 从断奶到性成熟（断奶后发育和生长、独立生活的适应能力、达到性成熟的情况）。

在 ICH-S5A 的指导原则中，规定了妊娠的计时方法。

总之，分段研究的目的都在于揭示药物对哺乳动物生殖功能的任何影响。各段实验之间（给药处理）不应断开，并允许对生殖过程的各阶段进行直接或间接的评价。

五、致癌试验包括哪些

致癌试验按时间长短来分，有短期致癌试验和动物长期致癌试验。

1. 短中期致癌试验

短中期致癌试验包括了哺乳动物培养细胞恶性转化试验，动物短中期致癌试验即小鼠肺肿瘤诱发短中期试验。一般是作为对长期致癌试验的补充。

2. 动物长期致癌试验

ICH 药品注册的国际技术要求安全性部分 S1A “药物致癌试验必要性的指导原则”指出：“致癌试验的目的是确认对动物的潜在致瘤性，从而评价对人体的相应危险性。任何实验室研究、动物毒性试验和人体应用的数据均可提示需要是否进行致癌试验。对于预期病人将长期服用的药物应进行啮齿类动物致癌研究。”新药特殊毒性试验程序启示人们，对某些抗肿瘤药及致突变试验阳性的药物则必须完成致癌试验。

ICH-S1B 规定了检测潜在致癌性的实验方法；ICH-S1C 规定“药物致癌试验的剂量选择”要求。

六、药物依赖性试验有哪些

药物依赖性（drug dependence）试验分为身体依赖性试验与精神依赖性试验两部分。

1. 身体依赖性试验 (physical dependence test)

评价新药的身体依赖性潜力 (dependence potential)，根据新药所属类别不同，需分别进行以下几方面试验。

- 镇痛药：需进行两方面试验，即自然戒断试验或替代试验，以及催促试验。

- 镇静催眠药：需进行两方面试验，即自然戒断试验或替代试验，以及诱导试验。

(1) 自然戒断试验 (natural withdrawal test)

试验原则是连续给予动物一段时间的受试药后突然停药，观察动物出现的戒断症状，与同类的代表药作对比，按照戒断症状的严重程度判断受试药的依赖性潜力。

(2) 替代试验 (substitution test)

试验原则是给予动物各类代表药（如吗啡、巴比妥或苯巴比妥）使之产生身体依赖性后，停止给予代表药，替之以受试药，观察记录动物是否发生戒断症状及其发作程度，用以判断受试药是否有类似代表药的依赖性潜力。

(3) 催促试验 (precipitation test)

试验原则是在短时期内给予动物大剂量受试药，然后注射一剂受体对抗剂，观察和记录是否出现戒断症状及其程度。此法只适用于有竞争性受体对抗剂的阿片类药物。

(4) 诱导试验 (inducing test)

试验原理是判断镇静催眠药的一项重要指标是惊厥，在自然戒断试验中，动物需进行较长时间给药才有可能在断药后出现自发性惊厥，而诱导试验可以应用各种诱发惊厥的方法如听源性发作 (audiogenic seizures)、戊四唑惊厥。在试验中只采用阈下刺激强度，它们对正常动物不引起惊厥发作，但对镇静催眠药产生身体依赖性的动物，在断药期间出现反跳性兴奋，原来的阈下刺激就可能诱发惊厥。

2. 精神依赖性试验 (psychic dependence test)

评价新药的精神依赖性潜力，可采用“自身给药” (selfadmin-

istration) 试验。这是一种操作式条件行为 (operant behavior) 试验。测定 iv 药物对动物的强化效应 (reinforcing effect)，是当前国际上通用的评价药物精神依赖性潜力的试验方法。

我国《药品注册管理办法》规定：“作用于中枢神经系统的新药，如镇痛药、抑制药、兴奋药以及人体对其化学结构具有依赖性倾向的新药，应当报送药物依赖性试验资料。”[附件 2 之四（二）说明 9]。

原国家药品监督管理局第 11 号令发布《戒毒药品管理办法》，对“戒毒药品”定义为“系指控制并消除滥用阿片类药物成瘾者的急剧戒断症状与体征的戒毒治疗药品，和能减轻消除稽延性症状的戒毒治疗辅助药品。”近些年来，戒毒药的研究也日趋活跃，无论是阿片受体系统的研究，还是非阿片受体系统的研究，都应按《药品注册管理办法》执行。

七、在皮肤给药毒性试验中要注意些什么

皮肤用药不仅有急性毒性试验、长期毒性试验，而且有皮肤刺激试验、皮肤吸收试验、皮肤光敏试验、蓄积毒性试验等特殊毒性试验。在皮肤给药毒性试验中要注意以下几个问题。

① 要设立赋形剂对照组。有一个外用防晒剂产生过敏反应，后经深入研究是其中一个赋形剂本身有问题，换掉以后，过敏反应也没有了。类似的刺激性试验等也有这种情况，所以一方面不能忽略赋形剂对照，另一方面更要重视赋形剂的选择，其各种指标、规格等均应符合药用规格，方能使用。

② 若用于各种受损皮肤时，急性毒性、长期毒性等毒性试验也宜以模拟破损皮肤进行。破损皮肤常用的方法有用砂纸摩擦和小刀片划井字形，皮肤产生渗血为止，其标准要尽量统一，即破损程度要基本一致。

③ 高剂量的设计应符合制剂工艺的要求，宜以剂型允许配制浓度和允许给药容量为宜。将外用药厚厚地涂在皮肤上，以此增加剂量是不妥的。

④ 动物脱毛后，应在 24 h 后检查脱毛区，确认皮肤无损伤后

方可使用。可选用硫化钡等化学脱毛剂，以滑石粉为辅料制成（2：8）的水糊剂。

⑤许多化学物可引起光敏反应，对已知光敏剂结构相似者，应进行光敏试验。

⑥皮肤吸收试验主要是为了判断药物从局部吸收的程度，考虑是否进行全身性用药的各项试验。

《药品注册管理办法》附件2之二（三）21项申报资料项目为“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）刺激性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验研究和文献资料”。

随着现代药剂学的发展，经皮给药系统（transdermal drug delivery systems 或 transdermal therapeutic systems，简称 TDD 或 TTS）的贴剂也日益增多。贴剂与软膏剂、硬膏剂等外用制剂虽然都经皮肤给药，但 TDD 系统界定在发生全身作用的制剂。这都需要按《药品注册管理办法》的要求进行皮肤给药毒性试验。一般来讲，TDD 系统的临床前研究包括以下三部分。

- 药动学研究：单剂量，多剂量，生物利用度；
- 药效学研究：动物药效学；
- 安全性研究：刺激性，过敏性，急性毒性等。

八、什么是免疫原性试验

免疫原性（immunogenicity）是指物质能够刺激机体产生体液免疫或细胞免疫的性质，即具有免疫原的性状。免疫原性是抗原必备的条件之一，是抗原用于传染病和变态反应性疾病治疗的依据。免疫原性试验就是有关这方面的动物试验。

很多拟用于人的生物技术药物对动物有免疫原性。因此这类产品进行重复给药毒性试验时，为了有助于试验结果的解释，应检测抗体，应鉴别抗体反应的特征（如滴度、出现抗体的动物数、中和或非中和抗体）。抗体出现应与所有药理和/或毒理变化联系起来。尤其在解释数据时应考虑抗体形成对药代/药效参数、影响范围和/或不良反应的严重程度、补体活化或出现新的毒性作用等影响，也

应注意评价与免疫复合物形成和沉积有关的病理变化。

除非大部分动物免疫反应中和了生物药物的药理和/或毒理作用，否则检出抗体不能作为早期终止临床前安全试验或改变试验设定的观察时间的惟一标准。在大多数情况下，生物药物的免疫反应是可变的，正如在人类中所观察到的一样。如对安全试验数据的解释不受这些问题的干扰，可认为抗体反应并无特殊意义。

在动物中诱导了抗体形成并不能预示在人体可能形成抗体。人体可能产生抗人源蛋白的血清抗体，但往往出现抗体后仍存在治疗作用。人体很少发生对重组蛋白的严重过敏反应。关于这一点，一般对蛋白产品呈阳性的豚鼠过敏试验结果不能预报人体反应，因此，此类试验对于这类产品的常规评价几乎没有价值。

ICH 药品注册的国际技术要求安全性部分 S6 “生物技术药物的临床前安全性评价”对“免疫毒性 (immunotoxicity) 试验”的特殊考虑如下。

免疫毒理学评价的一个方面包括评价潜在免疫原性 (已如上述)。很多生物技术药物试图用来刺激或抑制免疫系统因而不仅影响体液免疫也影响细胞介导的免疫。注射部位的炎症反应可能是一种刺激反应的指示，重要的是要辨明单纯注射损伤和/或由制剂赋形剂的特定毒性作用导致的注射部位的毒性变化。此外，靶细胞表面抗原的表达可能被改变，暗示有自身免疫的可能。免疫毒理试验方案可能要求进行筛选试验，而后进行机理研究以阐明此类问题，但常规的阶梯式试验方法或一组标准试验并不被推荐用于生物技术药物的评价。

第四节 药代动力学试验与毒代动力学试验

临床前研究的内容主要包括药理学研究和毒理学研究。药理学研究又包括药效学和药代动力学研究。我国现行 GLP 将毒代动力学试验列入安全性评价研究之中，这是毫无疑义的。ICH-S3A 为“毒代动力学指导原则：毒性研究中全身暴露的评价”，ICH-S3B

为“药代动力学：重复给药的组织分布研究指导原则”。考虑药物与毒物转化及其特点，专列一节进行讨论。这是因为药代动力学需与毒性试验相结合，这将有助于解释毒理学发现和合理的试验设计。

一、动物药代动力学试验的目的是什么

临床前药代动力学研究的目的，是揭示新药在动物体内的动态变化规律，阐明药物的吸收、分布、代谢和排泄（ADME）的过程和特点，并根据数学模型提供重要的药代动力学参数，为在动物身上进行药理学和毒理学研究，以及为临床合理用药的安全性和有效性研究提供依据。

二、毒代动力学试验的目的和测定的参数是什么

毒物代谢动力学（毒代动力学）在此仅与拟开发作为人用的药品有关。毒代动力学测定通常是结合于毒性研究之中，称其为“伴随毒代动力学”。

毒代动力学的首要目的是：描述在动物上造成全身暴露和其与毒性研究剂量和时程的关系（此处“暴露”解释为：用药代动力学参数对其进行描述，这些参数反映了动物局部或全身所负载的受试物和/或其代谢产物）。次要目的是：了解毒性研究中造成的暴露与毒理学结果之间的关系，以评价这些结果与临床安全性之间的关系；为非临床毒性研究选择动物种属和给药方案提供依据；结合毒性研究结果，为进一步的非临床毒性研究设计提供资料。

要达到这些目的，可以通过在各研究过程中，选择合适的时间点进行采样测定而获得一个或多个药代动力学参数。这些测定通常包括血浆（全血或血清）中的原形化合物和/或代谢产物的浓度，并应根据每一种情况选择。血浆（全血或血清）AUC、 c_{\max} 和 c_{time} 是毒代动力学研究中评价暴露最常用的参数。对于某些药物，计算（血浆蛋白）非结合浓度以评价暴露更为合适。

c_{\max} ：最大峰浓度。

c_{time} ：特定时间服用一定剂量后的最大浓度。

t_{\max} ：给药后达到峰值或最大浓度的时间。

$AUC_{(0 \sim t)}$ ：从零时到 t 时的浓度-时间曲线下的面积。

三、毒代动力学的研究可以结合哪些毒性试验进行

毒代动力学的研究可以在毒性试验的不同领域中进行。ICH-S3A 规定了以下几个方面。

- 单剂量毒性研究
- 重复剂量毒性研究
- 遗传毒性研究
- 致癌（致瘤）研究
- 生殖毒性研究

四、如何认识重复给药的组织分布研究

一个化合物的吸收、分布、代谢和排泄的综合知识，对于药理学和毒理学研究的解释是很重要的。组织分布研究对提供化合物和/或代谢产物的分布和蓄积的资料是必要的，尤其对潜在的作用部位更显重要；这些资料可能有助于毒理学和药理学研究设计及解释这些试验结果。

由于药品的开发是一个不断在非临床与临床之间反馈的动态过程，不能形成严格的详细的毒代动力学或药代动力学程序。在非临床动力学试验程序中，组织分布研究是一个重要的组成部分。对绝大多数化合物而言，期望有足够的灵敏和特异的单次给药的组织分布研究能够提供组织分布和潜在蓄积的适当评估。因此，重复给药的组织分布研究并不是对所有的化合物一概而论的，仅是当其他来源得不到合适资料时，才进行重复给药的组织分布研究。根据单次给药的组织分布研究、毒性和毒代动力学研究资料，在某种情况下进行重复给药组织分布试验是需要的。对于显而易见的长半衰期、不完全消除或非预料的器官毒性的化合物，这一研究可能是最恰当的。重复给药的组织分布研究设计和给药时间的选择应根据个案确定。

药物临床试验篇

第六章 药物临床试验概论

药物的临床研究 (clinical study) 是指在人体进行的药物系统性研究，以证实或发现试验药物的作用、不良反应并了解其吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 等情况，目的是确定试验药物的安全有效性。药物的临床研究包括了临床试验 (clinical trial) 和生物等效性试验 (bioequivalent test)。新修订的《药品注册管理办法》第二十三条统称为药物的临床试验 (包括生物等效性试验)。

临床试验 (clinical trial) 是指任何在人体 (病人或健康志愿者) 进行药物的系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性。这是我国现行 GCP，即 2003 年 8 月 6 日国家食品药品监督管理局 (SFDA) 以第 3 号令发布的《药物临床试验质量管理规范》(GCP) 第六十八条给予的定义。

从新化学实体 (new chemical entity, NCE) 到试验药物 (investigational product)，国外称 “investigational new drug (IND)” (临床研究用新药)，其间经历了在严格控制的环境中进行的动物实验，即临床前研究 (preclinical study) 或非临床研究 (nonclinical study)。动物实验的目的在于提供重要的信息和资料以评估或准确预测哪些化合物当用于人体时是最有效和最安全的。动物毒性的充分评价和准确解释，对决定有希望的候选药物是否进行人体临床试验至关重要。

当申请人依照规定向药品监督管理部门提出药物的临床研究申请时，还必须经过技术审评，才能决定是否得到批准。具体技术审评工作由 SFDA 直属的药品审评中心承办。

为进一步缩短批准临床研究申请的时间，提高临床研究效率，药品审评中心在基本保证临床研究用药的“安全、有效和质量可控”的前提下，将部分需进一步完善的临床前研究工作要求于临床研究期间完成；同时为避免临床研究出现偏差影响对药物临床研究结果的科学评价，提高临床研究水平和效率，对有些品种的临床研究提出了一些具体的要求或建议。上述情况称之为“有条件批准进行的临床研究”。这些要求作为《药物临床研究批件》的重要内容之一（即附加要求），经国家食品药品监督管理局药品注册司批准后发给药品注册申请人。

国外如英国要取得临床试验许可证（clinical trial certificate, CTC）或者准许临床试验表（clinical trial exemption scheme, CTX），才能进行临床试验。有的国家称“CTA”（clinical trial application），我国称“临床研究申请”（clinical study application, CSA）。

本章按照《药品注册管理办法》第四章“药物的临床试验”的分节顺序进行讨论。

第一节 药物临床试验的基本要求

《药品注册管理办法》第四章第一节计有5条，这5条规定了药物临床研究的基本要求。

一、国家对药物临床试验的首要的基本要求是什么

《药品注册管理办法》第二十三条规定：“药物的临床试验（包括生物等效性试验），必须经过国家食品药品监督管理局批准；必须执行《药物临床试验质量管理规范》。”

这一条有三层意思，一是药物临床试验的内容；二是药物临床试验必须经主管部门批准后实施；三是药物临床试验必须执行GCP。

临床试验是新药上市前必须经过的关键环节。这个环节的重要性，表现在新药的人体临床试验的风险性，必须把保护人类受试者

的安全与权益置于最先考虑的重要地位，同时也必须保证试验数据及结果的科学性、准确性和可靠性；这个环节的重要性，还表现在药品管理法律法规的强制性，药品管理法律法规明确规定了药物临床试验机构必须执行《药物临床试验质量管理规范》，即 GCP 及其指导原则。

在当今世界，大多数国家都加强了药物临床研究的监督管理，特别是临床试验的 GCP 规范化管理。世界卫生组织（WHO）于 1995 年公布了 GCP 指导原则，ICH-GCP 指导原则也为参加国提供了统一的临床试验质量管理的标准。

我国自 1998 年 3 月 2 日卫生部颁布《药品临床试验管理规范》（试行）以来，经历了原国家药品监督管理局 1999 年 9 月 1 日颁发的《药品临床试验管理规范》，至 2003 年 8 月 6 日国家食品药品监督管理局发布《药物临床试验质量管理规范》，自 2003 年 9 月 1 日起施行。在这个期间，国家加大了推行 GCP 的力度。在药品管理的立法上，强化了药物临床试验单位必须执行 GCP 的规定，要求临床试验单位必须按此规范进行新药的临床试验，使试验符合道德标准和科学标准，确保临床试验结果准确可靠，结论可信无误。在强制推行 GCP、严格要求的同时，国家药品监督管理部门还加强了培训的措施，组织编写 GCP 培训教材，多次举办 GCP 培训班。特别是在对临床试验的监管上，出台了一系列的文件（如《药品临床研究的若干规定》等），采取了一系列的有效措施，使我国的新药临床试验的质量得到进一步的提高，在一定程度上保证了人们用药的安全有效。

二、国家对药品临床试验的分类的基本要求是什么

《药品注册管理办法》第二十四条规定：“申请新药注册，应当进行临床试验。

临床试验分为 I、II、III、IV 期。新药在批准上市前，应当进行 I、II、III 期临床试验。经批准后，有些情况下可仅进行 II 期和 III 期临床试验或者仅进行 III 期临床试验。”第二十五条规定：“申请已有国家标准的药品注册，一般不需要进行临床试验；需要进行临

床试验的，化学药品一般进行生物等效性试验；需要用工艺和标准控制药品质量的药品，应当进行临床试验。在补充申请中，已上市药品生产工艺等有重大变化或者中药增加新的功能主治的，应当进行临床试验。”

这些规定对三方面不同分类的药品临床试验做出了具体规定。

（一）申请新药注册的临床试验

我国药品管理法律法规对“新药”定义为“是指未曾在中国境内上市销售的药品”。

- 中药、天然药物注册分类 1~10 的品种为新药；
- 化学药品注册分类 1~5 的品种为新药；
- 生物制品治疗用生物制品除（15）已有国家药品标准的生物制品以外均为新药，其中注册分类 1~12 的制品应当按新药要求进行临床试验；注册分类 13~15 的制品仅需进行Ⅲ期临床试验。预防用生物制品除（15）已有国家药品标准的疫苗以外均为新药，其中注册分类 1~9 和 14 的疫苗按新药要求进行临床试验；注册分类 10 的疫苗，提供证明其灭活或者脱毒后的安全性和有效性未发生变化的研究资料，可免做临床试验；注册分类 11 的疫苗，一般应按新药要求进行临床试验，但由注射途径给药改为非注射途径的疫苗可免做Ⅰ期临床试验；注册分类 12（及 15）的疫苗，一般仅需进行Ⅲ期临床试验；注册 13 中改变免疫程序的疫苗，可免做Ⅰ期临床试验。

（二）申请已有国家标准的药品注册的临床试验

一般不需要进行临床试验。需要进行临床试验的，化学药品可仅进行生物等效性试验；需要用工艺和标准控制药品质量的中成药和生物制品，应当进行临床试验。

（三）药品补充申请注册的临床试验

已上市药品增加新适应证或者生产工艺等有重大变化的，需要进行临床试验。

三、临床试验分期是怎样的

《药品注册管理办法》第二十四条规定：“临床试验分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期。新药在批准上市前，应当进行Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试

验。经批准后，有些情况下可仅进行Ⅱ期和Ⅲ期临床试验，或者仅进行Ⅲ期临床试验。

Ⅰ期临床试验：初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学，为制定给药方案提供依据。

Ⅱ期临床试验：治疗作用初步评价阶段。其目的是初步评价药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性，也包括为Ⅲ期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。此阶段的研究设计可以根据具体的研究目的，采用多种形式，包括随机盲法对照临床试验。

Ⅲ期临床试验：治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药物注册申请获得批准提供充分的依据。试验一般应为具有足够样本量的随机盲法对照试验。

Ⅳ期临床试验：新药上市后由申请人进行的应用研究阶段。其目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应、评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等。”

新药的临床试验（clinical trial）是一个科学性很强而又十分复杂细致的医学过程，必须尽力做到安全可靠，分期分批按程序依次进行。

在国际上，对临床试验的要求和分期尽管细节上有些差异，但大的原则却是完全一致的。例如，世界卫生组织（WHO）将新药的临床评价分为以下3个期，但临床试验也分为Ⅰ～Ⅳ期。

- ① 早期临床试验（early studies in man）；
- ② 对照的治疗学试验（controlled therapeutic trials）；
- ③ 市场后监测（post-registration surveillance 或者 post-marketing surveillance）。

临床试验分为四个期，是许多发达国家的做法。

在 ICH-E8“临床试验的一般原则”中将临床药物研究描述为包括四个时间分期（Ⅰ～Ⅳ期），并且分为四个研究类型。不同的研究类型有着不同的研究目的，其研究举例可参见表 6-1。根据研

究目的进行分类的分类系统可能更为合适。应明确的是分期的概念仅是一种描述，而不是必需的模式；同样应明确的是，按时间顺序分期的概念并不意味着研究必须按照固定的顺序进行，因为对于研究计划中的某些药物来说，按典型的次序实施计划是不适宜或者不必要的。例如，一般是在Ⅰ期进行人体药理学研究，但在其他三期也可能进行此类研究，而这些研究有时仍会被归入Ⅰ期研究。图6-1显示了这两种分类系统之间紧密而多变的联系。图中各点的分布说明研究类型并非是研究分期的同义语。

表 6-1 根据研究目的对临床试验分类的一种方法

研究类型	研究目的	研究举例
人体药理学	评价耐受性； 定义或描述药代动力学及药效学； 研究药物代谢和药物相互作用； 评估药物活性	剂量-耐受性研究； 单次和多次给药的药代动力学和/或药效学研究； 药物相互作用研究
治疗探索研究	研究药物对目标适应证的作用； 为后续研究估计给药剂量； 为验证研究的设计、终点和方法学提供依据	使用替代终点、药理学终点或临床测定，在严格界定的小范围内人群进行的相对较短的最早期试验； 量效关系研究
治疗验证	证实或验证疗效； 确定安全性； 为注册所需的受益和风险关系评价提供足够依据； 确立量效关系	为验证疗效的恰当且良好的对照研究； 随机平行量效关系研究； 临床安全性研究； 死亡率或发病率转归研究； 大样本量试验； 比较研究
治疗应用	改进在普通或特殊的人群和/或环境中对受益和风险关系的认识； 确定较少见的不良反应； 调整推荐剂量	疗效比较研究； 死亡率或发病率转归研究； 附加治疗终点的研究； 大样本量试验； 药品经济学研究

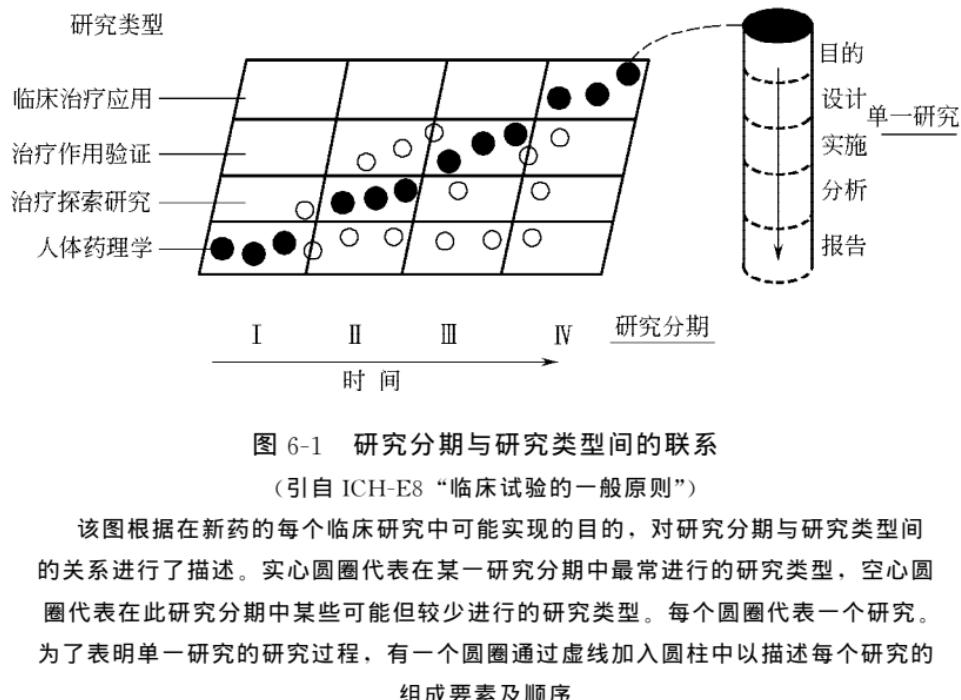


图 6-1 研究分期与研究类型间的联系

(引自 ICH-E8 “临床试验的一般原则”)

该图根据在新药的每个临床研究中可能实现的目的，对研究分期与研究类型间的关系进行了描述。实心圆圈代表在某一研究分期中最常进行的研究类型，空心圆圈代表在此研究分期中某些可能但较少进行的研究类型。每个圆圈代表一个研究。为了表明单一研究的研究过程，有一个圆圈通过虚线加入圆柱中以描述每个研究的组成要素及顺序

药物开发 (drug development) 是一个逻辑性较强的循序渐进的过程。在这一个过程中，早期小规模研究的信息用于支持规模更大、目的性更强的后续研究。为了有效地开发新药，在开发早期必须明确研究药物的特性并据此制定适宜的开发计划。

1. I 期（最典型的研究：人体药理学）

I 期研究通常为非治疗目的，主要目的是为研究人对新药的耐受程度，并通过研究提出新药安全有效的给药方案，其可能在健康志愿者或某类患者（如轻度高血压患者）中进行；具有显著潜在毒性的药物（如细胞毒性药物）通常选择患者作为研究对象。I 期研究可以是开放、基线对照的，也可以采用随机化和盲法以提高观察结果的有效性。I 期研究通常涉及以下几个方面：

- 初始安全性和耐受性评估（确定 MTD）
- 药代动力学
- 药效学评价
- 药物活性的早期测定

2. II 期（最典型的研究：治疗探索）

II期临床试验是治疗探索阶段或者说是治疗作用初步评价阶段。其目的是初步评价药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性，观测受益-风险比 (benefit/risk)，确定最小耐受剂量，也为III期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。此阶段的试验设计可以采用多种形式，包括随机盲法对照临床试验。II期临床试验的目标是确定试验样品是否安全有效；与对照组比较有多大治疗价值；通过试验确定适应证；找出最佳的治疗方案，包括治疗剂量、给药途径与方法、每日给药次数等；对本品有什么不良反应及危险性做出评价并提供防治方法。因此该期临床试验应分为两个阶段。

- 第一阶段的研究：宜采用剂量递增设计，以初步评价药物剂量-效应关系，也就是剂量探索的研究。
- 第二阶段的研究：宜采用公认的平行剂量-效应设计，从而确定药物对可疑适应证的剂量-效应关系。

总之，II期临床研究是以探索药物对患者的治疗作用为首要目的，为III期临床研究确定给药剂量和给药方案。

3. III 期（最典型的研究：治疗验证）

III期临床研究是为了验证II期临床积累的初步证据（这些证据证明药物对预期适应证和用药人群是安全有效的）。目的是在较大范围内对新药进行评价，确定不同患者人群的剂量方案，观测较不常见的或迟发的不良反应，评价利益与风险关系。III期临床研究要为完成正确的药物使用指导（正式的产品信息）并为药物注册申请提供所需的完整信息，因此需进行有足够样本量的随机盲法对照试验。这个对照是阳性药物对照。

4. IV 期（多样性研究：治疗应用）

药物获准上市后开始由申请人自主进行的应用研究阶段，也即IV期临床研究，也是进入上市后监测期 (post-marketing surveillance, PMS)。IV期的广泛研究通常涉及以下几个方面：

- 研究药物在实际应用情况下的作用（效价及安全性）
- 观察药物对有疑问疾病的效果

其目的是考察在广泛使用条件下的药物疗效和不良反应，评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系，改进给药剂量等。

四、对药物临床试验的受试例数是如何规定的

《药品注册管理办法》第二十六条规定：“药物临床试验的受试例数应当符合临床试验的目的和试验相关统计学的要求，并且不得少于本办法所规定的最低临床试验病例数。罕见病、特殊病种及其他情况，要求减少临床试验病例数或者免做临床试验的，必须经国家食品药品监督管理局审查批准。”

药物临床试验一般分为筛选期、各项指标的基线测定期及药物试验期3个阶段。

1. 筛选期 (filtration period)

筛选应该严格按照病例选择入选标准 (inclusion criteria) 执行。同时也应有病例排除标准 (exclusion criteria) 与病例退出标准 (withdrawal criteria)。可根据不同类别的药物特点及试验要求在试验方案中规定。

此期有时和基线测定期不能明确分隔，有时将病人以往治疗的导入期也包括在筛选阶段。

有必要弄清楚导入期和清洗期的概念。导入期是指在开始试验药物治疗前，受试者不服用试验用药品，或者服用安慰剂的一段时间。设计导入期的目的是：

① 使机体清除可能影响试验结果的既往治疗用药。如果患者在入组前服用了与试验用药相似的药物，为保证不影响对试验结果的评估，应设计一段时间的导入期使既往用药排出体外。

② 可用来确定患者的入组资格。一些检查（如为确诊原发性高血压需间隔一定时间多次测量血压）需要一定时间才能得出结果用以确定患者是否符合入组标准。

③ 给予对患者进行基线检查所需的时间。例如，计数在导入期中哮喘或心绞痛的发作次数，以便与试验治疗开始后的发作次数相比较。

清洗期 (wash-out period)，有人也称洗脱期、间歇期，是指

在交叉设计的试验中，在第一阶段治疗与第二阶段治疗中间一段不服用试验用药品，或者服用安慰剂的时期。清洗期可使患者在服用第二阶段的试验治疗开始前使机体排除第一阶段服用的试验用药品产生的影响。

总而言之，导入期是为了清洗试验前可能服用的其他药物，清洗期是为了清洗前后两个试验阶段间的药物。

2. 基线测定期或基线期 (baseline period)

基线测定期 (baseline determination period) 实质上也是准备期 (run-in period)，是指用来获取各项重要指标测定值，以便确定在试验开始前各组间的可比性，同时也为了便于治疗前后指标的对比，因此必须给予足够重视和周密的时间安排。对于重要的指标（如降糖药的血糖或血液病药的周围血象 WBC 等）必须进行多次测定（不少于 3 次），然后选择连续测定 3 次稳定的数据平均值作为给药后对比依据。如果是自身对照试验，则在下一轮试验中需等待基线恢复到原有水平后再测定。一旦基线测定完成后应立即开始试验。

3. 药物试验期或治疗期 (treatment period)

在试验期内应选择好“终点” (final point)。若是为了评价药物的安全性，则终点应为出现重要不良反应或不易耐受的不良反应；若目的为评价药效时则应选择有关的药理学、化验指标或临床指标作为终点。试验期可包括剂量调整期、试验结束后的追踪观察 (followup) 期。

病例数，也即样本量 (sample size) 必须综合考虑以下因素：

- 临床研究的目的；
- 符合相关统计学的要求；
- 符合法规的要求（如最低临床研究病例数等）。

临床研究必须有足够的把握度 (power) 来检测不同治疗间的差异，同时必须在双盲对照的条件下进行。只有样本量足够大，才能对所提出的问题做出可靠的回答。众所周知，一个临床试验的样本量的大小是由研究目的、反映研究目的的研究假设和由此导出的

统计检验所确定的。确切地说，试验的样本量应当指完成试验后的样本数目，而不是进入试验的病例数。在制定研究计划时必须考虑到入选和完成的病例数之间可能存在较大的差异及试验过程中病例可能脱落的情况。病例数必须能够满足统计学的要求，还必须满足法规要求。《药品注册管理办法》附件 2 之五规定了化学药品各期临床试验病例的最低例数要求：Ⅰ期为 20~30 例，Ⅱ期为 100 例，Ⅲ期为 300 例，Ⅳ期为 2000 例。但对避孕新药有特殊要求。治疗用生物制品的试验组的例数为：Ⅰ期 20~30 例，Ⅱ期 100 例，Ⅲ期 300 例（《药品注册管理办法》附件 3 之五）；而预防用生物制品Ⅰ期 20~30 例，Ⅱ期为 300 例，Ⅲ期为 500 例（《药品注册管理办法》附件 3 之五）。

对于罕见病、特殊病种及其他情况，各国都针对其具体情况具体地对待。美国 FDA 在 1983 年罕用药（orphan drug，奥芬药物）法案中，罕见疾病被定义为一种稀罕的疾病或状态，在美国的影响少于 200000 人，没有合理的可能性表示对症的研究和开发成本可通过产品在美国的销售而收回。这些疾病的例子如慢性淋巴性白血病、高雪病、囊胞性纤维症等。在当时，AIDS（获得性免疫缺陷综合征）状态属罕见病；但现在，却是“现代瘟疫”在蔓延。美国 FDA 建立罕用产品开发办公室，任务是为了鉴定和易化罕用产品的开发，而且提供资助基金进行安全性和有效性有关的临床试验，并奖励在产品常规授权后独占上市权利 7 年的周期。2003 年 12 月 1 日是世界第 16 个“艾滋病日”（主题词是“Live, Let Live”，“相互关爱，共享生命”）。国际已达成共识，艾滋病是可以防治的，重要的是关怀病人树立起抗病的信心；当然药物的防治也是其中必要的手段之一。

关于病例数问题，在已废止的《新药审批办法》中有上市基础的药物的 60 对临床试验的病例数的规定。而《药品注册管理办法》附件 2 之五第 2 点规定：“属注册分类 3 和 4 的新药，应当进行人体药代动力学研究和至少 100 对随机对照临床试验。多个适应证，每个主要适应证的病例数不少于 60 对。”第 3 点规定：“属注册分

类 5 的新药，临床研究按照下列原则进行：①口服固体制剂应当进行生物等效性试验，一般为 18~24 例；②难以进行生物等效性试验的口服固体制剂及其他非口服固体制剂，应当进行临床试验，临床试验的病例数至少为 100 对；③速释、缓释、控释制剂应当进行单次和多次给药的人体药代动力学的对比研究和临床试验，临床试验的病例数至少为 100 对；④同一活性成分制成的小水针、粉针剂、大输液之间互相改变的药品注册申请，给药途径和方法、剂量等与原剂型药物一致的，一般可以免临床研究。”第 4 点规定：“对于注册分类 6 中的口服固体制剂，应当进行生物等效性试验，一般为 18~24 例；难以进行生物等效性试验，可仅进行溶出度、释放度比较试验。注射剂等其他非口服固体制剂，所用辅料和生产工艺与已上市销售药品一致的，可以免临床研究。”

与《新药审批办法》区别较大的是，对于已在国外上市的药品和改变已上市销售盐类药物的酸根、碱基（或者金属元素）的药品的临床研究的要求，虽然这些药物已有一定的上市基础，但尚不清楚在中国人人体中的药代动力学特性，因此应当首先进行人体药代动力学研究，然后进行至少 100 对随机对照验证性的临床试验。对于多个适应证的，每个适应证的例数不少于 60 对。

虽然《药品注册管理办法》中未对多中心试验时每个中心的病例数做出规定，但整个临床试验必须有严格的整体随机、对照和/或盲法的试验设计为基础，同时必须提供每个中心的详细试验结果。

《药品注册管理办法》中除规定要满足最低临床研究病例数外，仍然强调了要以符合统计学要求为基础，未对对照组的例数进行规定，表明对照的例数也应根据试验目的经统计学计算得出。

综上所述，病例数（sample size）可理解为：根据统计学原理计算要达到试验预期目的所需的病例数。

关于样本大小的估计方法，世界卫生组织（WHO）在 1990 年曾提出在卫生研究（health study）中样本大小估计用表。在统计学中，样本大小通常根据以下 5 个方面来进行估计，即第一类误

差 α ，第二类误差 β ，容许误差与检验的差值 d 或 ϵ ，总体的标准，单侧或双侧检测等。

五、《药品注册管理办法》第二十七条是如何规定的

《药品注册管理办法》第二十七条规定：“在菌毒种选种阶段制备的疫苗或其他特殊药物，确无合适的动物模型且试验室无法评价其疗效的，在保证受试者安全的前提下，可以向国家食品药品监督管理局申请临床试验。”

临床试验（clinical trial）是在人体进行的，最终目的是为了减轻病人的痛苦，提高人民大众的健康水平，造福于人类。因此，严格遵循伦理道德规范，保护受试者的权益、健康和安全是不容忽视的原则。我国《药品管理法实施条例》及《药品注册管理办法》规定：必须获得国家药品监督管理局的书面批准后，才可以开始临床试验，否则视为严重违规。

通过临床前毒理学研究可以确定受试物不产生毒副作用的最高摄入剂量，是否致癌、致畸和/或致突变，是否具有其他严重的毒副作用。动物毒性的充分评价和准确解释，对决定有希望的候选药物是否进行人体临床试验是至关重要的；但是同时也必须认识到人体与动物之间确实也存在不少量或质的差异，即药物作用既有种属相似性，又有差异性。在新药研发的历史过程中，确实有一些特殊药物或者是在菌毒种选种阶段制备的疫苗，没有合适的动物模型，且试验室无法评价其疗效，但是有充分的安全性的把握度，就可以向药品监督管理部门申请临床研究。

人类疾病的动物模型（animal model of human disease）是指在医学研究中建立的具有人类疾病模拟表现的动物实验对象和相关材料。但是，没有任何一个动物模型能全部复制出人类疾病的所有表现。模型实验只是一种外延法的间接研究，其结论的正确性也是相对的。此时，科学的研究的原则性与灵活性就要相结合，权衡利与弊，做出科学合理的解释，做出能否进行临床研究的决定。

《药品注册管理办法》第二十七条的“基本要求”，实际上也是一个原则要求；在实践中必须注意具体情况具体分析的原则运用。

六、进行药物临床试验要遵循哪些原则

所有药物临床试验研究必须遵循如下的基本原则。

(一) 遵循伦理道德原则

药物临床研究是在人体上进行的安全性和有效性评价，为了保护受试者的权益、健康和安全，必须遵循伦理道德规范。WHO的GCP强调应严格遵循《赫尔辛基宣言》^① (Declaration of Helsinki) 和国际医学科学组织委员会 (Council for International Organisation of Medical Sciences, CIOMS) 的伦理学原则。主要有以下几点。

1. 志愿原则

参加临床药理研究的受试者必须是完全志愿的。事先对试验的目的、方法、可能发生的不良反应及防治措施有充分的了解，并签署“知情同意书”(information consent form, ICF)。对本人不能充分表达自己允诺的(如监狱中的犯人、精神病人、儿童)一般不得选为受试者。

2. 有利原则

临床研究中要充分考虑试验药品对受试者的利与害的关系，要使受试者冒最小的风险获得最大的治疗效果，保证受试者的安全，只有这样临床试验才具有可行性。要做到这一点，就要求在临床试验计划中应对病例的选择、研究者的资格、试验单位的设备条件及研究方法有明确的规定。

3. 补偿原则

在临床研究过程中，受试者如果受到因药物的原因而引起的任何损害，研制单位应给予治疗和补偿。

(二) 符合科学性原则

临床研究要求研究者和有关人员要有严谨的科学态度。只有通过科学合理的临床试验才能证实药物的安全有效性；但是临床试验的结果可能由于各种偏倚或误差的影响，而导致不客观、不可靠的

^① 赫尔辛基宣言的基本原则具体有12条。详见GCP附录及本书有关讨论。

评价结果。为了得到确切、客观可靠的临床研究结果，就必须要求临床研究的全过程，包括计划、设计、实施、数据处理、分析和结果总结各环节都必须遵循严格的科学原则。

临床研究的科学性，一方面是指任何临床试验都应具有明确的试验目的，而且要基于人类已经取得的科学知识与方法，以及临床前研究和前期临床研究取得的各种信息或结果，周密地准备、设计和计划，规范地实施，准确可靠地记录，科学地评价；另一方面是指临床研究应当遵守生物统计学的“4Rs”原则，即代表性（representativeness）、重复性（replication）、随机性（randomization）、合理性（rationality）。

1. 代表性

代表性是指从统计学上讲样本的抽样应符合总体规律，即临床试验的受试者应能代表靶人群的总体特征的原则，既要考虑病种，又要考虑病情的轻重，所选的病种还应符合药物的作用特点，在临床试验中病人的疗效能充分体现药物的药理作用，同时在选择病情的轻重方面也不能偏倚，不能只选轻病人或只选重病人，更不能试验组选轻病人，对照组选重病人。

2. 重复性

重复性，即临床试验的结果经得起重复检验，这就要求临床试验的条件和评判标准应一致，并符合要求，排除或尽量减少系统误差，指标的判断误差要有充分的估计，使临床试验的结果准确、可靠。特别是进行多中心试验（multicenter trial）时，要求各中心按照统一的临床试验计划进行，试验的条件和评判标准也要求一致，这样试验结果才具有重复性。

3. 随机性

随机性是指临床试验的病例分配、编组要符合统计学的要求，要求参加临床试验的受试者随机分配到治疗组和对照组中，不随主观意志转移，均匀分配。随机化是药物临床试验的基本原则，不但可排除如抽样方法不正确引起的非均匀性误差、顺序误差和分配方法不当引起的分配误差，同时如使用盲法对照试验，可使主观误差

和客观误差都可以得到排除。随机化方法可根据试验要求选择不同的方法，常用的方法有随机数字表、随机分配卡、计算机或计算器的随机数字键、配对随机、分配随机等。

4. 合理性

合理性是指临床试验要符合药物临床评价的技术要求，不但要符合专业要求，还要符合统计学要求，同时试验还要能切实可行。试验设计时事先要确定病例的入选标准和淘汰标准，在试验过程中不得随意取舍病例，但对不符合要求的病例允许按淘汰标准予以淘汰。临床试验不可避免地使病人接受某些人为的治疗，因此，必须保证在临床试验中受试病人的安全性，通过临床试验使受试者在冒最小风险的情况下获得最大的利益，使临床试验在医学道德上具有可行性。临床试验常在科学性与临床需要之间有一定的平衡，需两者兼顾，但总的原则是既保证科学性又可以接受。

（三）遵守 GCP 与现行法律法规的原则

GCP 是国际社会公认的开展临床试验的准则。它能够很好地保护受试者的权益和安全，并保证试验过程的规范、结果的科学可靠，因此必须严格遵循。此外，一个经临床前及临床研究证实其安全、有效性，具有临床应用前景的药物，只有获得药品监督管理部门的审评才能获准上市。除 GCP 之外，临床试验还必须严格按照其他有关法规的要求进行实施，其结果方可获得认可。这些法律法规包括《药品管理法》及其实施条例、《药品注册管理办法》以及其他有关的规章制度和技术要求等。

第二节 药物临床试验实施前的要求

《药品注册管理办法》第四章第二节计有 6 条。这 6 条提供了药物临床研究实施前的要求。

一、如何选择承担药物临床试验的机构

《药品注册管理办法》第二十八条规定：“药物临床试验批准后，申请人应当从具有药物临床试验资格的机构中，选择承担药物

临床试验的机构，商定临床试验的负责单位、主要研究者及临床试验参加单位。”

临床试验成功的关键环节是选择研究者。研究者（investigator）在 SFDA-GCP 中定义为：“实施临床试验并对临床试验的质量及受试者安全和权益的负责者。研究者必须经过资格审查，具有临床试验的专业特长、资格和能力。”协调研究者（coordinating investigator）被定义为“在多中心临床试验中负责协调参加各中心研究者工作的一名研究者。”

《药品研究机构登记备案管理办法（试行）》对“药品研究机构”定义为“系指药品临床前研究机构和临床研究机构，包括研究院所、学校、医疗机构、企业和合同研究组织等。”合同研究组织（Contract Research Organization, CRO）在 SFDA-GCP 中被定义为：“一种学术性或商业性的科学机构。申办者可委托其执行临床试验中的某些工作和任务，此种委托必须做出书面规定。”申办者（sponsor）被定义为“发起一项临床试验，并对该试验的启动、管理、财务和监查负责的公司、机构或组织。”

《药品管理法实施条例》第三十条规定“药物临床试验申请经国务院药品监督管理部门批准后，申报人应当在经依法认定的具有药物临床试验资格的机构中选择承担药物临床试验的机构，并将该临床试验机构报国务院药品监督管理部门和国务院卫生行政部门备案。”

在我国，对研究者的选择在一定程度上是对依法认定的研究机构及专业的选择。SFDA-GCP 第十九条规定了负责临床试验的研究者应具备的条件。在国外，学者们根据 ICH-GCP 总结了 12 条合格研究者的金标准。在国际上，一般按照研究者在临床试验中承担的职责不同，将研究者分为以下几种。

- 主要研究者或负责研究者（principal investigator, PI）：即一项临床试验的总负责的研究者，其他人员在其指导和协调下进行工作。也就是我国通常所说的项目负责人或课题组长。
- 合作研究者（co-investigator, CI）：主要研究者的重要助手。

- 助理研究者 (sub-investigator, SI)：如护士、档案员、技师等其他参加人员。
- 协调研究者 (coordinating investigator, COI)：在多中心临床试验中负责协调各中心研究者工作的研究者。在我国一般由组长单位的主要研究者承担。

当然，研究者与临床试验机构是相互依托的。在我国对临床试验机构要依法进行资格认定，因此，这一条的规定与国外情况是不一样的。但是《药品注册管理办法》第二十九条未再限定在 SFDA 确定的药品临床研究基地中进行临床研究，而是强调研究单位必须具有临床试验的资格。

二、临床试验实施前的准备工作主要有哪些

《药品注册管理办法》第二十九条规定：“申请人应当与选定的临床试验负责单位和参加单位签订临床试验合同，提供研究者手册，参照有关技术指导原则与研究者共同设计和完善临床试验方案。

临床试验方案应当提请临床试验机构伦理委员会进行审查。”

SFDA-GCP 对有关用语进行了定义，涉及这一条的主要有以下几个。

- 临床试验 (clinical trial)，指任何在人体（病人或健康志愿者）进行药物的系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性。

- 试验方案 (protocol)，叙述试验的背景、理论基础和目的，试验设计、方法和组织，包括统计学考虑、试验执行和完成的条件。方案必须由参加试验的主要研究者、研究机构和申办者签字盖章并注明日期。

- 研究者手册 (investigators brochure)，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。

- 知情同意 (informed consent)，指向受试者告知一项试验的各方面情况后，受试者自愿确认其同意参加该项临床试验的过程，须以签名和注明日期的知情同意书作为文件证明。

- 知情同意书 (informed consent form)，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以及符合《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 (Ethics Committee)，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。该委员会的组成和一切活动不应受临床试验组织和实施者的干扰或影响。

临床试验是惟一在人体内研究药物的有效性和安全性的手段，不可避免地对参加临床试验的受试者 (subject)、研究者、发起研究的申办者 (制药公司) 带来风险 (risk)。

- 受试者的风险：药品不良反应可能导致受试者健康的损害；通过实施 GCP 及仔细的挑选，可以将试验志愿者或受试者的风险降到最低，而且即使遭遇不良事件可及时给予治疗和补偿。

- 研究者的风险：应当包含在申办者对发生在研究中的任何意外事件所承担的严格赔偿责任之中。

- 申办者的风险：通过在投资开发项目前由其进行的严格核算和评估来降低。

在临床试验开始之前，试验方案及其他有关文件必须得到独立于临床试验队伍之外的伦理委员会的审核和批准。重要的是，准备入选为临床试验受试者的所有病人或健康志愿者在开始临床试验程序之前，必须得到本人的同意，这一程序称作知情同意。

临床试验之前的工作程序，基本上可归纳为以下几个步骤。

1. 制定研究计划

一个新药的临床研究计划往往由项目小组来制定。该项目小组的组成人员应是一些部门的专家。国际上一些大制药公司，由医学部的代表、统计人员、试验材料供应药师、数据管理部门的人员、注册部的代表和市场部产品经理，以及药品研究与开发 (R&D)

部门的人员组成；各部门间的合作应能有效地保证临床试验尽快地、保证质量地完成，应能为药品注册上市与市场开发提供技术支持。

制定研究计划要认真考虑时间表进度与经费支出情况，并确定优先进行的项目；要预计每一步可能发生的问题、预防措施和解决方法，以保证能够遵守商定的期限。

当然，制定研究计划必须以临床前研究资料为基础，集思广益，才能提出周密的临床研究计划。

（1）制定临床试验计划必须具备的条件

以研究资料为主线，制定临床试验计划必须具备的条件，以下列资料为支撑点：

- 药物的化学组成、理化特性及质量标准，以及科学的药品质量检查及控制方法；
- 药物合成生产厂应符合 GMP 标准；
- 准备人用的剂型及其生物利用度等有关数据；
- 必要的临床前药理研究资料（包括药效学和药代动力学研究结果）；
- 必要的临床前毒性研究资料（要求有周密而详细的不同种属动物实验，测定各种重要的毒性指标，并报告各有关阳性和阴性结果，以及安全及毒性剂量，至少包括两种以上动物例如鼠类和狗的急性毒性和长期毒性研究资料）等。

（2）临床试验计划应包括的内容

- 临床试验研究的目的及要解决的问题；
- 药品的质量及剂型；
- 负责制定和执行人体试用计划的主要负责人和研究组的人员的合格证明、姓名、学历、所受临床药理学培训情况，以及进行新药临床试用的经验；
- 进行人体试用研究的设备和条件及安全保障措施；
- 编写好可发给试验研究组每个成员的新药综合性资料（研究者手册），包括临床前研究资料，并提出人体的适应证范围，以及

可能出现的副作用及处理方法；

- 所需受试者（健康志愿者或病人）的入选条件、数量及分组条件，以及如何处理试用中途退出的病例（dropout）；
- 提出人体准备试用的初始剂量及剂量增加的方法和依据，给药途径和间隔时间等；
- 临床及化验室评价指标和方法的要求；
- 指出需立即报告的与该药理及毒性有直接关联的重要反应；
- 附有详细说明的受试者知情同意书，其中应对药物试验中可能发生的治疗效果及危险性做出描述，并指出受试者必要时可随时退出临床试验而不会受到任何惩罚。

2. 确定试验方案与设计病例报告表

(1) 确定临床试验方案

根据 SFDA-GCP 对试验方案（protocol）的要求，申办者和主要临床研究者共同起草临床试验方案。起草后要广泛听取统计人员、研究者的意见并在此基础上进行适当的修改。应周密而详细研讨病人的入选和排除标准，以及试验中的各个具体方面。在多中心试验中，可由协调小组（由 2~3 个研究者代表组成）来协调并改善整个研究的可行性。为了减少延误，在征求意见时要对答复时间设立期限，必要时可叙述延误的后果。这些都要在研究委托合同中列明。试验方案定稿后，要立即提交伦理委员会和药品监督管理部门批准。

(2) 设计病例报告表

病例报告表（case report form, CRF）是按试验方案所规定设计的一种文件，用以记录每一名受试者在试验过程中的数据。一般在试验方案起草后准备。设计科学合理的 CRF 可保证研究者的填写方便、快捷和准确，同时也能够节省研究结束后处理数据的时间。因此，应征求研究者对设计完成的 CRF 的意见，进行必要的修改。科学设计的 CRF 是研究成功的必要条件之一；设计良好的 CRF 还可以减少监查时用于核准的时间，并节约研究的费用。

如同“药品质量是设计和生产出来的”道理一样，临床试验的

质量也是设计与规范实施出来的，因此，高质量的研究必须由富有责任心和经验的研究者才能完成。

3. 获得伦理委员会和药品监督管理部门的批准

申办者和研究者在严格按照《药品注册管理办法》及临床研究的技术要求去准备资料后，要经过省级或国家药品监督管理部门的现场条件的考察及药品检验部门的质量检验，才能进入是否批准的程序。经 SFDA 批准后，试验方案要送选定的临床试验机构的伦理委员会审议并签发同意的意见后，才能开始试验。在多中心试验时，试验方案要经临床试验的负责机构的伦理委员会同意，为此在研究计划中应留出时间。

有关伦理委员会职能的前置还是后置的问题，在目前我国采取后置是较为符合国情；但是从符合新药研究和审批原则出发，采取前置较为符合国际惯例，也是今后新药临床研究与审批的发展方向。

4. 准备研究材料

应当尽早准备并印刷研究资料，例如病人知情同意书、病人资料袋、病例报告表和研究者手册等；并准备好具有易于识别、正确编码并贴有特殊标签的试验用药。药品应当按试验方案的要求（如盲法）进行包装，并应用批号和系列号加以保存。要建立药品登记、保管、分发、记录的管理制度。实践已证明，许多试验的延误是由于试验材料的准备不充分引起的。

5. 选择研究者（见本节一、）

6. 现场评估

现场评估（site assessment, SA）是在选定了研究者后申办者委派监查员（monitor）所进行的现场活动。现场评估的目的在于保证所选择的研究者所在的医疗机构具有良好的医疗设施和试验设备、人员配备，具有足够的病例数，有充分的时间在规定的时间内进行本研究课题。对多中心临床试验，应当对每一中心进行评估。

7. 试验开始前的初访

在开始临床试验前，监查员与研究者要开一次碰头会，要详细

讨论病人的入选和排除标准，病例报告表的填写方法及注意事项，各研究步骤的标准操作规程等；评价研究者对试验方案、承担职责和对试验药物的了解程度；就病人的入选目标和进度达成一致意见；还要讨论一些有关事项，如研究中收集的数据的核查、研究经费的支付以及研究的日程等。

上述各种准备工作要统筹安排，处理好轻重缓急，协调好各方人员关系，为入选受试者做好准备，然后才能开始临床试验。

三、对向临床试验单位提供的研究用药物和对照用药品是如何规定的

《药品注册管理办法》第三十条规定：“申请人应当向选定的临床试验单位免费提供临床试验用药物和对照用药品（Ⅳ期临床试验除外），并附样品检验报告书；临床试验所需要的费用由申请人承担。”

这一条是有关药品供应及临床研究费用的规定。临床试验中所用的药品（investigational product），包括了受试药、阳性对照药或参考性药品与安慰剂，一定要保证质量（要附样品检验报告书），最好各药品都是同一批号的。

临床试验方案中应阐明受试药的使用、记录、递送、分发和储藏的方法，记录应包括试验用药品的数量、装运、递送、接受、支配、应用后剩余药品的回收与销毁等方面的信息，研究者不得将受试药转交任何非临床试验的参加者。

申办者应负责对临床试验用所有药品作适当的包装和标签，并标明为临床试验专用。如在盲法（blinding）或设盲（masking）的临床试验中，药品与参比药品包括安慰剂（placebo）在外形、气味、包装、标签及其他特征均应一致。

监查员（monitor）要负责对药品的供给、使用、储藏、剩余药品的处理过程进行监督检查。严格按药品管理法规办事。所以监查员应有适当的医学、药学和科学资格，经过适当训练，熟悉有关试验用药的临床前和临床方面的信息、临床试验方案及其有关的文件。

阳性药物对照（active control 或 positive control）是在临床试

验中采用已知的有效药物作为试验药的对照。阳性对照药物必须是疗效肯定、医务界公认、最有权威公认、是药典中收载的药物，特别是最近药典中收载的。阳性对照药应选用已知的对所研究的适应证最为有效安全的药物。阳性药物对照符合伦理性，易取得受试者知情同意书，设计简单易操作；若试验结果表明受试药优于阳性对照药物，那么基于对阳性对照药物的疗效和安全性的认识，更能肯定受试药的疗效与安全性。

安慰剂对照（placebo control）设置的目的在于克服研究者、受试者、参与评价疗效和安全性的工作人员等由于心理因素所形成的偏倚，控制安慰作用。设置安慰剂对照还可以消除疾病自然进展的影响，可以分离出由于试验药物所引起的真正的不良反应，所以能够直接量度在试验条件下，试验药物和安慰剂之间的差别。

安慰剂对照的优点为：①安慰剂对照能够最大限度地减少受试者和研究者的主观期望效应（expectant effect）和偏倚；②能够直接量度试验药物和安慰剂之间的疗效和安全性（effectiveness and safety）上的差异，从而以较小的样本给予试验药物合适的结论。

在进行安慰剂对照研究中，由于安慰剂没有活性药物成分，受试药的疗效也未完全确立，为了保障受试者的安全，在某些有突发性发作的疾病（如哮喘）研究中有必要使用缓解药物（drug of rescue therapy）来迅速缓解症状，要求其 $t_{1/2}$ 和药效持续时间短，尽量减少或影响研究药物的疗效评价；在不同场合，缓解药物又叫做急救缓解药品（rescue medication），例如，在安慰剂导入期，向心绞痛患者提供三硝酸甘油酯（glyceryl trinitrate, GTN）喷雾，以备在患者发生心绞痛时用于缓解症状。此时必须将患者急救用药的情况记录在患者日记中。这些缓解症状的急救药物都应是标准药物。

有关临床研究经费问题，在研究合同中应予以明确。资源与经费是顺利实施临床研究的物质保证，应考虑及确定所需的人力资源、经费、设备，经过计算经费预算，可以找出最佳成本效益预算

计划。经费预算的基本原则涉及的项目有劳务费、实验室检验费、仪器所需费用、交通费、病人护理费、医院伦理委员会行政费、办公费等。计算经费预算就是计算执行每个研究步骤的所需费用，然后估计总额。所以要掌握研究执行步骤和方法，参考有关的资料及行情，做到科学、合理地预算，经过协商，达成共识。

四、对临床试验用药物的生产有什么规定

《药品注册管理办法》第三十一条规定：“临床试验用药物，应当在符合《药品生产质量管理规范》的车间制备。制备过程应当严格执行《药品生产质量管理规范》的要求。”

国家食品药品监督管理局或者省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门可以根据审查需要进行现场核查。”

药物的临床试验过程必须执行 GCP，而与 GCP 紧密相连的就是 GLP 和 GMP。ICH 不仅公布了 GCP，而且又正式公布了原料药 GMP，使 ICH 成员国有了原料药通用的 GMP 标准。世界卫生组织（WHO）的 GCP 指南也对 GMP 作了定义，要求受试药要保证质量。从药物研究和开发的过程中来看，GLP 重点在对安全性评价研究；GCP 重点在对疗效与安全性的评价研究；而 GMP 重点在保证药品质量。只有在稳定的生产工艺基础上才能制备出质量可靠、能充分发挥疗效的样品，才能保证 GLP、GCP 的实施。

临床试验用样品直接用于人体，对其试制的质量管理要求应当不低于上市产品的生产要求。假如药品研制单位对临床试验用样品的试制工作不够规范，就会造成对受试者权益的潜在危害。从理论上说，临床试验用样品试制应在已取得《药品生产质量管理规范》认证证书的药品生产企业进行；但从实际出发，对一些新建的企业或一些单位可能存在一定的困难。《药品注册管理办法》第三十一条的规定解决了这一问题。临床试验用样品试制应在符合《药品生产质量管理规范》要求的药品生产车间进行，而不必一定通过了 GMP 认证，制备过程应严格执行 GMP 标准，满足 GMP 提出的药品生产质量管理基本准则的要求。

这一条规定的第二款明确了可“根据审查需要进行现场核查”，

进行现场核查的人员应是省级以上药品监督管理部门派出的人员。当然现场考察的标准应是现行 GMP 的标准，尽管尚未取得 GMP 认证证书。在省局派员进行现场考核的同时，还要抽取样品，通知有关药检所进行检验，从而确保药品注册审批的真实性。

五、对临床研究用药物的质量检验有何规定

《药品注册管理办法》第三十二条规定：“申请人可以按照国家食品药品监督管理局审定的药品标准自行检验临床试验用药物，也可以委托本办法第一百四十七条和第一百四十八条确定的药品检验所进行检验。临床试验用药物经检验合格后方可用于临床研究。”

国家食品药品监督管理局可以指定药品检验所对临床试验用的药物进行抽查检验。

疫苗类制品、血液制品、国家食品药品监督管理局规定的其他生物制品以及境外生产的临床试验用药物，必须经国家食品药品监督管理局指定的药品检验所检验合格后方可用于临床试验。

申请人对临床试验用药物的质量负有全部责任。”

这一条明确了对临床试验用药物的质量检验的分工，中国药品生物制品检定所负责组织或对创新药物、进口药品和生物制品进行审核检验，省药检所负责对非创新药物等进行审核检验，甚至申请人也可以按 SFDA 审定的药品标准自行检验，但申请人对临床试验用药物的质量负有全部责任，检验合格后方可用于临床试验。

六、申请人在药物临床试验实施前如何进行备案

《药品注册管理办法》第三十三条规定：“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省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门。”

这一条规定了药物临床试验实施前的备案制度，实质上是药品监督管理部门对药物临床试验过程中一个重要环节的管理手段或做法。这一重要环节的备案，表明了申请人在药物临床试验实施前准

备工作的就绪，临床试验工作即将开始。特别是临床试验单位所在地的省级药品监督管理部门，将会对临床试验过程进行监督管理，有利于临床试验单位能正确实施 GCP，有利于临床试验的质量管理。

第三节 药物临床试验的管理

药物临床试验的过程，需要进行综合性的科学管理，特别是质量管理。也就是说，必须执行《药物临床试验质量管理规范》，不仅要保护受试者的安全、健康和权益，也要保证临床试验结果的准确性和可靠性。

临床研究方案，在 GCP 中称临床试验方案，是临床研究的基本要素之一。临床试验方案的设计、实施与评价，是一个科学的系统工程。对研究者及申办者、监查员的职责要求，也是保证药物临床研究过程能按照科学化、规范化标准进行，保证受试者的安全，对发生药物不良事件的要及时采取适当的处理措施。

《药品注册管理办法》第四章药物临床研究的第三节重点是对药物临床试验的管理，计 13 条。对比已废止的《新药审批办法》，《药品注册管理办法》更加强调了申请人在临床研究中应尽的职责；规定了临床研究批件的有效期限；进一步明确了临床研究者的职责；增加了国家及地方管理当局对临床研究管理的具体内容，如现场考察、数据稽查、要求修改临床研究方案、要求暂停或终止临床研究等；明确了终止或暂停临床研究的标准；增加了对国际多中心临床研究的要求等。总之，这些条款更加重视了临床研究在药品评价中的作用，对临床研究提出了更高的要求。

一、在药物临床试验过程中申请人如何监督执行 GCP

《药品注册管理办法》第三十四条规定：“药物临床试验过程中，申请人应当任命监查员，按照《药物临床试验质量管理规范》监督试验过程。”

在药物临床试验过程中，申请人可通过监查和稽查两类活动来监督执行 GCP。

在 SFDA-GCP 中，对“监查员”(monitor) 定义为：“由申办者任命并对申办者负责的具备相关知识的人员，其任务是监查和报告试验的进行情况和核实数据。”监查员是申请人与研究者之间的主要联系人，监查员应具有适当的医学、药学或相关专业学历，并经过必要的训练，熟悉药品管理的有关法规，熟悉有关试验药物的临床前和临床方面的信息以及临床试验方案及其相关的文件。

实际上，申办者还可委托稽查人员对药物临床研究过程中执行 GCP 的情况进行稽查。稽查员(auditor) 应由申办者指定的有资格的且独立于申办者、药物临床研究队伍之外的人员来担任。在 SFDA-GCP 中对“稽查”(audit) 定义为：“指由不直接涉及试验的人员所进行的一种系统性检查，以评价试验的实施、数据的记录和分析是否与试验方案、标准操作规程以及药物临床试验相关法规要求相符。”稽查过程在很大程度上是重复监查员的工作，其目的是最大限度地减少试验中产生错误的可能性，保证试验结果的可能性。在通常情况下，对临床试验的稽查必须由制药公司的质量保证部门(quality assurance unit, QAU) 或独立的稽查机构来进行，并形成一项经常性和制度性的程序。我国现行的 GCP 第六十三条还规定了药品监督管理部门可委托稽查人员进行稽查。

二、申请人在临床试验中应尽什么职责

《药品注册管理办法》第三十五条及第三十六条强调了申请人在临床试验中应尽的职责。

第三十五条要求申请人发现临床研究者违反有关规定或者未按照临床试验方案执行的，应当督促其改正；情节严重的，可以要求暂停临床试验，或者终止临床试验，并将情况报告国家食品药品监督管理部门和有关省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门。

第三十六条要求申请人完成每期临床试验后，应当向国家食品药品监督管理部门和有关省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门提交临床试验和统计分析报告。

临床研究时间超过 1 年的，申请人应当自批准之日起每年向国家药品监督管理部门和有关省、自治区、直辖市药品监督管理部门

提交临床试验进展报告。

申请人履行应尽的职责，能够监督、促进临床试验沿着正确的方向进行。

三、临床试验批件的有效期限是如何规定的

已经废止的《新药审批办法》要求：经国家药品监督管理局批准的新药临床试验必须在一年内开始实施，否则该项临床试验需重新申报。

《药品注册管理办法》第三十七条将临床试验批件的有效期限延长至3年，规定为：“药物临床试验被批准后应当在3年内实施。逾期未实施的，原批准证明文件自行废止；仍需进行临床试验的，应当重新申请。”

规定临床研究批件的有效期限，有利于促进申办者与研究者尽快促使临床研究实施开始，但留有充分的时间做好实施前准备工作。

四、《药品注册管理办法》是如何明确临床研究者职责的

《药品注册管理办法》第三十八条、第三十九条及第四十条进一步明确了临床研究者的职责。SFDA-GCP第五章“研究者的职责”是基本的职责，将在本书第七章中讨论。

第三十八条规定，参加临床试验的单位及人员应当熟悉供临床试验用药物的性质、作用、疗效和安全性；了解研究者的责任和义务；获得由受试者或者其法定代理人自愿签署的知情同意书；真实、准确、完整、及时、合法地做好临床试验记录。

第三十九条规定，参加临床试验的单位及研究者，对申请人违反《药物临床试验质量管理规范》或者要求改变试验数据、结论的，应当向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门和国家食品药品监督管理局报告。

第四十条规定，承担临床试验的单位和研究者，有义务采取必要的措施，保障受试者的安全。

研究者应当密切注意临床试验用药物不良事件的发生，及时对受试者采取适当的处理措施，并记录在案。

临床试验过程中发生严重不良事件的，研究者应当在24h内报

告有关省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门和国家食品药品监督管理局及申请人，并及时向伦理委员会报告。

五、药品监督管理部门如何对临床试验过程进行管理

《药品注册管理办法》第四十一条规定：“对已批准的临床试验，国家食品药品监督管理局和省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当进行监督检查。”

这一条所指的“监督检查”实质上是“现场考察检查”。在这里，检查（inspection）是药品监督管理部门对药物临床研究单位执行GCP等法规的监管手段，是对开展药物临床研究的机构、人员、设施设备、文件记录和其他方面进行的现场考察。“数据稽查”也是检查的一种形式，重点对数据审核。

根据这一条的规定，检查的方式可分为常规的检查和有因的检查。

（1）常规的检查

常规的检查即定期的检查，每间隔一定的时间检查一次。国际上多数国家一般对研究机构每两年检查一次。

（2）有因的检查

有因检查（for cause inspection）是针对临床研究过程中或药品注册审评过程中发现问题或怀疑有问题的研究项目或单位进行现场调查和取证的过程。

药品监督管理部门对临床研究的“现场考察”检查，根据WHO-GCP及ICH-GCP等国际标准，按照检查目的的不同可以分为两大类型，即针对研究机构资格认定的机构检查，以及针对申报新药注册的临床研究项目的研究检查。

（1）机构检查

机构检查（institution inspection）包括了以药物临床研究机构资格认定为目的的现场检查，以及资格认定之后的定期复查或跟踪检查。实际上研究机构GCP认证检查也涉及机构检查。机构检查一般是对药物临床研究机构的硬件及软件是否符合GCP等法规要求的全面评估，当然也涉及人员素质。

(2) 研究检查

研究检查，又称研究稽查（study audit），其目的是对正在进行或已经完成的药物临床研究实施的现场检查，以确定一项或多项药物临床研究的实施过程，包括实施的条件和人员、受试者的入选、试验的开展、数据的记录、分析、报告是否符合 GCP 及有关规章（如《药品注册管理办法》）的要求，是否遵循 SFDA 和伦理委员会批准的试验方案及研究机构的各项 SOP，以证实已完成或正在进行的研究项目的计划、实施、数据记录、总结报告全过程是否按照 GCP 的规范要求进行。根据需要，研究检查可以在试验单位、申办者或合同研究组织所在地进行。

上述检查的方式、类型，在具体的实施时又可按是否提前通知被检查单位分为通知检查和飞行检查（即预先不通知被检查对象的突然检查）。什么情况下采取什么样的方式可以根据检查的类型和目的而定。日常的监督检查或以机构资格认定为目的的检查可以采取提前通知的方式，以便让被检查方做好必要的准备（如通知有关人员到场，提前准备好需要的文件资料等）。而对研究项目的有因检查可根据不同情况采取提前通知、限期通知（如提前一天）或飞行检查的方式，对严重涉嫌违规的研究项目则以采取飞行检查的方式为宜。

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

《药品注册管理办法》第四十二条的规定明确了修改临床试验方案、暂停或者终止临床试验的标准，其内容为：“临床试验期间发生下列情况之一的，国家食品药品监督管理局可以责令申请人修改临床试验方案、暂停或者终止临床试验：

- (一) 伦理委员会未履行职责的；
- (二) 不能有效保证受试者安全的；
- (三) 未按照规定时限报告严重不良事件的；
- (四) 未及时、如实报送临床试验进展报告的；
- (五) 已批准的临床试验超过原预定试验结束时间 2 年仍未取

得可评价结果的；

(六) 已有证据证明临床试验用药物无效的；

(七) 临床试验用药物出现质量问题的；

(八) 临床试验中弄虚作假的；

(九) 存在违反《药物临床试验质量管理规范》的其他情况的。”

在这些情形之中，《药品注册管理办法》第四十三条、第四十四条及第四十五条又作了进一步的规定。

第四十三条规定：“国家食品药品监督管理局责令修改临床试验方案、责令暂停或者终止临床试验的决定，申请人或者临床试验单位应当遵照执行。”

第四十四条规定：“临床试验中出现大范围、非预期的不良反应或者严重不良反应事件或者有证据证明临床试验用药物存在严重质量问题时，国家食品药品监督管理局或者省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门可以采取紧急控制措施，责令暂停或者终止临床试验，申请人和临床试验单位必须立即停止临床试验。”

第四十五条规定：“临床试验用药物的使用由研究者负责。研究者必须保证所有试验用药物仅用于该临床试验的受试者，其用法与用量应当符合临床试验方案。研究者不得把试验用药物转交任何非临床试验参加者。临床试验用药物不得销售。”

上述规定，充分体现了保护受试者的安全、健康和权益，以及保证临床试验结果的准确性和可靠性的立法宗旨，这也是《药品注册管理办法》的着眼点或支撑点，也是《药物临床试验质量管理规范》实施的主要目的。

七、对国际多中心临床试验有什么要求

《药品注册管理办法》相对于《新药审批办法》，增加了对国际多中心临床试验的要求。这在《药品注册管理办法》第四十六条中进行了表述。

境外申请人在中国进行国际多中心药物临床试验的，应当按照《药品注册管理办法》向国家药品监督管理部门提出申请，并符合下列规定：

(一) 临床试验用药物应当是已在境外注册的药品或者已进入Ⅱ期或者Ⅲ期临床试验的药物；国家药品监督管理部门不受理境外申请人提出的尚未在境外注册的预防用疫苗类药物的国际多中心药物临床试验申请；

(二) 国家食品药品监督管理局在批准进行国际多中心药物临床试验的同时，可以根据需要，要求申请人在我国首先进行Ⅰ期临床试验；

(三) 在中国进行国际多中心药物临床试验时，在任何国家发现与该药物有关的严重不良反应和非预期不良反应，申请人应当按照有关规定及时报告国家食品药品监督管理局；

(四) 临床试验结束后，申请人应当将完整的临床试验报告报送国家食品药品监督管理局；

(五) 国际多中心药物临床试验取得的数据，用于在我国进行药品注册申请的，必须符合本办法有关临床试验的规定，申请人必须同时提交国际多中心临床试验的全部研究资料。

SFDA-GCP 第十二章“多中心试验”对“多中心试验”(multi-center trial)解释为“由多位研究者按同一试验方案在不同地点和单位同时进行的临床试验。”实施多中心试验应由申办者指定一位主要研究者(principal investigator, PI)总负责，以协调各中心之间的工作。因此要求每个中心必须严格遵守试验方案，以保证数据的一致性与可比性。

实施多中心临床试验是因为一个试验中心不能在预计的时间内完成受试者入组及临床试验，其目的是尽快收集数据，经统一进行统计学分析后做出试验报告。这就要求各中心同时开始临床试验，同时结束。

多中心试验的优点有以下几点：

- 可以加快受试者入选的速度，在较短的时间内收集足够量的受试者，缩短临床试验的时间；
- 可以保证收集的资料更具代表性，增加临床试验结论的广泛性和可靠性；

- 可以有更多的研究机构和研究者参与研究，有利于集思广益、扬长避短，提高临床试验设计的水平，开展解释结果的可靠性和准确性。

实施多中心试验的不足或缺点是，对试验实施标准化的要求较高，在人员安排及实施设备等方面更复杂，各中心就试验方案达到一致意见往往比较困难。这就要召开全体研究者会议，统一受试者入组和评估方法，最大限度地减少偏差的产生。

《药品注册管理办法》第四十六条对国际多中心试验提出了要求，不仅体现了保证受试者权益及临床试验结果的可靠性，而且也体现了我国药事管理工作更加开放，走向世界，并与国际标准接轨。

第七章 《药物临床试验质量管理规范》 实施与认证

国家的药品管理法律法规明确规定，药物临床试验必须执行《药物临床试验质量管理规范》(GCP)。这是临床试验的法制性要求，而且重要的是还有科学性要求、伦理原则要求。临床试验直接涉及病人，除了考虑研究的客观性、真实性、可靠性之外，还应更多地考虑受试者的权益。事实上，临床试验是指任何一种有病人(受试者)参加的有计划的试验，目的是寻求在相同的条件下，对未来病人的一种最合适的方法。其基本特征是利用有限个病人的样本(sample)得出的结果，对未来的具有相似条件的病人总体(population)做出统计推断，给未来病人的治疗方案提出指导性的意见。

就临床试验的范围来讲，新药临床试验仅仅是临床试验的一种形式。动物实验显然不属于临床试验的范畴；个案研究(individual case study)由于个体差异的存在，一般不能构成临床试验；而健康志愿者参与的试验，只属于临床试验的边缘，它只能为病人的研究提供间接的证据，常是探测一种新的治疗方法的极其重要的一步。临床试验按照处理(treatment)的不同类型加以划分，绝大多数的临床试验中的处理是药物，用于评价药物的安全和疗效，这就是药物的临床试验。其他类型的处理有手术方法、医疗护理方法等。

就药物的临床试验全过程来讲，包括试验方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析总结和报告。显然，临床试验的全过程需要有一个研究组织体系(研究机构、研究者等)，需要保障受

试者的权益（伦理委员会的职责履行、受试者的知情同意书）；更为需要注意的就是严格对研究实施过程的管理（试验方案、标准操作规程、记录与报告、统计分析与数据处理、临床研究的质量保证、多中心研究等方面），严格对研究实施过程的监督和稽查（研究者及单位的自我监督管理、申办者与药品监督管理部门的监督管理以及监查与稽查）。总之，就是严格执行《药物临床试验质量管理规范》。本章就国家食品药品监督管理局（SFDA）以第3号令颁发的《药物临床试验质量管理规范》（GCP），分14节进行讨论。

第一节 《药物临床试验质量管理规范》的总则

药物临床试验是新药研究与开发（R&D）过程中的重要一环，起着对新药的安全性和有效性在注册上市前评价的关键作用，也是人类社会对药品全过程管理中理智的选择。对药物临床研究的标准化、规范化的科学化、法制化管理，即GCP管理，是各国政府与国际社会进行药品管理的必然趋势，也是人类社会的智慧结晶。可以说，确保临床研究过程的规范、结果可靠、数据真实，确保受试者权益得到保护，是GCP的宗旨与核心。

一、GCP是怎样产生和发展的

GCP的概念产生于20世纪70年代中期。但在此之前，源于对研究人员滥用人类受试者的关注。

在第二次世界大战期间，欧洲一些纳粹德国医生对关押在集中营的犹太人开展了各种不道德的人体试验，并没有取得受试者自愿同意。第二次世界大战结束后，1947年在德国纽伦堡审判国际战犯，其中包括对纳粹德国医生的裁决，是为《纽伦堡法案》（Nuremberg Code）。后来引用作为对未取得受试者自愿同意情况下进行人体试验的判决参考。

无独有偶。日本法西斯731部队在中国东北惨无人道地用人体进行细菌试验。抗日战争胜利后这些试验资料被美国军方掳走，直到几十年后才被逐渐揭露。

20世纪50年代是化学合成的新药研究开发的鼎盛时期。由于历史的、社会的、科学技术上的各种原因，药品的研究与开发过程没有科学管理的规范来制约，即：既没有GLP，也没有GCP及GMP。新药合成的成功概率很高。当时在国际上发生了数起研究者滥用受试者进行临床研究的事件。例如在20世纪50年代有研究者在不告知试验性质的情况下用弱势人群（如囚犯、残疾人和孕妇）的受试者进行放射性物质的试验。为了保护受试者的权利，1964年6月在芬兰赫尔辛基召开的第18届世界医学大会①（World Medical Association, WMA）上正式通过了《赫尔辛基宣言》（Declaration of Helsinki），建立了临床研究的伦理道德基准，强调了医生的首要职责是保护病人的生命与健康。后来在1975年第29届（日本东京）、1983年第35届（意大利威尼斯）、1989年第41届（中国香港）、1996年第48届（南非西萨默塞特）、2000年第52届（苏格兰爱丁堡）的WMA上对《赫尔辛基宣言》相继进行了补充、修订及完善。该宣言已成为GCP不可缺少的组成部分，是GCP的雏形及发展的基础。

人类社会对药物上市前评价研究的重要性及必要性的认识，是在付出了惨重的代价后才逐渐形成的。20世纪有12起较大的药物灾难性事件，而对人类社会药物管理史上有深刻影响的是以“磺胺酏剂事件”和“反应停惨案”较为著名。这些药害事件发生的主要原因是药品在上市前未进行充分而可靠的安全有效性评价。这些药害事件作为警钟敲响了各国GCP立法的序幕。英国于1963年设立了药物安全委员会（the Committee on Safety of Medicines, CSM），从1963年起规定在新药进入临床研究及投入市场之前均需得到官方批准。美国于1962年修订了《食品、药品与化妆品法》（Food, Drug and Cosmetic Act），要求所有临床研究在启动前其试验方案必须经食品及药物管理局（Food and Drug Administration, FDA）审查

① 1926年由23个国家组成国际医学专业学会，至第二次世界大战时停止活动；及至第二次世界大战结束后1947年在瑞士日内瓦举行第一届世界医学大会。

批准；自 1969 年起规定必须提供随机对照临床研究的结果；此后为了保证临床试验的规范性和可靠性，并保护受试者的权益，FDA 颁发了一系列有关临床试验的法规和指导原则（如 1977 年申办者及监查员职责，1978 年研究者职责，1981 年保护受试者权益等），所有这些均构成了其 GCP 的核心内容。

随后，其他国家的药品监督管理部门纷纷仿效 FDA 制定并颁发了 GCP。1989 年北欧药品管理组织颁发了第一个国际区域性的 GCP，即北欧 GCP 指导原则。1991 年 7 月欧洲经济共同体（EEC）颁发其 GCP 指导原则（Directive 91/507/EEC），该原则由欧洲经济共同体（后发展为欧洲联盟）成员国一起制定并共同实施。1995 年世界卫生组织（WHO）也颁布了 GCP 指南，希望能够成为其所有成员国都能够遵守的共同标准。特别是 ICH-GCP 统一的指导原则（E6）及一系列指导原则及标准的颁布实施，又把 GCP 国际一体化的进程推向一个新的高度。

目前在全世界各国的临床试验，特别是多国多中心试验，均以 WHO 和 ICH 的 GCP 指导原则为参照标准（如欧盟 2001 年颁发法令 2001/20/EC 要求成员国执行 ICH-GCP），从而使世界的药物临床试验规范化管理进入了国际统一标准时期。我国 SFDA-GCP 的制定，也参考了 WHO 和 ICH 的临床试验指导原则，其中各项要求基本实现与国际标准接轨，并促进我国药物临床研究尽快达到国际水平，推动我国的新药尽快走向世界。

二、我国的药品 GCP 发展进程是怎样的

我国自 20 世纪 80 年代开始引入 GCP 及临床试验的有关信息并开始建立临床药理基地，至 1998 年 3 月 2 日卫生部颁发《药品临床试验管理规范》（试行），经历了 10 余年的时间。其间发布了一系列的临床研究指导原则，在 1992 年派员参加了 WHO 的 GCP 指南的定稿会议；1993 年收集各国和国际组织的 GCP 指导原则并邀请国外专家来中国讲课；1994 年举办 GCP 研讨会并开始酝酿起草我国的 GCP 规范；1995 年成立由 5 位临床药理专家组成的起草小组并付诸行动，草案数易其稿。

原国家药品监督管理局（SDA）组建后，对 GCP 规范试行版本进行修订，于 1999 年 9 月 1 日颁发并实施《药品临床试验管理规范》，并要求在我国以药品注册为目的临床试验分步实施 GCP。特别重要的是新修订的自 2001 年 12 月 1 日施行的《药品管理法》明确规定药物临床试验必须执行《药品临床试验管理规范》；至此，GCP 的实施已正式成为我国的法定要求。按照 2002 年 9 月 15 日开始实施的《药品管理法实施条例》的要求，SDA 会同卫生部对 GCP 进行重新修订。这次修订的指导思想是：既要符合国际 GCP 的基本原则又要符合我国的法律法规，既要考虑与国际标准接轨又要考虑我国的国情，并要切实可行，能作为近期努力的目标。

国家食品药品监督管理局（SFDA）组建后，于 2003 年 8 月 6 日以第 3 号令颁布《药物临床试验质量管理规范》，自 2003 年 9 月 1 日起施行。

新修订的 GCP，不仅结合了我国的国情，而且是以 WHO 和 ICH 的 GCP 指导原则为蓝本，促进我国临床研究工作的水平提升，为我国的新药研究开发并走向世界铺平了道路；重要的是，受试者的权益越来越受到重视，临床试验的规范性得到逐步提高，临床试验资料的质量有了较明显的改善。新修订的 GCP 的中文名称中由“药品”到“药物”，并增加“质量”两字，体现了该规范强调保证临床试验的质量，并与国际惯例与药品认证的系列规范保持一致。但是，我国 GCP 实施仍处于起步阶段，临床试验整体水平仍然比较低，距 GCP 的要求还有较大的差距，存在的问题还不少，GCP 认证工作还未全面展开，需要各方做艰苦的努力。

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

我国现行的 GCP 第一条明确了立法宗旨及立法依据：“为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，根据《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》，参照国际公认原则，制定本规范。”

《中华人民共和国药品管理法》的立法宗旨是“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”。《药品管理法》作为我国药品监督管理法律法规体系的“母法”，在制约着药品管理的所有法规与规章，《药品管理法实施条例》与 GCP 的立法宗旨也毫不例外；当然，GCP 作为一个科学规范，还必须参照国际公认原则，严格遵循《赫尔辛基宣言》和 CIOMS^① 的伦理学原则，还要严格实施科学的质量管理，保证临床试验结果的准确性和可靠性。

四、SFDA-GCP 对“药物临床试验质量管理规范”的定义是什么

国家食品药品监督管理局 2003 年 8 月 6 日颁发的《药物临床试验质量管理规范》第二条规定：“药物临床试验质量管理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。”这个定义十分简明，但含义十分丰厚，其关键词（key words）是“临床、试验、质量、管理、规范、标准、全过程”，需 7 个词才能概括。

世界卫生组织（WHO）对 GCP 定义为：“一套临床研究，包括设计、实施、监查、终止、稽查、报告和记录的标准，以保证临床试验科学合理并符合伦理原则，而且试验药物的性质（诊断、治疗或预防）被适当地记录。”

人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）对 GCP 定义为：“一套有关临床试验的设计、组织、进行、监查、稽查、记录、分析和报告的标准，该标准可保证试验结果的准确、可靠，并保证受试者的权利、整体性和隐私受到保护。”

制定 GCP 的目的在于保证临床试验过程的规范可靠、结果科学可信，同时保障受试者的权益和生命安全；简而言之，GCP 是为保证临床试验数据的质量、保护受试者的安全和权益而制定的进

^① 国际医学科学组织委员会（Council for International Organization of Medical Sciences）的英文缩写。

行临床试验的准则。

GCP 的定义中明确了临床试验的全过程，即试验方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析总结和报告。这个全过程应实施全面质量管理（TQM），也应该体现 ISO 9000 国际标准的基本质量管理原则。药物临床试验是医疗机构的主要工作之一，但这项工作的承担必须经过资格认定。只有具有一定规模和技术水平的医疗机构，同时具有一定质量管理能力的医疗机构，才能承担这项任务。从这一点出发，医院实施 ISO 9000 族标准也是大势所趋。但是，国内一些医院还没有认识到这一点；而一些先行的医疗机构已尝到了甜头。要提高诊疗水平，全面实施 GCP，就要建立质量管理体系，强化质量管理。

五、GCP 的适用范围是什么

我国现行的 GCP 第三条规定：“凡进行各期临床试验、人体生物利用度或生物等效性试验，均须按本规范执行。”

《药品注册管理办法》第二十三条规定了“药物的临床试验（包括生物等效性试验）”。生物等效性（bioequivalence）试验常用于以下两种情况：

- 当某种药物专利期过后，制药企业生产的仿制品，应与原制品比较；
- 新开发的剂型与原剂型比较，是否具有等价的疗效和安全性。

生物等效性常通过检验生物利用度等参数的等同性来实施。

生物利用度（bioavailability）是研究制剂中的药物被生物体吸收进入血液循环的速度和程度。它是评价药物制剂有效性和安全性的一组重要参数，也是验证不同制剂是否具有生物等效性的常用方法。生物利用度的三项重要参数如下。

- 血药浓度-时间曲线下的面积（area under the curve, AUC）：能够反映药物的吸收程度；
- 药物到达峰浓度的时间（ T_{max} ）：能评价药物的吸收速度；
- 血药峰浓度（ c_{max} ）：与疗效及毒性水平有关。

生物利用度又分为绝对生物利用度和相对生物利用度两大类。

绝对生物利用度是以静脉注射剂为标准参比制剂，主要用于原料药及新剂型的研究评价；相对生物利用度用于评价剂型和制剂之间生物等效性。

《药品注册管理办法》附件 2 之五规定：属注册分类 5 的新药为口服固体制剂应进行生物等效性试验，一般为 18~24 例；而难以进行生物等效性试验的口服固体制剂及其他非口服固体制剂，应当进行临床试验。属注册分类 6 中的口服固体制剂，应当进行生物等效性试验，一般为 18~24 例；难以进行生物等效性试验的，可仅进行溶出度、释放度比较试验。

六、GCP 对《世界医学大会赫尔辛基宣言》如何规定

SFDA-GCP 第四条规定：“所有以人为对象的研究必须符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》（附录 1），即公正、尊重人格、力求使受试者最大程度受益和尽可能避免伤害。”

世界医学大会赫尔辛基宣言（WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI）自 1964 年制定以来，经过了五次修订，现为 2000 年 10 月修订版，SFDA-GCP 作为附录 1 进行了收载。该宣言中陈述医生的首要职责是在进行研究时保护病人的生命和健康。国际通行的《世界医学大会赫尔辛基宣言》已成为临床研究道德标准的基础；而伦理委员会与知情同意书是保障受试者权益的两项主要措施。

SFDA-GCP 第四条中用简短的句子表明了《世界医学大会赫尔辛基宣言》的主要原则，就是：公正、尊重人格、力求使受试者最大程度受益和尽可能避免伤害。阅读《世界医学大会赫尔辛基宣言》全文就会知道，除了前言概括（9 条）外还有一些医学研究的基本原则（17 条）及与医疗相结合的附加原则（5 条）。

七、《世界医学大会赫尔辛基宣言》的内容是什么

《世界医学大会赫尔辛基宣言》作为我国现行 GCP 附录 1，已成为 GCP 的组成部分。对每一位研究者及与 GCP 有关联的人员来说，都应该熟悉掌握它。这是因为法规强调了“所有以人为对象的研究必须符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》。”现作为本书的附件

2 附录于书后。

八、实施 GCP 而发挥的重要作用是什么

GCP 是一种对涉及人类受试者的临床试验的设计、实施、记录及报告的国际性的道德伦理和科学质量标准。国家从法制管理上要求，只有合格的研究者及临床研究基地才能进行临床试验，从而能确保受试者得到适当的保护，确保临床试验的质量。通过实施 GCP，能够使临床研究具有良好的科学依据，设计科学合理；临床试验过程规范合理，记录真实及完整，分析结果可信可靠，试验数据更加准确，从而提高临床研究的质量，提高研究项目的竞争力。通过实施 GCP，可促进申办者和研究者更好地得到培训，从而提高两者的技术水平。通过实施 GCP 及其 SOP，可使试验操作得以规范统一，一套完整的试验文档（文件系统）能保证试验的透明度及可靠的质量。通过实施 GCP，有利于药品监督管理部门履行职责，从而确保人体用药安全有效，也会增加对一贯遵守 GCP 的申办者与研究者的信任度。通过实施 GCP，可以节约新药研发及申报时间，产品可尽快注册上市；若按照 WHO-GCP 及 ICH-GCP 的要求实施，资料可用于全球注册，通过 GCP 及 GMP 认证，可取得产品通往国际市场的通行证。通过实施 GCP，有利于提高医疗水平，扩展临床医药学的知识。

正如药物也有副作用一样，实施 GCP 也会产生一些不便或困难。首先是申办者、研究者要付出更多的时间和精力，研究者甚至会感到监查工作的繁琐费时；其次是临床试验经费的增加，使一些中小型企业不堪重负。这就需要申办者、研究者们转变观念，从大局出发，看到实施 GCP 的国际化趋势及主流，克服实施 GCP 过程中遇到的各种困难，真正理解实施 GCP 的意义与作用，在实践中培养 GCP 所要求的各类人才，特别是监查人员，脚踏实地而又认真地做好每一项 GCP 的工作。

九、ICH-GCP 的基本原则是什么

ICH-GCP 确定了 ICH-GCP 的 13 项基本原则（E6 之 2）。

1. 临床试验的实施应依据《世界医学大会赫尔辛基宣言》中的伦理原则，同时应符合临床试验管理规范（GCP）及现行管理法规。

2. 在试验开始前，应权衡可预见的风险和不便，并比较每名试验受试者的风险和社会预期获得的受益。临床试验只有在预期的受益大于其风险时才能予以启动和继续。

3. 受试者的权益、安全和健康应是首要的考虑，并应胜过科学及社会的利益。

4. 一种试验药物应有充足的临床及非临床资料来支持提出的临床试验。

5. 临床试验应具有良好的科学性，并应在试验方案中明确、详细地描述。

6. 临床试验的实施应与已被机构审查委员会❶或独立伦理委员会给予批准或同意的试验方案相一致。

7. 给予受试者医疗保障，以及为受试者做出医疗决定是合格的医生或牙医的责任。

8. 每位参与实施试验的人员均应在教育、培训和经验方面具有资格来完成其任务。

9. 应在每位受试者参加试验前获得其自愿给出的知情同意。

10. 全部临床试验资料应以能确保其被准确报告、解释及核对的方式来记录、处理和保存。

11. 应对可识别受试者的保密性记录进行保护，并遵从现行管理法规中有关隐私权及保密性的规则。

12. 试验用药应依据现行的药品生产质量管理规范（GMP）进行生产、管理和保存。应根据被批准的试验方案使用试验用药。

13. 应建立并实施能够确保试验各方面质量的程序系统。

另外，ICH-E8 也列举了“临床试验的一般原则”。

❶ 进行新药临床试验应建立伦理委员会，而美国主张建立机构审查委员会。实质内容及任务一样。

第二节 临床试验前的准备与必要条件

临床试验的科学性、可行性和效益性，是临床试验必须要考虑的要素。临床研究的立题与选题必须有充足的科学依据；研究项目的可行性必须与研究的目的与方向、要解决的问题、样本数以及研究者参与时间、设备与经费以及伦理道德等方面相联系；研究效益必须在社会、经济效益方面表现突出。重要的是，试验用药物的非临床研究安全性资料完整；质量可控性程度较高，并且临床试验药物的制备必须符合 GMP 要求。临床试验机构的设施与条件是启动药物临床试验的基础，研究者的素质必须符合要求，制定试验方案、试验的监查稽查和 SOP 的职责要明确。

研究合同的签订是落实试验方案的执行，确保试验进程按计划完成，并为监查管理提供依据；要以书面协议的形式表现，职责分工要明确，不能含糊其辞，对关键名词应予定义。只有准备充分、条件满足，才能启动临床试验。

一、进行临床试验科学性方面的必要条件是什么

我国现行的 GCP 第五条规定：“进行药物临床试验必须有充分的科学依据。在进行人体试验前，必须周密考虑该试验的目的及要解决的问题，应权衡对受试者和公众健康预期的受益及风险，预期的受益应超过可能出现的损害。选择临床试验方法必须符合科学和伦理要求。”

进行药物临床试验前，必须经过药品监督管理部门批准，这是法规性要求；而药品监督管理部门审批的依据，则是科学性的要求。这就需要申办者提供充分的科学依据，具体为申报的几项基本研究资料。主要有以下几项。

- 药物的化学组成、理化特性及质量标准以及科学的药品质量检查及控制方法。
- 准备临床用的剂型及其生物利用度等有关数据。
- 试验用药物的制备应符合 GMP 要求。

- 必要的临床前药理研究资料，包括药效学和药代动力学研究结果。
- 必要的临床前毒性研究资料，要求有周密而详细的不同种属动物实验，测定各种重要的毒性指标，并报告各有关阳性和阴性结果，以及安全及毒性剂量。至少包括两种以上动物（应包括鼠类和狗）的急性毒性和长期毒性研究资料。

- 提出周密的人体试用计划，该计划应包括：

- ① 试用研究的目的及要解决的问题；
- ② 药物的剂型及质量；
- ③ 负责制定和执行人体试用计划的主要负责人和研究组成员的合格证明、姓名、学历、所受临床药理学培训情况，以及进行新药临床试用的经验；
- ④ 进行人体试用研究组的设施和条件及安全保障措施；
- ⑤ 编写好研究者手册 (investigator brochure, IB)，即研究者要有一份全面介绍有关试验用药品临床与临床前物理、化学及药理学资料的汇编，其中应包括人体的适应证范围，以及可能出现的副作用及处理方法；
- ⑥ 所需受试者（健康志愿者或病人）的入选条件、数量及分组条件，以及如何处理试用中途退出的病例 (dropout)；
- ⑦ 提出人体准备试用的初始剂量及剂量增加的方法和依据，给药途径和间隔时间等；
- ⑧ 临床及化验室评价指标和方法的要求；
- ⑨ 指出需立即报告的与该药理及毒性有直接关联的重要反应；
- ⑩ 附有详细说明的受试者知情同意书 (informed consent form)，其中应对药物试用可能发生的治疗效果及危险性做出描述，并指出受试者必要时可随时退出临床试验而不会受到任何惩罚。

上述列出科学性依据的主要资料，当然应依据《药品注册管理办法》的具体要求准备申报资料。

在 GB/T 28001—2001 中对“风险”(risk) 定义为：“某一特定危险情况发生的可能性和后果的组合”。对“风险评价”(risk

assessment) 定义为：“评估风险大小以及确定风险是否可容许的全过程”。

在药物临床试验中很可能发生不良事件 (adverse event) 或严重不良事件 (serious adverse event)，这就是药物临床试验的风险。SFDA-GCP 对“不良事件”定义为：“病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件，但并不一定与治疗有因果关系”。对“严重不良事件”定义为：“临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件”。日常应用药物的不良反应也应视为风险。《赫尔辛基宣言》及 CIOMS 的伦理学原则，以及各种类型的 GCP 的要求，甚至在日常的医疗活动中，都要做到：为治疗某种疾病而摄入一种药品的受益 (benefit) 应当超过该药带来的风险 (risk)，也就是说，受益-风险比 (benefit/risk) 应为人们所接受。一个具有不可接受的受益-风险比的药物不可能得到药品监督管理部门的批准；而且若有其他更好的药物存在，医生也不应当使用风险大的药物。

临床试验方法的选择必须符合科学和伦理要求，这在试验设计中应予注意。例如为对照或开放、平行或交叉、双盲或单盲、随机化的方法和步骤、单中心或多中心等。试验方案 (protocol) 不仅要叙述试验的背景、理论基础和目的，而且要叙述试验设计、方法和组织，包括统计学考虑、试验执行和完成的条件。

- 开放试验是指试验的治疗分配对所有试验参与者均不保密，所以其设计包含了较多的偏差，在评估其结果时应十分小心。

- 单盲 (single blinding) 是指仅让对试验结果进行评估的人员 (研究者、统计师) 对治疗分配保持未知，而发药者和受试者明确知道试验治疗。故这类试验的结果多带有一定的偏差性。

- 双盲 (double blinding) 是指所有参与试验的人员对试验治疗的分配均保持未知。由于此类试验可完全避免对结果分析产生主观偏差，因此成为临床试验设计的金标准，并为管理当局认可。

二、对临床试验用药品如何进行管理

SFDA-GCP 第六条规定：“临床试验用药品由申办者准备和提

供。进行临床试验前，申办者必须提供试验药物的临床前研究资料，包括处方组成、制造工艺和质量检验结查。所提供的临床前资料必须符合进行相应各期临床试验的要求，同时还应提供试验药物已完成和其他地区正在进行与临床试验有关的有效性和安全性资料。临床试验药物的制备，应当符合《药品生产质量管理规范》。”

药品是关系生命安危的特殊商品，而试验用药品尚未得到注册上市，还不是“商品”，更应严格进行管理。在临床试验中，应保证研究用新药（IND）仅供符合某一试验入组标准的受试者使用，同时通过对试验用药品的计数来确保每位受试者的依从性（obedience）。为此，临床试验用药品只有在获得了国家药品监督管理部门及伦理委员会的批准后，才能（合法）发送到试验点，并应由主要研究者指定的人员（可为药剂师、协调研究者或研究者本人）对研究用新药（IND）进行管理，包括在试验文档中详细记录药品（包括阳性对照品和安慰剂）的接收、发放、储存、回收及销毁的情况。受试者应被告知在试验结束后要归还所有剩余药品和已用药品的包装盒，以便对受试者的实际用药情况进行评估。

所有试验用药品（investigational product）应保管在安全、符合适当储存条件的地方。在双盲试验中，还应保证试验用药品是严格按照随机编号的顺序发放，以确保有效的治疗分配。

临床试验用药品的包装和标签也应由申办者负责提供。标签上需注明“仅供临床试验用样品”字样。此外，应根据试验方案的要求标明药品编号、试验随机号、单位包装数量、服用方法、储存条件、药品有效期或再检测日期以及生产厂家等。在双盲试验中，试验用药品与对照药品的包装及标签应一致。

当然，生产厂家，即临床试验药物的制备，应符合 GMP 要求。

三、对参与临床试验的机构及研究者有什么要求

SFDA-GCP 第七条规定：“药物临床试验机构的设施与条件应满足安全有效地进行临床试验的需要。所有研究者都应具备承担该项临床试验的专业特长、资格和能力，并经过培训。临床试验开始

前，研究者和申办者应就试验方案、试验的监查、稽查和标准操作规程以及试验中的职责分工等达成书面协议。”

这一条有3个含义，一是药物临床试验机构资格的认定；二是研究者资格的认定；三是申办者与研究者要达成临床试验的书面合同。

《药品研究机构登记备案管理办法（试行）》第五条规定：“申请登记备案的药品研究机构，应具备下列条件：

1. 具有法人资格和必要的组织机构；
2. 具有与其研究领域相适应的专业技术人员；研究领域的负责人应具有相关专业大学本科以上学历；
3. 具有与其研究领域相适应的仪器和设备；
4. 具有与其研究领域相适应的工作场所；
5. 从事临床研究的医疗机构，医院床位数不低于500张，专科医疗机构酌减。”

当申办者没有足够的人力资源来实施一项临床试验时，可以委托一个合同研究组织（Contract Research Organization, CRO）来组织并实施试验。SFDA-GCP对“合同研究组织”定义为：“一种学术性或商业性的科学机构。申办者可委托其执行临床试验中的某些工作和任务，此种委托必须做出书面规定。”CRO可以是一个小型、中型或大型的公司，多数为私营企业。大型的CRO通常有数百名员工来承担所有与试验相关的活动，如撰写试验方案、选择研究者、试验监查、准备试验文件、数据处理、结果分析和准备试验总结报告。一些跨国CRO能够组织多国多中心参与国际临床试验。当由CRO代表申办者（客户）实施临床试验时，试验协调员通常直接与CRO联络。有时申办者的代表会与CRO的监查员一起进行试验点的访视，以确保CRO按照要求正确地执行其职责。

根据新药临床研究与注册审评工作的需要，确保临床研究质量，国家确定了一批国家临床研究基地。另外，法律规定，国家药品监督管理部门与国家卫生行政部门出台《药物临床试验机构资格认定办法》来规范医疗机构等药物临床试验机构的资格认定工作。

研究者的资格认定，涉及执业医师以及从事临床药学工作的执业药师。国家均有法律法规在规范着执业者的资格认定工作。例如，自 1999 年 5 月 1 日起施行的《中华人民共和国执业医师法》；再如，人事部与原国家药品监督管理局联合印发的《执业药师资格制度暂行规定》、《执业药师资格考试实施办法》，SFDA 下属执业药师考试管理中心具体负责执业药师资格考试及注册、继续培训的技术业务组织工作。

申办者与研究者之间应依法签订书面合同，就试验方案、试验的监查、稽查和 SOP 以及试验中的职责分工等达成协议。

第三节 受试者的权益保障

人最宝贵的东西是生命，生命中最宝贵的是健康。用药物进行对疾病的治疗，其目的也在于维护人们的健康；新药试验的目的也在于此。健康志愿者是出于对人类社会的奉献；病人受试者不仅是出于对人类社会的奉献，也憧憬着恢复健康的希望，其基础必须是知情与自愿。志愿与自愿都追求对社会的贡献。任何人都不应对受试者施加任何的思想压力。

对受试者的人格尊严、健康、安全和合法权益的保护是 GCP 的主要宗旨之一。受试者的权益主要包括对参加临床试验的知情权、隐私权、自愿参加和退出权、试验用药物（包括对照药品）的免费使用权、发生不良事件时获得及时救治权、发生严重不良事件时的被赔偿权等。独立的伦理委员会在维护受试者权益方面发挥积极作用。《世界医学大会赫尔辛基宣言》规定的在人体进行临床试验的基本伦理原则主要包括：

- 尊重原则（知情和自愿）；
- 有益和无害原则；
- 公正原则等。

一、受试者权益保障的总原则是什么？主要措施有哪些

SFDA-GCP 第八条规定：“在药物临床试验的过程中，必须对

受试者的个人权益给予充分的保障，并确保试验的科学性和可靠性。受试者的权益、安全和健康必须高于对科学和社会利益的考虑。伦理委员会与知情同意书是保障受试者权益的主要措施。”

对参与临床试验的研究者来说，应该将保障受试者的权益、安全和健康置于最高地位，公正、尊重人格、力求使受试者最大程度受益和尽可能避免伤害，这是对受试者权益保障的总原则；当然，对实施 GCP 的临床试验来说，还必须确保临床试验的科学性和可靠性。

一位科学家说得好：“科学也不是万能的。”某一时空的社会利益也是相对的。但相对于受试者的权益、安全和健康的考虑，在提倡“以人为本”的文明社会里，应置于高于对科学和社会利益的考虑。

GCP 所体现出来的、包括独立的伦理委员会和知情同意书为主要支柱的措施有以下几点。

① 在临床试验中严格遵循《世界医学大会赫尔辛基宣言》。

《世界医学大会赫尔辛基宣言》的制定、修订与完善，正是国际社会对至真、至善、至美的不断追求；各国及国际组织或地区的 GCP 都把《世界医学大会赫尔辛基宣言》作为临床试验中保护人类受试者的道德伦理准则。其中，最主要的伦理原则是尊重原则（知情和自愿）、有益和无害原则、公正原则等。

② 对研究者的资格及所能支配、调动的医疗资源做出规定。

《中华人民共和国执业医师法》强调了“医师应当具备良好的职业道德和医疗执业水平，履行防病治病、救死扶伤、保护人民健康的神圣职责”，并要“依法取得执业医师或者执业助理医师资格，经注册在医疗、预防、保健机构中执业”。《药品管理法》也规定了“药物临床试验机构资格的认定办法，由国务院药品监督管理部门、国务院卫生行政部门共同制定”。我国现行的 GCP 规定“负责临床试验的研究者”必须具备“在医疗机构中具有相应专业技术职务任职和行医资格”；临床试验“必须在有良好医疗设施、实验室设备、人员配备的医疗机构进行”，“该机构应具备处理紧急情况的一切设

施，以确保受试者的安全”。

③ 临床试验方案等有关文件必须经伦理委员会批准，并应严格按照试验方案的要求入选受试者。

④ 在开始试验之前，应取得每一位受试者的知情同意书；受试必须完全自愿。

⑤ 受试者在试验过程中发生不良事件时，必须及时给予救治；发生严重不良事件时，还应及时通知伦理委员会和药品监督管理部门。

总之，保护受试者的权益、安全及健康是第一位的，同时也要保证试验资料的准确性、真实性及可信性。而建立独立的伦理委员会并切实认真地履行职责，以及受试者的知情同意，才能使受试者在试验过程中的权益、安全及健康得到保护。

二、为什么要成立伦理委员会？由什么人组成

SFDA-GCP 第九条规定：“为确保临床试验中受试者的权益，须成立独立的伦理委员会，并向国家食品药品监督管理局备案。伦理委员会应有从事医药相关专业人员、非医药专业人员、法律专家及来自其他单位的人员，至少五人组成，并有不同性别的委员。伦理委员会的组成和工作不应受任何参与试验者的影响。”

伦理委员会（Ethics committee, EC）的建立是为了确保临床试验中受试者的权益得到保护，审查临床试验方案是否符合伦理道德，审查研究者资格、设备是否符合要求，审查受试者知情同意书是否出于自愿，以达到受试者安全性和健康不受到损害，并为此种保护提供公众保证。伦理委员会应由一组有资格和经验并能对试验的科学、医学及伦理学方面进行审查评估的人士组成。参照 ICH-GCP 规定，可以理解为至少一名法律专业人员，至少一名独立于试验所在单位之外的人员；参照 SFDA-GCP 可以理解为至少一名女性；总数至少 5 名成员（7~9 名为宜）。伦理委员会的组成和活动不受临床试验组织和实施者的干扰或影响，具有相对的独立性，因此有时又称为独立伦理委员会（Independent ethics committee, IEC），在美国也称为机构审查委员会（Institutional review board，

IRB), 在 ICH-GCP 中并称。各国对独立伦理委员会的法律地位、组成、功能、运作及管理的规定可能不同, 但可以从 WHO 及 ICH 的 GCP 规定中逐渐趋同, 行使的职责必须要确保受试者的权益、安全及健康得到保护。

对伦理委员会实行向 SFDA 备案的制度, 有利于将伦理委员会的活动置于 SFDA 的监管范围, 有利于伦理委员会的成员发挥作用。在我国实施 GCP 及其认证的过程中, 如何发挥伦理委员会的作用, 确实是一项任重道远的工作, 但这也与我国新药研发工作紧密相连, 与我国的社会进步、经济发展紧密相连。充分发挥伦理委员会的作用, 必将在我国推行 GCP 认证过程中得到加强。

三、GCP 对伦理委员会审批试验方案有什么规定

SFDA-GCP 第十条规定: “试验方案需经伦理委员会审议同意并签署批准意见后方可实施。在试验进行期间, 试验方案的任何修改均应经伦理委员会批准; 试验中发生严重不良事件, 应及时向伦理委员会报告。”

一个法治国家, 需要立法机构的立法, 法律的修订也要经程序办理。同样的道理, 一个临床研究过程中也需要“试验方案”及 SOP 等文件的指导实施。临床试验方案 (protocol) 是一份描述一项临床试验的目的、设计、方法学、统计和组织实施的文件。文件的制定需要科学与法制, 也需要伦理道德。试验方案经过伦理委员会在科学性、伦理学方面的审议, 会使试验方案增加一道“把关”与监督。实质上, 伦理委员会是代表公众的利益、国家的利益, 对受试者的权益、安全及健康进行保护, 对临床试验设计的科学性进行审议。特别是试验中发生严重不良事件时更需要伦理委员会的干预。

四、伦理委员会怎样审查试验方案

SFDA-GCP 第十一条规定, 伦理委员会对临床试验方案的审查意见应在讨论后以投票方式做出决定, 参与该临床试验的委员应当回避。因工作需要可邀请非委员的专家出席会议, 但不投票。伦理委员会应建立工作程序, 所有会议及其决议均应有书面记录, 记

录保存至临床试验结束后五年。

临床试验方案描述了应当如何实施一项临床试验，如应入组某种类型的患者（入组/排除标准）、试验的设计和目的是什么、如何服用试验用药品、怎样进行数据分析以及如何处理不良反应等；这就需要伦理委员会逐条认真讨论，并在讨论后投票表决。这个讨论过程当然应有程序。程序（procedure）就是为进行某项活动或过程所规定的途径（ISO 9000：2000）。所有会议及其决议都应有记录，FDA 有句名言：“Not documented, not happened！”（如果没有书面文件记录，那就表明还没有做过这方面的工作！）记录保存至试验结束后 5 年是通常的惯例，以备查考。

五、伦理委员会审议试验方案的重点是什么

我国现行 GCP 第十二条规定，伦理委员会应从保障受试者权益的角度严格按下列各项审议试验方案：

（一）研究者的资格、经验、是否有充分的时间参加临床试验，人员配备及设备条件等是否符合试验要求；

（二）试验方案是否充分考虑了伦理原则，包括研究目的、受试者及其他人员可能遭受的风险和受益及试验设计的科学性；

（三）受试者入选的方法，向受试者（或其家属、监护人、法定代理人）提供有关本试验的信息资料是否完整易懂，获取知情同意书的方法是否适当；

（四）受试者因参加临床试验而受到损害甚至发生死亡时，给予的治疗和/或保险措施；

（五）对试验方案提出的修正意见是否可接受；

（六）定期审查临床试验进行中受试者的风险程度。

这一条实质上是伦理委员会员在履行应尽的职责。这个职责应以文件形式表达出伦理委员会的权利与义务。

1. 伦理委员会的权利

- ① 决定一项临床试验可否进行；
- ② 讨论审查试验方案；
- ③ 审查研究者的资格；

- ④ 审查知情同意书及签订过程；
- ⑤ 审查研究者手册；
- ⑥ 审查试验方案的任何修改；
- ⑦ 审查受试者入选方法，包括招募办法或广告；
- ⑧ 接受严重不良事件报告。

2. 伦理委员会的义务

- ① 应建立并遵循 SOP；
- ② 及时召开会议审核临床试验方案或修改；
- ③ 对临床试验方案的审查意见应在讨论后以投票方式做出决定（委员中参与试验者不投票）；
- ④ 所有会议及决议均应有记录，并签名；
- ⑤ 书面记录应保存至试验结束后至少 5 年。

六、伦理委员会的意见可有几种

我国现行 GCP 第十三条规定，伦理委员会接到申请后应及时召开会议，审阅讨论，签发书面意见，并附出席会议的委员名单、专业情况及本人签名。伦理委员会的意见可以是：

- (一) 同意；
- (二) 做必要的修正后同意；
- (三) 不同意；
- (四) 终止或暂停已批准的试验。

ICH-GCP 对“意见”定义为：指独立伦理委员会提供的裁决和/或建议。

七、研究者如何向受试者说明临床试验的详细情况

SFDA-GCP 第十四条规定，研究者或其指定的代表必须向受试者说明有关临床试验的详细情况：

(一) 受试者参加试验应是自愿的，而且有权在试验的任何阶段随时退出试验而不会遭到歧视或报复，其医疗待遇与权益不会受到影响。

(二) 必须使受试者了解，参加试验及在试验中的个人资料均属保密；必要时，药品监督管理部门、伦理委员会或申办者，按规

定可以查阅参加试验的受试者资料。

(三) 试验目的、试验的过程与期限、检查操作、受试者预期可能的受益和风险，告知受试者可能被分配到试验的不同组别。

(四) 必须给受试者充分的时间以便考虑是否愿意参加试验，对无能力表达同意的受试者，应向其法定代理人提供上述介绍与说明；知情同意过程应采用受试者或法定代理人能理解的语言和文字，试验期间，受试者可随时了解与其有关的信息资料。

(五) 如发生与试验相关的损害时，受试者可以获得治疗和相应的补偿。

上述向受试者说明有关临床试验的详细情况，就是知情 (information)；受试者在知情的基础上，才能知情同意 (informed consent)。知情同意就是指向受试者告知一项试验的各方面情况(必要信息)后，受试者充分理解并自愿确认其同意参加该项试验的过程，须以签名和注明日期的知情同意书做为文件证明。实际上，必要信息→充分理解→完全自愿→书面同意构成知情同意全过程的连接链。

八、对获得受试者知情同意书有何规定

我国现行 GCP 第十五条规定，经充分和详细解释试验的情况后获得知情同意书：

(一) 由受试者或其法定代理人在知情同意书上签字并注明日期，执行知情同意过程的研究者也需在知情同意书上签署姓名和日期；

(二) 对无行为能力的受试者，如果伦理委员会原则上同意、研究者认为受试者参加试验符合其本身利益时，则这些病人也可以进入试验，同时应经其法定监护人同意并签名及注明日期；

(三) 儿童作为受试者，必须征得其法定监护人的知情同意并签署知情同意书，当儿童能做出同意参加研究的决定时，还必须征得其本人同意；

(四) 在紧急情况下，无法取得本人及其合法代表人的知情同意书，如缺乏已被证实有效的治疗方法，而试验药物有望挽救生

命，恢复健康，或减轻病痛，可考虑作为受试者，但需要在试验方案和有关文件中清楚说明接受这些受试者的方法，并事先取得伦理委员会同意；

(五) 如发现涉及试验药物的重要新资料则必须将知情同意书做书面修改送伦理委员会批准后，再次取得受试者同意。

上述规定比较全面地规范获得知情同意书的过程，需要补充的是：

1. 患者须知及知情同意书的语言文字应简明易懂，避免使用晦涩难懂的医学术语，以便受试者对试验过程及试验用药品有清楚明确的了解；

2. 研究者可指定某些有资格的专业人员，如研究护士，来完成获得受试者知情同意的过程；

3. 即使某些检查为常规医疗的一部分，也应在对受试者采取任何试验相关的检查及治疗措施前获得知情同意书；

4. 如果试验须入组儿童或无法亲自给出知情同意书的受试者，如有智力、精神障碍时，获得知情同意的过程应有独立的证人参与，并由此受试者的合法代理人代为签署知情同意书。

第四节 试验方案

试验方案 (protocol) 或称为临床试验方案 (clinical trial protocol, CTP)，犹如航海中的方向舵及指南针，遵循这个预定的方向，就可使航船到达目的地的彼岸。试验方案要叙述试验的背景、理论基础和目的，要讲清试验设计 (试验的质量是设计与实施出来的)、试验方法和组织，特别是统计学的考虑、试验执行和完成的条件。

参加临床试验的每一位研究者 (包括医生、护士等) 都应熟悉掌握试验方案，并定期与申办者进行商讨，以便严格按试验方案要求实施临床试验。

多中心参与的临床试验，各中心也应严格遵循同一试验方案，保证所有数据的同一性。

临床试验方案的制定应依照法规的要求，其内容必须符合 GCP 标准规定，所作的修正也应按程序办理。我国现行 GCP 有关试验方案的第四章，计有 3 条规定。

一、GCP 对试验方案的制定及审批有什么规定

我国现行 GCP 第十六条规定，临床试验开始前应制定试验方案，该方案应由研究者与申办者共同商定并签字，报伦理委员会审批后实施。

WHO-GCP (1992) 也规定了“临床试验应该按照研究者与申办者取得协议签字的方案来进行”；“方案应该在科学上和道德上由一个或多个合适组成的，不受研究者和申办者影响的复阅集体所鉴订”。这个复阅集体主要指伦理委员会。

ICH-GCP 的 4.5.1 规定：“研究者或研究机构应遵从试验方案实施临床试验，该方案已获得申办者同意，需要时应获得管理当局许可，且获得机构审查委员会或独立伦理委员会的批准或赞同意见。研究者或研究机构和申办者应签署试验方案，或签署其他替代性合同以确认。”实际上，包含了与申办者达成共识、伦理委员会审批、管理当局许可。

二、临床试验方案的内容包括哪些

我国现行 GCP 第十七条规定了，临床试验方案应包括以下内容：

- (一) 试验题目；
- (二) 试验目的，试验背景，临床前研究中有临床意义的发现和与该试验有关的临床试验结果、已知对人体的可能危险与受益，及试验药物存在人种差异的可能；
- (三) 申办者的名称和地址，进行试验的场所，研究者的姓名、资格和地址；
- (四) 试验设计的类型，随机化分组方法及设盲的水平；
- (五) 受试者的入选标准，排除标准和剔除标准，选择受试者的步骤，受试者分配的方法；
- (六) 根据统计学原理计算要达到试验预期目的所需的病例数；

- (七) 试验用药品的剂型、剂量、给药途径、给药方法、给药次数、疗程和有关合并用药的规定，以及对包装和标签的说明；
- (八) 拟进行临床和实验室检查的项目、测定的次数和药代动力学分析等；
- (九) 试验用药品的登记与使用记录、递送、分发方式及储藏条件；
- (十) 临床观察、随访和保证受试者依从性的措施；
- (十一) 中止临床试验的标准，结束临床试验的规定；
- (十二) 疗效评定标准，包括评定参数的方法、观察时间、记录与分析；
- (十三) 受试者的编码、随机数字表及病例报告表的保存手续；
- (十四) 不良事件的记录要求和严重不良事件的报告方法、处理措施、随访的方式、时间和转归；
- (十五) 试验用药编码的建立和保存，揭盲方法和紧急情况下破盲的规定；
- (十六) 统计分析计划，统计分析数据集的定义和选择；
- (十七) 数据管理和数据可溯源性的规定；
- (十八) 临床试验的质量控制与质量保证；
- (十九) 试验相关的伦理学；
- (二十) 临床试验预期的进度和完成日期；
- (二十一) 试验结束后的随访和医疗措施；
- (二十二) 各方承担的职责及其他有关规定；
- (二十三) 参考文献。

上述是 SFDA-GCP 的有关规定，与 WHO-GCP 附录 1 基本一致。此外，试验方案还应包括有关试验管理协议部分，如试验方案的修订、监查员的责任、稽查程序、伦理委员会、保密及泄密事项、研究者总结报告的格式与要求及签名页等内容。

ICH-GCP 对“6. 临床试验方案及方案增补”规定了“临床试验方案通常包括以下标题”：

- 一般资料

- 背景资料
- 试验目标及目的
- 试验设计
- 受试者选择与退出
- 受试者的治疗
- 疗效评估
- 安全性评估
- 统计
- 直接查阅原始数据或文件
- 质量控制与质量保证
- 伦理学
- 数据处理和记录保存
- 财务与保险
- 出版策略
- 补充说明

鉴于试验方案与临床试验总结报告密切相关，相关信息可互为参考。

三、临床试验中需对试验方案修正，如何办理

SFDA-GCP 第十八条规定，临床试验中，若确有需要，可以按规定程序对试验方案作修正。

ICH-GCP 中称试验方案增补。

总之，临床研究机构的文件系统中应有关于修正试验方案的SOP。

第五节 研究者的职责

在临床试验中，研究者（investigator），在很大的程度上是使试验顺利进行并取得成功的关键因素；而研究者的教育、培训、经验与技能是构成其素质结构的四个要素；当然表现娴熟的技术能力的同时，还必须具有一定的管理能力，其中包括质量管理的能力。

学者们根据 ICH-GCP 总结出了 12 条所谓“合格研究者”的金标准（gold standard），这些标准体现在临床试验过程中就是保证临床试验取得成功的关键原则。

研究者的职责在我国现行 GCP 中计 13 条，除第十九条阐明研究者具备的条件外，其余 12 条阐述了研究者的职责。研究者符合条件且充分履行职责，就会闪烁金子般光芒——达到合格研究者的“金标准”。

在我国各类医疗机构中有一大批技术精湛的临床医务工作者，但在临床试验的质量管理方面还需要在推行 GCP 实施与认证的过程中进行大力培训，严格要求，在新药临床试验中锻炼成长，特别是对一些年轻有为的医生们来说，更需要为国家的富强、民族的振兴做出努力。

一、负责临床试验的研究者应具备什么条件

我国现行 GCP 第十九条规定，负责临床试验的研究者应具备下列条件：

- (一) 在医疗机构中具有相应专业技术职务任职和行医资格；
- (二) 具有试验方案中所要求的专业知识和经验；
- (三) 对临床试验方法具有丰富经验或者能得到本单位有经验的研究者在学术上的指导；
- (四) 熟悉申办者所提供的与临床试验有关的资料与文献；
- (五) 有权支配参与该项试验的人员和使用该项试验所需的设备。

合格的试验研究者必须对临床试验的质量和试验中受试者的安全及权益负责，必须在合法的医疗机构中任职行医，具有资格证书，并且熟悉遵守中国有关法规和道德规范的医师；研究者应具有试验方案中所要求的专业（如心内科、神经内科等）知识经验，并能得到有经验的同事在学术上的支持。

一个合格的研究者应具备完成特定的临床试验所需的教育、培训及必要的经验与技能；执业医师的资格认定由法定的卫生行政部门负责。研究者在临床试验之前必须熟悉试验用药品的用法、试验

方案，并应严格按照 GCP 的要求去实施试验；同时，研究者应在规定的时间内完成所承诺的合格受试者入组的数量及试验任务。

WHO-GCP (1992) 对研究者资格要求如下：

- 是一位有适当资格的人，法律上允许行医或牙医；
- 有方案所定的医学领域的良好知识和经验；
- 有与国家法规相称的资格与能力，以更新的履历和其他证书为凭据；

• 在临床试验研究方法上有经验，或可从有经验的同行接受科学上的支持；

- 熟悉已有的相关资料和文献，以及所有主办者提供的信息；
- 有机会获得人力、物力以为试验的正确执行而负起完全责任；
- 了解并遵守国家规章和法律要求。

ICH-GCP 的“4.1 研究者资格及认可”也规定了 5 点。在对“4. 研究者”则规定了 13 点，除 4.1 外，基本对应了“合格研究者的金标准”，当然还吸收了 ICH-GCP 中的其他有关要求。这 12 个标准是：

1. 熟知并遵循试验方案；
2. 选择、培训并记录适当的人员；
3. 认真记录试验数据；
4. 保证研究设备的够用和可靠；
5. 最大程度地保护受试者；
6. 准确预测并记录受试者的入选情况；
7. 严格地对试验用药进行计数和管理；
8. 及时、有效地报告；
9. 保证实验室评价的质量；
10. 很好地保留试验资料和档案；
11. 最大限度地提高数据的质量；
12. 使每个有关人员全面知晓应了解的信息。

二、GCP 规定研究者如何对待试验方案

SFDA-GCP 第二十条规定，研究者必须详细阅读和了解试验

方案的内容，并严格按照方案执行。

试验方案是详细叙述临床研究如何进行的主要文件。研究者是具体实施临床试验方案的主要执行者，所以必须认真阅读和了解试验方案的内容，并严格按照方案执行。我国 GCP 规定，临床试验方案由研究者与申办者共同制定。实际运作中，申办者也可以先拿出方案草稿，共同研究制定。SFDA-GCP 第二十条，也正是合格研究者金标准的第一点，也就是说研究者职责的首要标准是必须熟知并遵循试验方案。这个过程有 5 个关键质量控制点。

- ① 阅读：认真阅读并熟悉其内容。
- ② 同意：与申办者对试验方案逐一讨论，不放过任何疑问，要充分理解并完全同意方案的所有内容；要在试验方案上签字以表示正式同意并严格遵循方案内容。双方共同努力使方案的设计更加科学合理。
- ③ 遵循：严格遵循试验方案。因为任何微小的偏离都可能使研究结果出入较大，所以任何偏离试验方案的行为必须如实记录。对试验方案的违背往往被监查员视为违约，被药品监督管理部门视为严重缺陷。
- ④ 可达：所有的研究人员在任何时间都应当能够随身查阅试验方案，可与研究者手册一样做到人手一份。考虑到其保密性，对其分发应当控制并记录。
- ⑤ 存档：应当将最新的试验方案保存在研究档案中，老的版本应当注明“已过时”字样并远离现行版本保存，以免混淆。

三、GCP 规定研究者如何对待试验药物

SFDA-GCP 第二十一条规定，研究者应了解并熟悉试验药物的性质、作用、疗效及安全性（包括该药物临床前研究的有关资料），同时也应掌握临床试验进行期间发现的所有与该药物有关的新信息。

如果将研究者比喻为战士，试验用药物就是武器；只有掌握武器的性能，才能充分发挥其在防病治病中的作用。

药品是关系人命安危的特殊商品，而试验药物尚未被证实是安

全有效、尚未批准为商品，因此就更需要严格进行计数和管理。对试验药物管理的控制点有以下几点。

- 只有在获得 SFDA 及伦理委员会批准后，才能发送试验用药品到试验点，并应有专人管理。
- 要特别详细地保存试验用药的记录。包括从申办者接受的数量，保留在试验点的数量，分发给每个受试者的数量，以及从受试者回收与退回申办者的数量。
- 按照要求的条件储存试验药物。
- 要认真向受试者解释药品的使用时间和方法，以保证治疗的依从性，并通过计数来确认受试者的依从性。
- 鼓励受试者将空的和未使用的药品包装盒退回，且不可随意销毁和遗弃。

WHO-GCP 的“4.6 研究药物”的要求，直接影响了 SFDA-GCP 第二十一条的规定。而 ICH-GCP “4.6 试验用药品”细化为 6 点，关键词是：计数、记录、储存、使用、用法等。总之，要加强试验药物的管理。在双盲试验中还应保证试验用药品是严格按照随机编号的顺序发放，以确保有效的治疗分配。

四、对研究者所在医疗机构有什么要求

SFDA-GCP 第二十二条规定，研究者必须在有良好医疗设施、实验室设备、人员配备的医疗机构进行临床试验，该机构应具备处理紧急情况的一切设施，以确保受试者安全。实验室检查结果应准确可靠。

临床试验的实施是一项团队工作。临床试验的成功与否，不仅取决于研究者队伍的素质，也取决于研究者所在医疗机构的条件。这就要求研究者所在医疗机构能为临床试验提供良好医疗设施、实验室设备，而且具备处理紧急情况的一切设施，以确保受试者安全，实验室检查结果准确可靠。而实验室设备等还应定期进行校准，以确保质量得到控制。

《药品临床研究的若干规定》提出了“选择药品临床研究单位的基本原则”，I～Ⅲ期临床试验的研究单位应是国家药品临床研

究基地。而若因特殊需要，选择非基地也应是登记备案的医疗机构。《药品研究机构登记备案管理办法》规定了从事临床研究的医疗机构，医院床位数不低于 500 张，专科医疗机构酌减。

五、研究者如何获得有关方面的支持

SFDA-GCP 第二十三条规定，研究者应获得所在医疗机构或主管单位的同意，保证有充分的时间在方案规定的期限内负责和完成临床试验。研究者须向参加临床试验的所有工作人员说明有关试验的资料、规定和职责，确保有足够的数量并符合试验方案的受试者进入临床试验。

根据 ISO 9000 系列标准及全面质量管理（TQM）的要求，在临床试验的全过程中应加强全员参与的全面管理。“领导作用”体现在研究者所在医疗机构或主管单位的同意，并保证有充分的时间在方案规定的期限内负责和完成临床试验。

如果说临床试验是一个系统工程的话，这个系统工程不是一个主要研究者能包揽完成的。因此研究者与协调研究者之间的相互协作至关重要：

- 主要研究者负责对整个试验的全面管理以及对受试者提供医疗保障；
- 协调研究者负责试验中对受试者进行随访；特定的试验协调员负责试验所产生的大量文件及管理工作；
- 参与试验的所有工作人员各负其责，协调合作，充分发挥团队精神。

研究者要有充分的时间保障，是不同类型的 GCP 都规定了的。在决定是否参加一项临床试验前，研究者应认真考虑试验可能会占用的时间，它包括入组受试者、配合申办者监控试验质量、参加研究者会议、定期随访受试者、接受申办者或管理当局对试验的稽查或视察。因此，为保证临床试验的质量、试验进度以及严格按照 GCP 要求进行试验，研究者应确保有足够的时间来完成临床试验。

在试验中，主要研究者的“领头”作用不仅表现在临床试验的技术安排上，也表现在领导艺术上，团结起一班人，协调合作，特

别是要向参加临床试验的所有工作人员说明有关试验的资料、规定和职责，确保有足够数量并符合试验方案的受试者进入临床试验，确保高质量地完成临床试验。

六、研究者如何取得知情同意书

SFDA-GCP 第二十四条规定，研究者应向受试者说明经伦理委员会同意的有关试验的详细情况，并取得知情同意书。

SFDA-GCP 第十五条规定对获得受试者知情同意书，不仅强调了要经充分和详细解释试验后获得，而且从保障受试者权益方面强调了法律手续。而第二十四条是从研究者的职责角度，应向受试者说明经伦理委员会同意的有关试验的详细情况，并取得知情同意书。当然主要研究者（principal investigator）可以亲自也可以委托主要助手即合作研究者（co-investigator）或其他参加人员即协助研究者（sub-investigator）如研究护士，向受试者说明经伦理委员会同意的有关试验的详细情况。语言应通俗易懂，态度应诚恳和蔼，认真解答受试者的疑问及一些有关参加试验的棘手问题（如对饮酒等的影响），这一过程必须不带有任何强迫或引诱的意图。先由研究护士或有资格的试验协调员向受试者解释患者须知，再由研究者获得知情同意书，同时确认受试者已被告知了所有信息就成为可被接受的程序。当然这一程序应事先得到伦理委员会的批准以及申办者的同意。

七、由谁做出与临床试验相关的医疗决定

SFDA-GCP 第二十五条规定，研究者负责做出与临床试验相关的医疗决定，保证受试者在试验期间出现不良事件时得到适当的治疗。

在临床试验中，研究者对受试者负有医疗责任。为此，应在临床试验前对每一名受试者的医学情况进行全面检查，包括其诊断、并发症、用药情况；在临床试验中应认真而密切地观察任何与试验相关的不良事件，包括异常的实验室检查值，如有发生，给予适当的处理（健康情况不适合继续参加试验的病人，应及时请其退出临床试验）；试验结束后继续进行观察一

段时间，注意可能延迟出现的不良反应并予以处理，也了解疗效持久的时间。

八、临床试验过程中如何保障受试者安全

SFDA-GCP 第二十六条规定，研究者有义务采取必要的措施以保障受试者安全，并记录在案。在临床试验过程中如发生严重不良事件，研究者应立即对受试者采取适当的治疗措施，同时报告药品监督管理部门、卫生行政部门、申办者和伦理委员会，并在报告上签名及注明日期。

研究者职责之一就是处理和报告严重不良事件（serious adverse event，SAE）。在临床试验过程中如发生 SAE，研究者应立即对受试者采取适当的治疗措施，同时报告药品监督管理部门及卫生行政部门、申办者和伦理委员会，并在报告上签名及注明日期。保障受试者安全，首要的是及时适当的治疗。

这一条也要求，应及时记录所有发生的不良事件，而不论其是否与试验药物有因果关系。例如，受试者在参加试验后在雪地滑倒并骨折，也应当及时记录和报告。为了保证不良事件的有效记录和报告，申办者可以提供书面的表格和程序。在临床试验过程中发生 SAE 时，研究者应在获知消息后 24h 内通过电话或传真向有关部门及申办者报告，并应全面、详细地提供 SAE 的有关情况，特别是如发生严重的与试验用药品相关的、且以前未知的（未在研究者手册中记载的）不良反应，都应及时、有效地报告。

九、对研究者记录试验数据，有什么要求

SFDA-GCP 第二十七条规定，研究者应保证将数据真实、准确、完整、及时、合法地载入病历和病例报告表。

研究者应确保将数据真实、准确、完整、及时、合法地载入病历和病例报告表，确保将任何观察与发现都正确而完整地记录于病历和病例报告表上，记录者应在表上签名。

病例报告表（case report forms, CRF）或称病例记录表（case record forms, CRF）是用来记录向申办者报告每位受试者情况的所有试验资料的书面形式。可以是卡片的形式，也可以是小册

子的形式，应当易于编码并适合纸质与计算机之间的转换；一些发达国家采用电子或光学载体的形式。病例报告表的科学合理设计，会有利于临床试验的成功。一般要求用黑色圆珠笔填写，可使用复写纸或无碳复写纸，这样可得到多份试验数据记录，这是一种有用的安全防范措施。为避免数据的丢失，在任何情况下都不要将惟一的一份数据邮寄，在数据成批时更是如此。CRF作为原始资料不得更改。做任何更正时不得改变原始记录，只能附加叙述说明理由，由做出更改的研究者签名并注明日期。

十、如何进行对临床试验的监查、稽查和视察

SFDA-GCP第二十八条规定，研究者应接受申办者派遣的监查员或稽查员的监查和稽查及药品监督管理部门的稽查和视察，确保临床试验的质量。

实施监查、稽查和视察是GCP的一个原则。

监查员（monitor）是由申办者任命并对申办者负责的具备相关知识的人员，其任务是监查和报告试验的进行情况和核实数据。

稽查（audit）是指由不直接涉及试验的人员所进行的一种系统性检查，以评价试验的实施、数据的记录和分析是否与试验方案、标准操作规程以及药物临床试验相关法规要求相符。稽查员应由申办者指定的有资格的且独立于申办者、药品临床研究之外的人员来担任，以确保其所做评估的客观真实性。

视察（inspection）是药品监督管理部门对一项临床试验的有关文件、设施、记录和其他方面进行官方审阅，视察可以在试验单位、申办者所在地或合同研究组织所在地进行。

若某一临床试验资料将用于申请新药的上市许可，那么该试验被视察的可能性就较大。

十一、GCP对临床试验的费用如何规定

SFDA-GCP第二十九条规定，研究者应与申办者商定有关临床试验的费用，并在合同中写明。研究者在临床试验过程中，不得向受试者收取试验用药所需的费用。

十二、GCP 对总结报告如何规定

SFDA-GCP 第三十条规定，临床试验完成后，研究者必须写出总结报告，签名并注明日期后送申办者。

总结报告（final report, FR）是在研究结束后先由生物统计人员将对所得到的数据进行处理和分析，得到统计结果，然后据此结果由申办者与研究者一起协商撰写的一份临床试验总结性文件。临床试验总结报告应与试验方案一致，具体内容见本章第八节第四题。

SFDA-GCP 第三十条规定研究者应签名以示对总结报告内容的认可。在签署意见之前应认真阅读和斟酌其各项内容，并确认报告的真实、准确、完整地反映试验项目的开展过程，并对试验数据进行客观合理的解释，试验结果是科学、可靠的。

在多中心试验结束后，由主要研究者将每个中心研究的总结报告综合写出一份综述的总结报告。向药品监督管理部门提交的总结报告除了由研究者和申办者签署外，还应有研究者所在临床研究基地签署意见并盖章。

十三、GCP 对中止一项临床试验有什么规定

SFDA-GCP 第三十一条规定，研究者中止一项临床试验必须通知受试者、申办者、伦理委员会和药品监督管理部门，并阐明理由。

在临床试验过程中，由于安全性原因，或由于其他原因，研究者与申办者协商后认为试验必须中止或终止，研究者应通知受试者，并给予合适的治疗和随访。同时，还应通知伦理委员会和药品监督管理部门。如研究者时间紧迫未来得及征得申办者同意而终止试验，应事后迅速通知申办者、伦理委员会和药品监督管理部门，对中（终）止的理由进行解释。

在现实的科学实践中，中止一项临床试验的可能性是有的；临床试验失败的比例也是不小的（美国的统计资料，在所有临床试验中不能产生有用的结果或不能作为新药审评依据的约占 10%～30%）。在药品上市后，在Ⅳ期临床研究中或在临床使用中发生严

重的药品不良反应（ADR），主动从市场撤掉，或被撤销上市许可证，也时有发生。例如，1997 年由美国 FDA 批准的拜耳公司开发的降低胆固醇的新药拜斯亭因严重的横纹肌溶解副作用的频繁报道，而于 2001 年由拜耳公司主动从市场撤掉。

总之，为了人类的健康，必须严格药品的管理，包括某一个新药临床试验的终止。

第六节 申办者的职责

申办者（sponsor）是指发起一项临床试验，并对该试验的启动、管理、财务和监督负责的公司、机构或组织。这是我国 GCP 的定义。而 WHO 及 ICH 的 GCP 对申办者定义中包括有“个人”，这可能是针对世界范围内的不同情况而言的。

作为发起临床试验的申报主办者，实际上是新药的研究开发和新药证书（或生产许可证）的申报单位，也可以是为了药品进口注册的目的在我国进行临床试验的国外企业。在国外，申办者通常为制药公司。但是在我国，除了多数情况下为制药公司或药厂外，申办者还可能是其他组织或机构，如从事新药研究开发的研究单位或院校。此外，如果是由研究者自己单独或与别人合作启动、组织并实施一项临床试验，那么国际上称其为申报研究者（sponsorinvestigator）。

按照《药品注册管理办法》第六条的规定，新药研究（包括临床研究）的申办者必须在我国有法人资格的单位，若申办者为一外国机构则必须有一个在中国具有法人资格的代表，按中国法规履行规定的责任。

我国现行 GCP 第六章“申办者的职责”，计有 13 条。WHO-GCP（1992）将申办者的职责分为一般任务与特殊职责两部分；而 ICH-GCP 强调了 23 点。

申办者在新药研发过程中处于举足轻重的地位，既是临床研究的发起者、申请人、组织者，又是临床试验过程的监查者以及委托

第三方稽查的策划者。

一、申办者总的职责与任务是什么

SFDA-GCP 第三十二条规定，申办者负责发起、申请、组织、监查和稽查一项临床试验，并提供试验经费。申办者按国家法律、法规等有关规定，向国家食品药品监督管理局递交临床试验的申请，也可委托合同研究组织执行临床试验中的某些工作和任务。

从质量管理体系的理论出发，申办者应该为临床试验的进行建立一套质量保证体系（包括独立的稽查），建立详细成文的标准操作规程（SOP），以符合 GCP 的要求。

申办者在临床试验前应与研究者及其所在研究机构签订一份书面合同，阐明职责分工；对试验方案应协商一致并签名，以此作为一份临床试验的细节和数据记录方法（即病例报告表 CRF）的协议书。试验方案的任何重大补充必须以正当理由递送伦理委员和药品监督管理部门，在补充履行之前，申办者与研究者均应有协议文件。

在我国，药品管理法律法规体系的健全已使得新药临床试验走上规范化的道路；国家通过法律法规的实施及 GCP 认证，来履行对药物临床试验的监管。申请临床试验，必须经国家药品监督管理部门批准，必须在具有药物临床试验资格的医疗机构等单位进行。当然，申办者可以将任何或全部契约的责任转移到一个科学实体的合同研究组织（CRO），并签订合同。

二、申办者如何选择临床试验的机构和研究者

SFDA-GCP 第三十三条规定，申办者选择临床试验的机构和研究者，认可其资格及条件以保证试验的完成。

《药品管理法》第二十九条规定了“药物临床试验机构资格的认定办法，由国务院药品监督管理部门、国务院卫生行政部门共同制定”。第三十条规定了临床试验机构必须执行药物临床试验质量管理规范。《药品管理法实施条例》第三十条规定，药物临床试验申请经国务院药品监督管理部门批准后，申报人应当在经依法认定

的具有药物临床试验资格的机构中选择承担药物临床试验的机构，并将该临床试验机构报国务院药品监督管理部门和国务院卫生行政部门。

国家自 1983 年起确定药品临床基地或临床药理基地，20 年来国家药品临床研究基地已初步形成专业齐全的药物临床研究系统，基本上满足了新药临床试验的需要。

三、申办者提供的研究者手册的内容包括哪些

SFDA-GCP 第三十四条规定，申办者提供研究者手册，其内容包括试验药物的化学、药学、毒理学、药理学和临床的（包括以前的和正在进行的试验）资料和数据。

研究者手册 (investigators brochure) 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；实际上是一本与试验药物在人类受试者中的研究相关的该试验药物的临床和非临床资料的汇编。主要内容包括：

- ① 试验药物的理化性质和药理特性；
- ② 动物实验及已经进行的临床试验资料；
- ③ 试验可能的风险及不良反应；
- ④ 特殊的试验方法、观测方法及注意事项；
- ⑤ 过量使用时，可能出现的后果及治疗方法等。

在手册编排上，其目次可按下述顺序安排。

(一) 概要：对新药在不同研究阶段所得出的物理、化学、药理、药学、毒理、药代动力学及临床资料的简要概述；

(二) 介绍：化学名、通用名、被批准的商品名、活性成分、适应证等；

(三) 药物的物理、化学性质及特性与处方；

(四) 临床前研究：临床前药理学、毒理学、动物体内药效学及药代动力学；

(五) 在人体内的作用：人体药代动力学、安全性及疗效以及市场应用经验，如注明已上市的国家以及所有上市后累计经验的重要资料（如处方、剂量、用法和不良反应等）；

(六) 研究者应用指南：即向研究者提供对新药可能出现的危险、药物过量和不良反应以及临床试验中可能需要的特殊检查、观察和预防措施的解释。

通过研究者手册，研究者可清楚地理解该临床试验及试验药物的全貌。在评价不良事件（adverse event，AE）与试验药物的因果关系时，研究者手册尤为重要。

在临床试验过程中，在出现任何重要的有关试验药物的信息时，申办者应当补充或更新研究者手册，并及时提供给研究者。

研究者手册及其更新版本应当提交给伦理委员会一份。

四、什么情况下才能进行临床试验

SFDA-GCP 第三十五条规定，申办者在获得国家食品药品监督管理局批准并取得伦理委员会批准件后方可按方案组织临床试验。

试验方案的科学合理，申报程序的规范合法，申办者才能与研究者一起来启动临床试验。国家食品药品监督管理局的批准件及伦理委员会的批准件，意味着申报资料经过了审查认可，其中包括了试验方案。

研究者对保证遵循方案负有责任，为强化研究者对方案的依从性（compliance）及对 GCP 和 SOP 的依从性，在临床试验开始前应进行一次培训或学习。

五、由谁来设计临床试验方案

SFDA-GCP 第三十六条规定，申办者、研究者共同设计临床试验方案，说明在方案实施、数据管理、统计分析、结果报告、发表论文方式等方面职责及分工。签署双方同意的试验方案及合同。

SFDA-GCP 第十六条也明确试验方案由研究者与申办者共同商定并签字。制定试验方案的依据应参照有关技术指导原则。试验方案详细描述了应如何实施一项临床试验，它定义了应入组何种受试者（入组/排除标准）、试验目的、试验用药品的使用方法、何时进行何种统计分析以及当发生不良事件时如何处理等内容。试验方案的草稿可先由申办者提供，然后由申办者与研究者共同商定。明

确方案实施、数据管理、统计分析、结果报告、发表论文方式等方面职责及分工，有利于临床试验顺利进行。重要的是双方要签署协商一致的试验方案及合同。该合同适用于《中华人民共和国技术合同法》。

六、申办者如何提供试验用药品

SFDA-GCP 第三十七条规定，申办者向研究者提供具有易于识别、正确编码并贴有特殊标签的试验药物、标准品、对照药品或安慰剂，并保证质量合格。试验用药品应按试验方案的需要进行适当包装、保存。申办者应建立试验用药品的管理制度和记录系统。

试验用药品 (investigational product) 包括用于临床试验中的试验药物、对照药品或安慰剂。申办者必须保证试验用药品质量合格。

试验用药品的包装和标签由申办者负责提供。标签须注明“仅供临床试验用样品”字样，此外应根据试验方案的要求标明药品编码、试验随机号、单位包装数量、服用方法、储存条件、药品失效或再检测日期以及生产厂家等。申办者应建立试验用药品的管理制度和记录系统。

在双盲试验中，试验用药品与对照药品的包装及标签应一致。

七、什么是合格的监查员

监查员 (monitor) 是由申办者任命并对申办者负责的具备相关知识的人员，其任务是监查和报告试验的进行情况和核实数据。

SFDA-GCP 第三十八条规定，申办者任命合格的监查员，并为研究者所接受。

监查员是申办者与研究者之间的主要联系人，是由申办者指定的有适当医学、药学或相关专业背景，并经过必要训练，熟悉药品临床试验质量管理规范 (GCP) 和有关法律法规，熟悉试验用药品临床前和临床方面信息以及临床试验方案和相关文件的人员。合格的监查员，除了上述要求外，还应当具有良好的人际沟通能力、合作态度及认真负责、勤奋耐劳的基本素质，重要的是能为研究者所接受。

监查的目的是保证临床试验中受试者的权益得到保护，试验记录和报告数据准确完整并与原始数据或资料（raw data 或 source data）一致，确保试验遵循现行有关法律法规、GCP、SOP 及试验方案。能达到这个目的的监查员，就是合格的监查员。

八、如何建立对临床试验的质量管理

SFDA-GCP 第三十九条规定，申办者应当建立对临床试验的质量控制和质量保证系统，可组织对临床试验的稽查以保证质量。

WHO-GCP（1992）对“关于临床试验的质量保证”（quality assurance relating to trials）定义为，已经建立的系统、过程及质控步骤，以保证试验的执行和数据的生成符合临床试验规范。这包括遵循而用于道德和专业行为、标准操作规程、报告及专业人员的资格规定。

ICH-GCP 对“质量保证”（quality assurance, QA）定义为：“指一类有计划的、系统的行动，其建立是为了确保试验的执行和数据的产生、文件注明（记录）的提供及报告符合 GCP 和现行管理法规要求。”对“质量控制”（quality control, QC）定义为：“指在质量保证系统内执行的操作技术活动，为了保证与试验相关的活动的质量已经符合要求。”

根据质量管理学的理论与实践，客观上在临床试验机构或临床试验过程中存在着一个质量管理体系。尽管 ISO 9000 系列标准是一个通用型的质量管理体系标准，但具体地体现在临床试验过程中的就是 GCP 标准。

SFDA-GCP 第十一章“质量保证”专门对此做出规定。申办者及研究者应采用标准操作规程（SOP），以保证临床试验的质量控制和质量保证系统的实施；同时还应严格遵循管理法规，并认真按研究方案实施，进而保证临床试验中受试者的权益，保证试验记录和报告数据准确、完整可信。

① 临床试验质量控制（QC）：主要通过制定临床试验 SOP，确保临床试验自始至终遵循 SOP 进行操作。QC 为 QA 的一部分。

② 临床试验质量保证（QA）：主要通过独立于临床试验部门

的质量保证系统来实施，稽查员应按照 SOP 进行系统检查，起到了解、反馈指导、评价和确认的作用。

药品监督管理部门通过稽查与视察，对临床试验的质量进行监督管理，这对于实施 GCP 与保证临床试验质量至关重要。

九、对所发生的严重不良事件如何处理

SFDA-GCP 第四十条规定，申办者应与研究者迅速研究所发生的严重不良事件，采取必要的措施以保证受试者的安全和权益，并及时向药品监督管理部门和卫生行政部门报告，同时向涉及同一药物的临床试验的其他研究者通报。

严重不良事件 (serious adverse event, SAE) 是指在临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。由于 SAE 是在任何药物剂量下发生的未预期的医疗事件，因此必须引起高度重视，首先是采取必要的措施以保证受试者的安全和权益，同时要尽快向有关部门报告，还要及时通报同一药物临床试验的其他研究者。

原国家药品监督管理局和卫生部于 1999 年 11 月 23 日发布了《药品不良反应监测管理办法》(试行)，其附“药品不良反应报告表”的关联性评价采用 WHO 的分类原则。2004 年 3 月 4 日卫生部和 SFDA 发布《药品不良反应报告和监测管理办法》。WHO 的药品不良反应监察中心的指南 (guidelines for setting up and running a pharmacovigilance center) 评价任何不良事件与试验药物的因果关系采用六级评定标准，即肯定、很可能、可能、不太可能、未评价和无法评价。《药品临床研究的若干规定》附件表 2 “严重不良事件报告表”将 SAE 与试验药的关系曾采用五级评定标准，即肯定有关、可能有关、可能无关、无关、无法判定。当然，对不良事件因果关系的评估应科学、客观，但往往取决于研究者运用其临床判断能力和对在研药物的了解程度。

有必要附带提及的是，任何临床试验开始之前，申办者和研究者应制定关于不良事件的记录和严重不良事件报告的标准操作规程 (SOP)，其内容应包括：

- 有关术语的定义，包括不良事件、严重不良事件、药物不良反应、非预期药物不良反应等；
- 不良事件的记录要求和快速报告的标准。

申报者常常在提供病例报告表（CRF）的同时提供单独的 SAE 报告表格，而不严重或轻微的不良事件则记录在 CRF 的适当部分。

十、申办者中止一项临床试验前，如何办理

SFDA-GCP 第四十一条规定，申办者中止一项临床试验前，须通知研究者、伦理委员会和国家食品药品监督管理局，并说明理由。

如果一项临床试验出于安全性等方面的原因而提前终止（中止）或暂停，申办者应立即通知研究者或研究机构、伦理委员会和国家食品药品监督管理局，并向其解释提前终止或暂停的原因。

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

SFDA-GCP 第四十二条规定，申办者负责向国家食品药品监督管理局递交试验的总结报告。

无论临床试验完成或提前终止，申办者都应确保按现行药品管理法规的要求准备好报告，并提交国家食品药品监督管理局。

ICH-E3 为“临床试验报告的结构与内容”的规定。其结构与内容的目录如下：

1. 首页（题目封页）
2. 试验报告简介（概述）
3. 临床试验报告目录
4. 缩略语表和术语定义
5. 伦理学（包括伦理委员会、受试者须知及知情同意书）
6. 研究者和试验管理机构
7. 前言
8. 试验目的
9. 试验计划

10. 研究患者（受试者）
 11. 疗效评价
 12. 安全性评价
 13. 讨论和总结
 14. 正文参照表、图及图解（但不包括在正文中）
 15. 参考文献列表
 16. 附录（包括研究资料、数据列表及病例报告表）
- 附件 I ~ VII。

十二、申办者如何为受试者提供保险或在发生试验药物相关的损害时给予赔偿

SFDA-GCP 第四十三条规定，申办者应对参加临床试验的受试者提供保险，对于发生与试验相关的损害或死亡的受试者承担治疗的费用及相应的经济补偿。申办者应向研究者提供法律上与经济上的担保，但由医疗事故所致者除外。

在所有按 GCP 要求实施的临床试验中，申办者均应向研究者提供一份担保或保险凭证文件，以确保在受试者发生由试验用药品所致的伤害时可以得到赔偿，当然也要承担治疗的费用。但此保险不包括研究者的疏忽而导致受试者的伤害。

申办者在向研究者提供法律上与经济上担保的同时，理所当然地也应向参与试验的受试者出示投保证明或提供有关此类保险的有关资料。

当然，申办者在为受试者提供保险的同时，最好与研究者采取措施预防和减少损害的发生。

十三、申办者对研究者不遵从方案或法规进行临床试验，如何处理

SFDA-GCP 第四十四条规定，研究者不遵从已批准的方案或有关法规进行临床试验时，申办者应指出以求纠正，如情况严重或坚持不改，则应终止研究者参加临床试验并向药品监督管理部门报告。

申办者中止一项临床试验，除了试验药物安全性的原因外，主

要是研究者的不依从性，并在研究中的违规行为。为了保证临床研究结果的真实性、可靠性，申办者与研究者在启动临床试验之前，应在合同中约定研究者对试验方案、GCP 或有关法规的遵从，并对不遵从试验方案或法规进行临床试验，采用各种方式（口头或书面）的劝告，直至终止研究者参加临床试验。对终止研究者参加临床试验的理由与情况，应及时向药品监督管理部门报告。

第七节 监查员的职责

监查员（monitor）是由申办者任命并对申办者负责的具备相关知识的人员，其任务是监查和报告试验的进行情况和核实数据。

监查员是申办者与研究者之间的主要联系环节。监查员虽然是由申办者任命，但是也应为研究者所接受。至于监查员的人数，取决于临床试验的复杂性和涉及的中心的类型。

监查员应经过专业培训，熟悉研究中心药物临床试验的各个方面、方案及其附件的要求；监查员应有适当的医学、药学及相关学科的教育资格；最好有对不同的试验的类型及试验药物的类型的试验监查经验；具有驾驭试验监查工作的能力。监查员应与研究者保持密切的联系，当研究者为咨询或报告不良事件时，应该随时可以找得到。监查员可以是申办者内部雇员或 CRO 委派人员。

监查员应该遵循一套预先规定的书面的标准操作规程（SOP）。其责任是监查试验的进展，并保证按方案进行和报告。应该保存一份监查员访视、电话访问和写信给研究者的文字记录。

一、监查的目的是什么

SFDA-GCP 第四十五条规定，监查的目的是为了保证临床试验中受试者的权益受到保障，试验记录与报告的数据准确、完整无误，保证试验遵循已批准的方案和有关法规。

ICH-GCP 的 5.18.1 阐述试验监查的目的是证实：

1. 受试者的权益和健康受到保护；
2. 上报的试验数据准确，完整并可被原始资料证实；

3. 试验的实施遵从最新的试验方案或增补、GCP 和现行管理法规。

二、监查员在试验中的作用地位及资格是什么

SFDA-GCP 第四十六条规定，监查员是申办者与研究者之间的主要联系人。其人数及访视的次数取决于临床试验的复杂程度和参与试验的医疗机构的数目。监查员应有适当的医学、药学或相关专业学历，并经过必要的训练，熟悉药品管理的有关法规，熟悉有关试验药物的临床前和临床方面的信息以及临床试验方案及其相关的文件。

三、监查员应遵循的 SOP 具体内容包括哪些

SFDA-GCP 第四十七条规定，监查员应遵循标准操作规程，督促临床试验的进行，以保证临床试验按方案执行。具体内容包括：

(一) 在试验前确认试验承担单位已具有适当的条件，包括人员配备与培训情况，实验室设备齐全、运转良好，具备各种与试验有关的检查条件，估计有足够的受试者，参与研究人员熟悉试验方案中的要求。

(二) 在试验过程中监查研究者对试验方案的执行情况，确认在试验前取得所有受试者的知情同意书，了解受试者的入选率及试验的进展状况，确认入选的受试者合格。

(三) 确认所有数据的记录与报告正确完整，所有病例报告表填写正确，并与原始资料一致；所有错误或遗漏均已改正或注明，经研究者签名并注明日期，每一受试者的剂量改变、治疗变更、合并用药、间发疾病、失访、检查遗漏等均应确认并记录；核实入选受试者的退出与失访已在病例报告表中予以说明。

(四) 确认所有不良事件均记录在案，严重不良事件在规定时间内做出报告并记录在案。

(五) 核实试验用药品按照有关法规进行供应、储藏、分发、收回，并做相应的记录。

(六) 协助研究者进行必要的通知及申请事宜，向申办者报告

数据和结果。

(七) 应清楚如实记录研究者未能做到的随访、未进行的试验、未做的检查，以及是否对错误、遗漏做出纠正。

(八) 每次访视后作一书面报告递送申办者，报告应述明监查日期、时间、监查员姓名、监查的发现等。

第八节 记录与报告

记录 (record) 与报告 (report) 属于临床试验文件系统的主要组成部分。质量管理体系文件化同样在临床试验过程中适用。临床试验的文件系统包括两方面内容。

1. 临床试验依据性文件 (标准性文件)

GCP 与其他质量管理规范一样，要求临床试验的每项工作与每个行为都要依据预先制定并获得有关方面同意批准的书面文件 (标准性文件) 进行。例如，试验计划、试验合同、试验方案、标准操作规程 (SOP) 及研究者手册等。

2. 临床试验证实性文件 (记录性文件)

GCP 如同 GMP、GLP 一样，要求试验实施过程的各项工作与行为，以及产生的各种数据资料都要及时而准确地进行记录，以证实试验按规范要求进行。例如，受试者签名的知情同意书、伦理委员会批件、病人病历、病例报告表 (CRF)、各种测定或化验结果等原始资料、不良事件记录及报告、监查稽查记录及报告、药品计数记录等。

药品生产实施 GMP，其产品是药品；而临床试验的“产品”就是各种数据和资料，以及依此而做出的试验药物的安全性有效性评价的结果。严密的文件管理对实施 GCP 至关重要。

WHO-GCP 指出，“记录保存和数据处理的目的是有效和正确无误地将从试验对象身上收集到的信息转化为能用于报告中的数据”。只有把来自受试者的数据迅速、完整、无误地入选报告，所有涉及数据管理的各种步骤均记录在案，才能对数据质量及试验实

施进行检查。实施 GCP 的任务之一就是要保证这些数据的质量，即真实、完整、准确、可靠，因此必须保证每项工作或操作、每项数据等都要及时而准确地做好书面记录。只有存在记录文件，才能证实相关试验行为发生过，才能在发生任何问题时追根溯源，才能证明试验是严格按照 GCP 等有关法规及试验方案进行的。临床试验质量管理文件化的重要性怎么强调也不过分。文件化管理包括制定、批准、实施、记录、核查、归档和保存等内容。

我国现行 GCP 第八章“记录与报告”，计 5 条，基本上与 ICH-GCP 的 4.9“记录与报告”内容类同。

一、对病历和病例报告表的记录如何管理

SFDA-GCP 第四十八条规定，病历作为临床试验的原始文件，应完整保存。病例报告表中的数据来自原始文件并与原始文件一致，试验中的任何观察、检查结果均应及时、准确、完整、规范、真实地记录于病历和正确地填写至病例报告表中，不得随意更改，确因填写错误，做任何更正时应保持原记录清晰可辨，由更正者签署姓名和时间。

ICH-GCP 的 4.9.1~4.9.3 规定，研究者应确保提供给申办者的病例报告表（CRF）中以及所有要求的报告中的数据的准确性、完整性、可读性和及时性。CRF 中来自原始资料的数据应与原始资料一致，如有不符应予以解释。任何有关 CRF 的更改或更正均应注明日期、签署姓名，并作解释（必要时），同时不能涂抹原有记录（即须保留稽查轨迹），这适用于书面和电子信息的更改或更正。申办者应提供书面程序以确保申办者指定代表所作的更改或更正已记录在案，应获得研究者的认可。研究者应保留这些更改或更正的记录。

SFDA-GCP 所指的“原始文件”（source document, SD）包括了记有原始数据的记录文件，如病历、医院记录、临床及办公室图表、实验室记录、备忘录、受试者日记及供评估用核对表、药房发药记录、自动仪器记录的数据、经核实而视为准确副本的复印件或誊印件、缩微胶片及胶卷、磁性载体、X 射线胶片、受试者档案，以及保存于参与试验的药房、实验室和医疗技术部门中的记录

等。监查员应确认记录在 CRF 中的数据与原始记录中的一致。有时研究者直接将某些数据填入 CRF，这些部分也就变成了原始记录。在一般情况下，更好的做法是将所有数据填入受试者病历档案，然后再据此填写 CRF。受试者档案是原始数据，CRF 也根据其进行核对。这是 GCP 及有关法规要求的原始数据核对（source data verification, SDV），是一个不可缺少的程序。

在临床试验过程中，必须强调原始文件或资料的原始性，即第一次发生的记录。例如医生在家接到受试者报告头晕副作用的电话记录。

二、临床试验中各种实验室数据如何记录

SFDA-GCP 第四十九条规定，临床试验中各种实验室数据均应记录或将原始报告复印件粘贴在病例报告表上，在正常范围内的数据也应具体记录。对显著偏离或在临床可接受范围以外的数据须加以核实。检测项目必须注明所采用的计量单位。

需要实验室参与测定与评价的研究必须保留两项文件，一是测定项目的正常参考范围，研究者一般应当保留一份该文件副本；二是实验室操作规程。在国际上有些国家对临床检验的实验室要求进行 GLP 认证或其他形式的质量体系评估，实验室应保存这些文件以备监查或稽查或视察。

既要最大限度地提高医学实验室的检测质量，又要提高管理水平满足与国际标准实验室接轨的需求，国内临床医学实验室正面临着一个前所未有的挑战；临床实验室新技术、新方法、新思路、新管理又使得国内临床实验室的发展获得很好的机遇。临床检查首先要求正确性和精密性，其次是检查的速度。实验室的全自动化，使标本前处理和检验分析处理过程形成一条龙作业线，这是临床实验室发展的方向。但是根据中国现有的国情，应考虑分阶段实施。如先进行分析前自动化和样本分析的自动化，再逐步发展为全面的实验室自动化。在临床研究中也应注意到诊断个体化，进而保证治疗的个体化，例如结核菌耐药性的检测，然后根据不同患者的耐药性选择合理药物治疗。

临床研究的质量管理，已使得医学实验室的质量管理提到议事日程。一些国家制定了相关的临床实验室管理法规，特别是国际上又出台了针对临床医学实验室质量与能力专用要求的 ISO/IEC 15189 体系的国际标准，在呼唤着建立临床实验室认可制度，这都将使得临床研究质量得到进一步的提高。

三、在临床试验中如何尊重受试者隐私权

SFDA-GCP 第五十条规定，为保护受试者隐私，病例报告表上不应出现受试者的姓名。研究者应按受试者的代码确认其身份并记录。

ICH-GCP 对“受试者识别代码”(subject identification code, SIC) 定义为：“由研究者分配给每位试验受试者的独特的识别号码，用在研究者报告不良事件和/或其他试验相关数据时来代替受试者姓名，以保护受试者身份。”为了保护受试者隐私权，不应将参加临床试验的受试者的姓名填写在试验相关的文件中，而只应用姓名缩写（汉语拼音第一个字母）或代码；而提交给申办者的 CRF 中只能用代码。

当受试者的姓名或其他身份资料（如就诊医院）被记录在受试者入组表格以及知情同意书中时，应由研究者保存这些文件。一旦入组试验，受试者将被分配一个惟一的识别代码或试验编号。这一代码或编号将作为该受试者的代号被填写在所有与之相关的试验文件上，同时这一编号代码也决定了该受试者所接受的试验治疗分配。

研究者有责任保护受试者的隐私权。因此申办者将仅能收到带有受试者代码编号的试验文件。

四、临床试验总结报告的内容包括哪些

SFDA-GCP 第五十一条规定，临床试验总结报告内容应与试验方案要求一致，包括：

- (一) 随机进入各组的实际病例数，脱落和剔除的病例及其理由；
- (二) 不同组间的基线特征比较，以确定可比性；
- (三) 对所有疗效评价指标进行统计分析和临床意义分析，统

计结果的解释应着重考虑其临床意义；

(四) 安全性评价应有临床不良事件和实验室指标合理的统计分析，对严重不良事件应详细描述和评价；

(五) 多中心试验评价疗效，应考虑中心间存在的差异及其影响；

(六) 对试验药物的疗效和安全性以及风险和受益之间的关系做出简要概述和讨论。

本章第五节第十二题从研究者职责方面讨论了总结报告。

五、对临床试验中的资料保存有什么规定

SFDA-GCP 第五十二条规定，临床试验中的资料均须按规定保存（附录）及管理。研究者应保存临床试验资料至临床试验终止后五年。申办者应保存临床试验资料至试验药物被批准上市后五年。

临床试验保存文件见书后附件 3。

第九节 数据管理与统计分析

数据管理（data management）与统计分析（statistical analysis）是临床试验过程中主要的技术环节。数据管理的目的在于把试验数据迅速、完整、无误地纳入报告，所有涉及数据管理的各种步骤均需记录在案，以便对数据质量及试验实施进行检查。统计分析的目的在于运用数理统计原理结合生物学实际研究数字资料的收集、整理与分析，进而进行科学的推断。统计分析是药物临床试验所必需的重要手段，其主要内容有研究设计、统计描述和统计推断。显然，在这里要求参与药物临床试验的生物统计学家要完成经过数据处理后的统计分析，写出统计分析报告，并协助主要研究者进一步完善临床试验总结报告。药物临床试验中所使用的统计分析方法必须是国内外所认可的统计方法，使用的统计软件必须是国内通用的统计分析软件，如 SAS^① 统计软件包等。

① SAS 为 statistical analysis system 的缩写。

一、数据管理的目的是什么？如何保证数据库的保密性

SFDA-GCP 第五十三条规定，数据管理的目的在于把试验数据迅速、完整、无误地纳入报告，所有涉及数据管理的各种步骤均需记录在案，以便对数据质量及试验实施进行检查。用适当的程序保证数据库的保密性，应具有计算机数据库的维护和支持程序。

要达到上述数据管理的目的并保证数据库的保密性，这就要求有生物统计学家自始至终地参加整个药物临床试验过程，这包括从设计试验方案到完成总结报告的各个阶段。其主要任务可归纳为以下三个方面。

1. 协助研究者完善和修订试验方案并设计病例报告表。
 - 试验设计、确定样本量 (sample size) 和把握度 (power)、制定入选和排除标准等；
 - 病例报告表 (CRF) 的设计审查。
2. 按标准操作规程及 GCP 要求完成随机化、双盲设计方案、数据管理等各项工作。
3. 制定统计分析计划书 (statistical analysis plan, SAP)，并完成全部资料的统计分析，写出统计分析报告；协助主要研究者完善临床试验总结报告。

参加药物临床试验的生物统计学家必须保证试验方案、病例报告表、试验总结报告中所述及的统计分析方法及统计学术语的正确，必须保证具有计算机数据库的维护和支持程序并保证其保密性。

数据管理的规范执行包括根据试验方案所制定的病例报告表的数据填写的一系列过程。研究者是数据填写的第一执行者；监查员需核实研究者填写数据的真实准确，有依据；数据管理员 (data manager) 保证将 CRF 中的数据完整真实地输入计算机；生物统计学家对数据的逻辑合理性进行检查，并对数据进行锁定 (data locked)，直至做出统计分析，写出统计分析报告，协助主要研究者完成试验总结的统计学部分。

药品监督管理部门（如药品审评中心）的有关人员对数据管理

进行视察检查（inspection）。

二、临床试验中受试者分配按什么进行

SFDA-GCP 第五十四条规定，临床试验中受试者分配必须按试验设计确定的随机分配方案进行，每名受试者的处理分组编码应作为盲底由申办者和研究者分别保存。设盲试验应在方案中规定揭盲的条件和执行揭盲的程序，并配有相应处理编码的应急信件。在紧急情况下，允许对个别受试者紧急破盲而了解其所接受的治疗，但必须在病例报告表上述明理由。

SFDA-GCP 第六十八条对“设盲”（blinding/masking）定义为，“临床试验中使一方或多方不知道受试者治疗分配的程序。单盲指受试者不知，双盲指受试者、研究者、监查者或数据分析者均不知治疗分配。”设盲是为了避免病人和医生在评价治疗结果时的主观因素和偏向以及安慰剂效应，以便获得可靠的试验数据。具体地讲，设盲是将试验药物和对照品（安慰剂或阳性对照药）均以密码或代号表示，全部试验过程中对病人和/或研究者均保持未知，并由专人或小组保存密码的内容，除非受试病人发生危急情况或安全需要时，否则直到全部试验结束后才公开密码，即破盲（un-blinding）。

在临床试验设计的“四性”原则（即 4Rs 原则①）中，随机性是要求试验中两组病人的分配是均匀的，不随主观意志为转移。随机化是药物临床试验中的基本原则，虽然随机分配主要解决的是分配误差。由于随机对照双盲试验的实施，使主观、客观偏因都可因此得到排除，从而解决的不仅仅是分配误差，而且使试验的可信度明显提高。采取统计学的随机原则，就有可以比较的均一性（homogenous）。

三、GCP 对统计学方法有什么要求

SFDA-GCP 第五十五条规定：“临床试验资料的统计分析过程及其结果的表达必须采用规范的统计学方法。临床试验各阶段均需

① II 期临床试验的 4Rs 原则为：代表性（representativeness）、重复性（replication）、随机性（randomization）和合理性（rationality）。

有生物统计学专业人员参与。临床试验方案中需有统计分析计划，并在正式统计分析前加以确认和细化。若需作中期分析，应说明理由及操作规程。对治疗作用的评价应将可信区间与假设检验的结果一并考虑。所选用统计分析数据集需加以说明。对于遗漏、未用或多余的资料需加以说明，临床试验的统计报告必须与临床试验总结报告相符。”

临床试验方案中以及资料统计分析过程及其结果的表达，都必须采用规范的统计学方法，并注明采用的统计软件名称。若计算机软件出现新版本，应用新版本重新运算各项已有程序，前后结果一致无误后，才可正式转换软件版本。

统计学的知识告诉人们，研究结果的统计偏倚和准确性是各自独立的。偏倚是难以测量，但准确度可用可信区间（confidence interval, CI）来表示。可信区间是用样本统计学估计总体参数的可能范围。通常以 95% 和 99% 两个概率水准做区间估计，称为 95% 或 99% 的可信区间估计。

假设检验（hypothesis testing）又称显著性检验（significance testing），是一切由样本推断总体的主要手段，即判断样本统计量之间或样本统计量与总体参数之间的差别有无意义的统计分析方法。医学研究中常用的显著性检验有 u 检验、 t 检验、 F 检验、 X^2 检验及其他非参数检验等。在进行假设检验时，试验者首先提出一个假设，然后进行统计量的计算。假设检验的最终目的是拒绝或接受原假设，这取决于在原假设假定为真的条件下事件发生的概率。概率小到一定程度就可做出拒绝原假设的决定。

总之，在药物临床试验的研究中，需要有严密的研究设计；在研究过程中需要避免各种可能的误差或偏倚，并对研究数据进行统计计算，最后得出科学的专业与统计结论。

第十节 试验用药品的管理

试验用药品（investigational product）包括了用于临床试验中

的试验药物、对照药品或安慰剂。

从法制与科学的角度来看，都必须加强对试验用药品的管理。只有严格地对试验药物管理，才能保证研究用新药（IND）仅供符合某一试验入组标准的受试者使用，同时通过对试验用药品的计数来确保每位受试者的依从性。研究用药的计数应当包括收、发及退回的记录，以及与试验用药有关的信息（剂型与剂量、批号与有效期、保存条件及注意事项、破盲码信封及破盲原则、受试者的姓名缩写及代码、分发给各病人的数量及包装编号与日期、用药开始及停止的日期及用法用量、从受试者处回收的空包装数量及未用包装数量、受试者丢失或散落等情况的记录等）。

对试验用药品的管理是 GCP 的重要组成部分，也是使 GCP 顺利实施的要素之一。

一、临床试验用药品能销售吗

SFDA-GCP 第五十六条规定，临床试验用药品不得销售。

按照国际惯例及 GCP 法规要求，受试者享有免费使用试验用药品的权利，因此，不能对受试者使用试验用药品进行收费；也不允许通过医院药房或药品经营企业销售。试验药物未取得批准文号，依照《药品管理法》第三十一条的规定，因此不允许上市销售。

二、申办者如何对试验用药品作包装与标签上的处理

SFDA-GCP 第五十七条规定，申办者负责对临床试验用药品作适当的包装与标签，并标明为临床试验专用。在双盲临床试验中，试验药物与对照品或安慰剂在外形、气味、包装、标签和其他特征上均应一致。

试验用药品，包括试验药物、对照药品或安慰剂，都应由申办者统一提供，包装与标签也应作适当的处理，特别是双盲试验中试验药物与对照药品或安慰剂的包装及标签应一致。

三、对试验用药品的使用记录有什么规定

SFDA-GCP 第五十八条规定，试验用药品的使用记录应包括数量、装运、递送、接受、分配、应用后剩余药物的回收与销毁等方面的信息。

在这里，药品使用记录起着凭证或证实的作用。

四、研究者对试验用药品管理的责任是什么

SFDA-GCP 第五十九条规定，试验用药品的使用由研究者负责，研究者必须保证所有试验用药品仅用于该临床试验的受试者，其剂量与用法应遵照试验方案，剩余的试验用药品退回申办者，上述过程需由专人负责并记录在案，试验用药品须有专人管理。研究者不得把试验用药品转交任何非临床试验参加者。

强调研究者对试验用药品管理的责任，有助于保证药品管理法律法规的实施、有助于保证人们用药的安全。GCP 作为规章，具有法规的强制性。我国现行 GCP 虽没有“罚则”，但是已在《药品管理法》及其实施条例、《药品注册管理办法》等法律法规中作了相应规定。

强调研究者对试验用药品管理的责任，不仅具有法制意义，而且在科学管理上也具有科学意义。研究设计的严密、研究实施的严格、研究态度的严谨，可以从研究者对试验用药品的管理上得到体现。因为有关人员也要对试验用药品的管理进行检查。

五、对试验用药品管理的什么方面进行检查

SFDA-GCP 第六十条规定，试验用药品的供给、使用、储藏及剩余药物的处理过程应接受相关人员的检查。

在这里，相关人员应包括申办者委派的监查员、研究者所在的研究机构及药品监督管理部门的有关人员。

第十一节 质量保证

质量保证 (quality assurance, QA) 是质量管理的一部分，致力于提供质量要求会得到满足的信任；在药物临床研究中，GCP 作为质量要求，体现在它的立法宗旨之中，必须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。

质量控制 (quality control, QC) 不仅是质量管理的一部分，也是 QA 的一部分，它致力于满足质量要求。QA 以 QC 为手段作保证。

从我国现行 GCP 的总体上来看，其保证临床试验质量的要素或方法措施，可归纳为以下几个方面：

- ① 规范临床研究的各有关人员（研究者、申办者、监查员等）的资格和职责；
- ② 规范临床试验进行的条件、程序和试验方案的内容；
- ③ 规范试验资料的记录、报告、数据处理和存档制度；
- ④ 规范试验用药品的准备、分发和回收等管理制度；
- ⑤ 制定并遵循标准操作规程（SOP）来规范各种试验和操作；
- ⑥ 建立健全临床研究多环节不同过程的质量保证体系（quality assurance system, QAS）

上述各方面都是 GCP 实施不可缺少的要素，关键环节是职责、试验方案和标准操作规程。而体现在药物临床研究过程中的质量保证体系（或系统）的重要环节包括质量控制、监查、稽查和检查（视察）。

比较 GLP、GMP 与 GCP 的共同点及不同点，对人们可能有一些启发。那就是在强化质量管理的共性之中有不同的侧重点。要使临床研究的 QAS 高效运转并发挥其最大作用的关键是所有环节的有关人员都要严格按 GCP 和 SOP 的要求尽职尽责，密切配合协作，并切实保证所有资料科学可靠，保证所有行为均有记录证实。

一、申办者及研究者在质量保证中的作用是什么

SFDA-GCP 第六十一条规定，申办者及研究者均应履行各自职责，并严格遵循临床试验方案，采用标准操作规程，以保证临床试验的质量控制和质量保证系统的实施。

如果把实施 GCP 视为画龙之作的话，这一条可视为点睛，充分体现了申办者及研究者在质量保证中的作用。GCP 在不同方面（伦理委员会、研究者、申办者及监查员）都强调了职责，在试验方案方面强调了科学设计、严格执行。如果说试验方案规定了研究者在临床试验过程中按照 GCP 应当做什么（What should we do according to GCP regulations）和为什么这么做（Why should we perform there）的话，那么，各项标准操作规程（SOP）就对应了具体如何做的问题（how），当然也涉及在哪儿实施（where）、何

时实施（when）、由谁实施（who）；当然也涉及回答做什么（what）和为什么（why）这么做的问题。这就是质量管理学中的“5W1H”的具体运用。

ICH-GCP 对 SOP 定义为：指为使一项特定职责的完成具有统一性而制定的详细的书面指示。

标准操作规程（standard operation procedure，SOP）是为了有效地实施和完成临床试验而针对每一工作环节或操作而制定的标准和详细的书面规程；可以说，SOP 是 GCP 原则的细化，比 GCP 更具体、更具可操作性。从法规体系角度看，GCP 包含了 SOP；SOP 一经制定就具有内部法规性质，通过“普法”培训使有关人员必须认知并严格遵守。

制定 SOP 的目的在于保证临床研究按照 GCP 科学规范地实施，有助于严格控制在临床试验中存在的或出现的各种影响试验结果的主观、客观因素，尽可能地降低误差或偏差，确保得到真实可靠的研究资料，提高临床试验各项结果的评价质量。GCP 及 SOP 不仅使临床试验规范化科学化，有了统一的药物临床试验的标准，使人员行为有法可依，有理有据，各尽其责，而且对研究支撑体系的设施、仪器设备符合要求提供保障。只有用 SOP 指导临床试验方案的制定和实施、数据的收集和处理、结果的分析和总结、资料的撰写和归档，以及质量保证的各环节有效地运行，才能确保试验数据和结果的准确性和可靠性。

二、制定标准操作规程的范围与内容有哪些

标准操作规程（SOP）作为临床研究质量管理的文件系统的一个组成部分，主要提供的是标准。原则上，其范围涉及临床研究的所有实践活动；每项临床试验和每个实验室的各个操作环节都要有相应的标准操作规程。

ICH-GCP 之 8 强调了“实施临床试验必需文件”；我国现行 GCP 是以附录 2 形式收载了“临床试验保存文件”；WHO-GCP 附录 1 收载了在一项临床试验方案中包含的项目的典型表。这些 GCP 中都涉及必需的 SOP。

一般来说，按照 GCP 的要求，临床研究的 SOP 主要有以下各个方面：

1. 临床试验各有关人员的职责、工作程序和制度；
2. 研究者的选择；
3. 试验方案的设计；
4. 各种试验资料的起草、修订和批准；
5. 试验用药品的准备；
6. 研究者手册的撰写；
7. 伦理委员会的工作程序；
8. 知情同意书和知情同意过程；
9. 受试者的入选程序；
10. 临床试验程序；
11. 各项试验指标的测定条件、仪器设备、操作者资格、操作程序、结果判断、极端值的分析和核查；
12. 实验室质控、仪器设备的维护、保养和校准；
13. 药品接受、保存、分发、清点和回收；
14. 病例报告表（CRF）的填写与修改；
15. 不良事件的记录与报告；
16. 设盲与破盲程序；
17. 数据处理和复查；
18. 数据统计分析；
19. 研究总结报告的撰写；
20. 资料保存和档案管理；
21. 监查、稽查和检查规程；
22. 培训制度；
23. 质量保证部门❶ 的工作规程；

❶ 在 GMP 中质量保证部门（QAU）是指申办者的质量管理部门；在 GCP 中除指
申办者的 QAU 之外应包括 QC、监查、稽查与检查；在 GLP 中应由实验室所在机构单
独成立。

24. SOP 的制定、修改和实施等。

随着科学进步与管理加强，SOP 的范围与内容应随之补充与更新。

制定 SOP 应遵循全面质量管理的原理、ISO 9000 质量管理体系标准所阐述的质量管理原则，依据要充分，文字语言应简明准确，可操作性强，避免差错。

总之，临床试验中的标准操作规程与人员职责、试验方案一样，都是临床试验质量管理体系化系统中不可缺少的部分，需要在实践中不断补充完善，循序渐进，以达到临床试验质量保证系统及其质量控制实施的良好运行。

最后，就 SOP 等文件所构成的临床试验质量管理体系在理论上作进一步的探讨。

众所周知，文件化是质量管理体系的特点之一。质量体系文件化是 ISO 9000 族国际标准建立质量体系的原则。就医疗机构的质量管理，特别是临床试验的质量管理来说，文件化是一项基础工作。若把编制 SOP 比喻成医疗机构临床研究的“立法”；这个“立法”质量就关系到临床研究结果的质量。

就我国医疗机构及其医学实验室来看，实施 ISO 9000 族质量管理体系标准刚刚起步。医学研究的特殊性，不能套用主要针对工业产品质量管理的模式。但是依照通用型的文件化管理模式，却是有借鉴作用的。这就是：

- 应该做到的东西一定要写出来；
- 写出来的东西一定要做到；
- 做到的东西一定要有记录。

文件化管理模式，可以理解为如图 7-1 所示。

三、如何理解临床试验过程中的质量保证与质量控制

SFDA-GCP 第六十二条规定，临床试验中有关所有观察结果和发现都应加以核实，在数据处理的每一阶段必须进行质量控制，以保证数据完整、准确、真实、可靠。

前已述及，在质量保证体系中包含了临床试验过程中的质量控

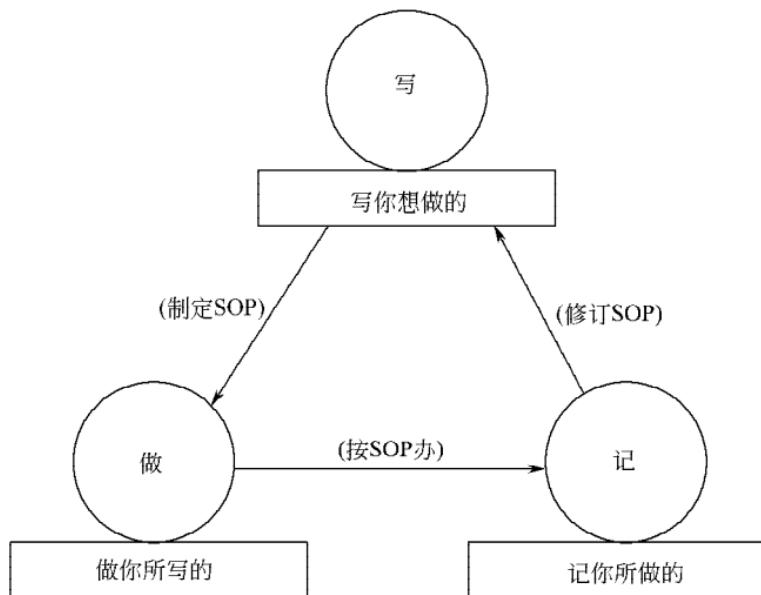


图 7-1 文件化管理模式

制 (QC)。质量控制是为达到临床试验某一质量要求所采取的具体操作技术和实施的行为，是贯穿临床试验全过程中的一个发现问题、寻求原因、寻求解决方法而最终解决问题的连续过程。在临床试验全过程中的质量控制，要由主要研究者全面负责，由各个研究者及其他参与人员具体实施执行。质量控制一般包括以下几个方面：

- ① 定期验证试验系统与校准仪器设备；
- ② 所有人员严格按照试验方案与各项 SOP 进行操作；
- ③ 数据的记录要及时、直接、准确、清楚，签名并注明日期；
- ④ 经常自查数据的准确性、完整性，更正错误时要按照规定的方法进行；
- ⑤ 数据的统计处理采用经验证的、可靠的统计软件，数据的输入采用有效的质控措施，如双人或双次录入等。

在临床试验过程中应特别强调试验记录，重视原始记录的质量控制。记录既是对药物的安全性、有效性进行评价的依据，也是临床试验是否按照 GCP、试验方案和 SOP 进行的主要证据。真实、

准确而完整的记录是保证临床试验质量和数据可靠的基础。

对临床试验过程中质量保证的理解，就是强化过程的质量控制、监查、稽查和检查，并且准确及时地记录，一切做到有据可查。

正如实施 GMP 过程中的四个“一切”一样，下面四句话也适用于实施 GCP 的过程：

- 一切行为有标准；
- 一切操作有记录；
- 一切过程有监控；
- 一切差错可追溯。

四、如何进行稽查

SFDA-GCP 第六十三条规定，药品监督管理部门、申办者可委托稽查人员对临床试验相关活动和文件进行系统性检查，以评价试验是否按照试验方案、标准操作规程以及相关法规要求进行，试验数据是否及时、真实、准确、完整地记录。稽查应由不直接涉及该临床试验的人员执行。

稽查 (audit) 在 GCP 中是指由不直接涉及试验的人员所进行的一种系统性检查，以评价试验的实施、数据的记录和分析是否与试验方案、标准操作规程以及药物临床试验相关法规要求相符。在 ISO 9000 : 2000 中，audit 又称审核，是为获得审核证据 (audit evidence) 并对其进行客观的评价，以确定满足审核准则 (audit criteria) 的程度所进行的系统的、独立的并形成文件的过程。审核又分为内部审核（第一方审核）和外部审核（第二方审核和第三方审核）。第三方审核由外部独立的组织进行，这类组织提供符合要求的认证或注册。

GCP 要求药物临床试验的申办者可以委托其质量保证部门 (QAU) 或第三方药物临床试验的机构和项目进行稽查。

若是药品监督部门委托稽查人员对临床试验相关活动和文件进行系统性检查，这有点类似 GCP 认证了。

总之，稽查构成了临床试验质量保证体系不可缺少的一部分。

五、如何进行视察检查

SFDA-GCP 第六十四条规定，药品监督管理部门应对研究者与申办者在实施试验中各自的任务与执行状况进行视察。参加临床试验的医疗机构和实验室的有关资料及文件（包括病历）均应接受药品监督管理部门的视察。

视察（inspection）在 GCP 中定义为，“药品监督管理部门对一项临床试验的有关文件、设施、记录和其他方面进行官方审阅，视察可以在试验单位、申办者所在地或合同研究组织所在地进行。” inspection 也为检查。

根据 WHO 及 ICH 的 GCP 以及国际惯例，药品监督管理部门对临床试验单位的视察或检查，按检查目的的不同可分为以下两大类型。

- 机构检查：针对研究机构的资格认定及其定期复查，还包括对研究机构开展临床试验规范化程度的常规监督检查；一般是对药物临床研究机构的软件、硬件及人员情况是否符合 GCP 及有关法规要求的全面评估。

- 研究检查：目的是对正在进行或已经完成的药物临床试验实施的现场检查，以确定一项或多项药物临床试验的实施过程，包括实施的条件和人员、受试者的入选、试验的开展、数据的记录、统计分析、报告是否符合 GCP 及《药品注册管理办法》等法规的要求、是否遵循已批准的试验方案及各项 SOP，以证实已完成或正在进行的研究项目的计划、实施、数据记录、总结报告全过程是否按照 GCP 的规定进行。

根据需要研究检查可以在试验单位、申办者或合同研究组织所在地进行。

第十二节 多中心试验

我国加入 WTO 之后，在进口药品的注册申请中，国际多中心临床研究申请的数量有所增加；而国内新药临床试验也多采用多中心试验方式，目的是尽快收集数据，统一进行统计学分析之后写出

试验总结报告。多中心试验必须同时开始，同时结束。

实施多中心临床试验(multi-center clinical trial)的优点可归纳为以下几点：

- 可以加快受试者入选的速度，在较短的时间内收集足够量的受试者，缩短临床试验的时间；
- 可以保证收集的资料更具有代表性，增加试验结论的广泛性和可靠性；
- 可以集思广益、扬长避短，提高临床试验的设计水平、统计分析及解释结果的水平。

实施多中心临床试验的缺点是对试验实施标准化的要求较高，在人员安排及实施设备等方面更复杂，各中心就试验方案达成一致意见往往比较困难。

实际上，绝大多数的临床试验都是在一个以上的研究机构进行的，都是多中心临床试验。多中心试验应有一位主要研究者总负责，并作为各中心间的协调人。

国际多中心临床试验是国际药物研发的前沿课题。ICH-E5“影响接受国外临床资料的种族因素”注意到了种族因素对药物作用的影响。1997年美国国会颁布的FDA现代化法案①要求FDA在咨询有关部门后就妇女和少数族裔参加临床试验的问题加以调研，以确保药物上市后对上述人群用药的指导。

药物的研发及注册过程是一个循序渐进的过程。通过多中心试验，乃至国际多中心试验，可以获得药物在安全性、有效性及质量可控性等方面更多的信息，这些信息在多方参与的科学讨论中能够更准确地评价其受益-风险比，更安全地为人类健康事业服务。

一、什么是多中心试验

SFDA-GCP第六十五条规定，多中心试验是由多位研究者按同一试验方案在不同地点和单位同时进行的临床试验。各中心同期开始与结束试验。多中心试验由一位主要研究者总负责，并作为临

① The Food and Drug Modernization Act of 1997。

床试验各中心间的协调研究者。

二、多中心试验的计划和组织实施要考虑什么

SFDA-GCP 第六十六条规定，多中心试验的计划和组织实施要考虑以下各点：

- (一) 试验方案由各中心的主要研究者与申办者共同讨论认定，伦理委员会批准后执行；
- (二) 在临床试验开始时及进行的中期应组织研究者会议；
- (三) 各中心同期进行临床试验；
- (四) 各中心临床试验样本大小及中心间的分配应符合统计分析的要求；
- (五) 保证在不同中心以相同程序管理试验用药品，包括分发和储藏；
- (六) 根据同一试验方案培训参加该试验的研究者；
- (七) 建立标准化的评价方法，试验中所采用的实验室和临床评价方法均应有统一的质量控制，实验室检查也可由中心实验室进行；
- (八) 数据资料应集中管理与分析，应建立数据传递、管理、核查与查询程序；
- (九) 保证各试验中心研究者遵从试验方案，包括在违背方案时终止其参加试验。

三、有什么措施来保证协调研究者负责多中心试验的实施

SFDA-GCP 第六十七条规定，多中心试验应当根据参加试验的中心数目和试验的要求，以及对试验用药品的了解程度建立管理系统，协调研究者负责整个试验的实施。

SFDA-GCP 第六十八条对“协调研究者”(coordinating investigator) 定义为，“在多中心临床试验中负责协调参加各中心研究者工作的一名研究者。”在我国的多中心试验中一般由组长单位的主要研究者承担。

管理系统的建立有助于协调研究者对多中心试验的指导、协调与管理。

对于规模大、参加的研究机构多的临床试验，则要设立下列

组织。

- 执行委员会 (executive committee)：这是一项临床试验总的管理组织，其成员有主要研究者及其学术顾问，掌管临床试验的重大决策，包括对内和对外各种学术的和非学术的事务。人数一般在 10 人左右，视需要而定。

- 指导委员会 (steering committee)：这是一项临床试验学术方面的管理组织，其成员包括执行委员会的成员，各参加国或地区的负责人——协调者，人数可以较多。

- 工作委员会 (operations committee)：这是贯彻执行临床试验的主要组织，在有些临床试验中设立此组织，其成员包括主要研究者和来自申办者的代表，研究对内和对外各种学术和非学术的事务，人数不超过 10 人。

- 数据监测委员会 (data monitoring committee)：在大规模试验中，数据都会传给一个独立的数据处理中心，数据监测委员会定期监测和分析数据的变化。

- 安全性监测委员会 (safety monitoring committee)：负责对收集到的不良事件进行分析。

- 终点委员会 (endpoint committee)：负责对试验的病例中达到终点① 状况的监测，从而判断试验是否终止、继续或延长。

在以上各组织中，以执行委员会、指导委员会和工作委员会的任务涉及面较广，后 3 个委员会则是专业性的，其工作与前 3 个委员会密切联系。

第十三节 术语的定义、解释权及施行日期

我国现行 GCP 第十三章附则计 3 条。对 GCP 用语的定义有助

① 终点 (endpoint 或 final point) 的选择，若是为评价药物的安全性，终点应选择出现在重要不良反应或不易耐受的不良反应时；若是为评价药物的有效性则应选择有关的药理、化验或临床指标作为终点指标。

于正确理解规范，计收载 19 条术语。

一、GCP 一些术语的定义是什么

SFDA-GCP 第六十八条明确了本规范下列用语的含义。

1. 临床试验 (clinical trial)，指任何在人体（病人或健康志愿者）进行药物的系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性。

2. 试验方案 (protocol)，叙述试验的背景、理论基础和目的，试验设计、方法和组织，包括统计学考虑、试验执行和完成的条件。方案必须由参加试验的主要研究者、研究机构和申办者签章并注明日期。

3. 研究者手册 (investigators brochure)，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。

4. 知情同意 (informed consent)，指向受试者告知一项试验的各方面情况后，受试者自愿确认其同意参加该项临床试验的过程，须以签名和注明日期的知情同意书作为文件证明。

5. 知情同意书 (informed consent form)，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以及符合《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。

6. 伦理委员会 (ethics committee)，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。该委员会的组成和一切活动不应受临床试验组织和实施者的干扰或影响。

7. 研究者 (investigator)，实施临床试验并对临床试验的质量及受试者安全和权益的负责者。研究者必须经过资格审查，具有临床试验的专业特长、资格和能力。

8. 协调研究者 (coordinating investigator)，在多中心临床试

验中负责协调参加各中心研究者工作的一名研究者。

9. 申办者 (sponsor), 发起一项临床试验，并对该试验的启动、管理、财务和监查负责的公司、机构或组织。

10. 监查员 (monitor), 由申办者任命并对申办者负责的具备相关知识的人员，其任务是监查和报告试验的进行情况和核实数据。

11. 稽查 (audit), 指由不直接涉及试验的人员所进行的一种系统性检查，以评价试验的实施、数据的记录和分析是否与试验方案、标准操作规程以及药物临床试验相关法规要求相符。

12. 视察 (inspection), 药品监督管理部门对一项临床试验的有关文件、设施、记录和其他方面进行官方审阅，视察可以在试验单位、申办者所在地或合同研究组织所在地进行。

13. 病例报告表 (case report form, CRF), 指按试验方案所规定设计的一种文件，用以记录每一名受试者在试验过程中的数据。

14. 试验用药品 (investigational product), 用于临床试验中的试验药物、对照药品或安慰剂。

15. 不良事件 (adverse event), 用于临床试验中的试验药物、对照药品或安慰剂。

16. 严重不良事件 (serious adverse event), 临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。

17. 标准操作规程 (standard operating procedure, SOP), 为有效地实施和完成某一临床试验中每项工作所拟定的标准和详细的书面规程。

18. 设盲 (blinding/masking), 临床试验中使一方或多不知道受试者治疗分配的程序。单盲指受试者不知，双盲指受试者、研究者、监查员或数据分析者均不知治疗分配。

19. 合同研究组织 (contract research organization, CRO), 一种学术性或商业性的科学机构。申办者可委托其执行临床试验中的某些工作和任务，此种委托必须做出书面规定。

二、SFDA-GCP 的解释权属谁

SFDA-GCP 第六十九条规定，本规范由国家食品药品监督管理局负责解释。

三、我国现行 GCP 的施行日期是什么

SFDA-GCP 第七十条规定，本规范自 2003 年 9 月 1 日起施行，原国家药品监督管理局 1999 年 9 月 1 日发布的《药品临床试验管理规范》同时废止。

第十四节 GCP 认证

GCP 认证是药品认证的重要组成部分。GCP 实施与认证，对于保证药物临床试验全过程规范、结果科学可靠以及保护受试者的权益与安全，具有十分重要的意义。

目前，就我国实施 GCP 的情况看，还较普遍地存在一些问题。例如，申办者或研究者对 GCP 认识不足，知情同意及签署知情同意书存在困难，伦理委员会的作用没有到位，研究者与申办者的合作不协调，严重不良事件报告制度不健全，临床试验资料的记录和管理不规范等。

为了推动 GCP 的实施，国家药品监督管理部门在大力开展 GCP 的培训；做好药品临床研究基地的审核工作；逐步建立和完善 GCP 的法规体系和监督机制。

一、国家推行 GCP 实施及认证的近期目标是什么

国家药品监督管理部门制定规划，将实施 GCP 认证制度；研究制定 GCP 认证标准、检查认证工作程序；并建立实施 GCP 的监督机制，使政策引导和监督推动相结合，经过 3~5 年的努力，使我国创新药物的临床试验在符合 GCP 的医疗机构中进行，使部分临床研究基地的临床试验水平接近或达到国际先进水准。

二、药物临床试验机构资格认定办法与 GCP 之间有什么关系

国家药品监督管理部门在出台《药品研究机构登记备案管理办法》时，将把 GCP 作为评价研究机构是否具备相应资格的一个重要指标。

法》之后，将依法出台《药物临床试验机构资格认定办法》。该认定办法是实施 GCP 的基础，也是 GCP 认证的先决条件。医疗机构开展新药临床试验，必须先取得药物临床试验机构资格的认定，并经国务院药品监督管理部门批准后，方可进行临床试验；而进行临床试验，必须依照 GCP 规定开展。两者关系是一个为实现同一目标而进行的过程延续。

药品注册审批篇

第八章 新药的申报与审批

创新药物的研究开发是医药工业的生命力所在。只有不断地研究开发出具有更好的疗效和更低的毒副作用的药品，以满足人类不断增长的防病治病和保持身心健康的需要，医药工业才能取得更多的利润，才能不断地向前发展。

如果将新药的研发过程比喻成一条长河的话，用中国古代传说“鲤鱼跳龙门”的鲤鱼比喻成一个个新药，那么，鲤鱼要跳过三道龙门，才能成为“龙”。

新药的申报与审批，首先是新药临床研究的审批，然后经过新药生产的审批，第三要经过新药监测期的考验，其中经过药品标准 2 年的试行期，药品批准文号核发 5 年的再注册审批。这时，才能初步认为这个新药在医药之林有了一席之地；一旦发生严重的不良反应，还要面临淘汰的危险。新药开发的高投入、高风险、长周期，也许会带来高回报。但这个研发过程要付出艰辛的努力。

第一节 基本要求

新药的申报与审批是一个技术审评的过程，在不同的技术层面有不同的技术要求。对于抗艾滋病病毒、抗 SARS 病毒及用于诊断、预防艾滋病、SARS 的新药，治疗恶性肿瘤、罕见病等的新药，以及有创新意义的中药、天然药物、化学原料药及其制剂、生物制品等，可以加快审批，这是从整体上维护人类身体健康的需要出发的，这是总原则，也是基本要求。

一、对申请新药注册所报送的资料有什么基本要求

《药品注册管理办法》第四十七条规定，申请新药注册所报送的资料应当完整、规范，数据必须真实、可靠；引用文献资料应当注明著作名称、刊物名称及卷、期、页等；未公开发表的文献资料应当提供资料所有者许可使用的证明文件。外文资料应当按照要求提供中文译本。

原国家药品监督管理局药监注函〔2002〕240号文“关于药品注册申报及受理事项的通知”明确药品注册司已在国家药品监督管理局网站发布《药品注册申请表》、《药品补充申请表》和《药品再注册申请表》及其填报软件，供下载使用。

省级药品监督管理部门在受理审查申请表时，应当注意其打印表格与电子数据两者的“数据核对码”是否相同，以保证电子数据符合要求。

要求申请人注意下载最新版本申请表填报软件进行填表、修改和打印。各类药品注册申请应当同时报送打印表格及用该软件生成的电子数据，并提交药品标准、说明书、包装、标签样稿和有关综述性资料的电子文本，要确保两者的数据一致。

为了加强对药品注册申请资料的规范管理，各省级药品监督管理部门接受境内药品注册申请资料和SFDA药品注册司受理进口药品注册申请时，按统一规则编发原始编号，填写在申请表右上方。原始编号是对一个进入注册审批程序的药品所给予的基本的和永久的资料代号，申请人对该药品注册申请继续提交任何变更和补充的资料，都应当标注其原始编号。对同一申请人的不同药品，按剂型编发不同的原始编号①，同一剂型的不同规格使用相同的原始编号。原始编号共8位数字，前两位为省级药品监督管理部门代码（见表8-1），其中国家药品监督管理部门受理资料的代码为“20”，第3、4位为申请年份的后两位数字，第5~8位为各受理机关编发的顺序号。例如“11020100”即为北京市2002年受理的第100份

① 即不同的剂型编发不同的原始编号（顺序号）。

药品注册申请资料；“20020100”为国家药品监督管理局2002年受理的第100份进口药品注册申请资料，第1、2位为SFDA代码，与年份巧合。

除“原始编号”外，还应当编发申请编号。

表8-1 用于原始编号的省级药品监督管理部门代码

代 码	省 级 局	代 码	省 级 局
11	北京市	42	湖北省
12	天津市	43	湖南省
13	河北省	44	广东省
14	山西省	45	广西壮族自治区
15	内蒙古自治区	46	海南省
21	辽宁省	50	重庆市
22	吉林省	51	四川省
23	黑龙江省	52	贵州省
31	上海市	53	云南省
32	江苏省	54	西藏自治区
33	浙江省	61	陕西省
34	安徽省	62	甘肃省
35	福建省	63	青海省
36	江西省	64	宁夏回族自治区
37	山东省	65	新疆维吾尔自治区
41	河南省	81	解放军

省级药品监督管理部门收到药品注册申报资料时，应当编发申请编号，并填写在申请表右上方。该申请编号可以按以下形式编发：省份简称+“新”（或者“已”或者“补”或者“再”）+申请年份后两位数字+四位顺序号，其中“新”、“已”、“补”及“再”，分别表示新药申请、已有国家标准药品申请、补充申请及药品再注册申请。例如“京新020100”，即为北京市2002年收到的第100号新药申请。

报送国家药品监督管理部门的药品注册申报资料应当为3套，其中两套为完整的资料，并应当是原件，第3套为申报资料项目中

的第一部分综述资料。药品补充申请资料应当为两套，其中一套为原件。每套资料内均应装入申请表、省级药品监督管理部门的审查意见表、受理通知单、现场考察报告以及药品补充申请所需药品检验所的检验报告书，并应当是相应的原件。申请表应当另行提供一份复印件。

二、哪些新药申请可以实行快速审批

《药品注册管理办法》第四十八条规定，国家食品药品监督管理局对下列新药申请可以实行快速审批：

- (一) 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，新发现的药材及其制剂；
- (二) 未在国内外获准上市的化学原料药及其制剂、生物制品；
- (三) 用于治疗艾滋病、恶性肿瘤、罕见病等的新药；
- (四) 治疗尚无有效治疗手段的疾病的新的药品；
- (五) 突发事件应急所必需的药品。

上述符合快速审批的条件，不仅为我国药品注册管理所采用，而且也为国际上各国药政部门认可。例如，美国 FDA 对治疗艾滋病的新药审批。新药审批的程序，有严格的规定，既要科学合理，又要符合法规的要求。程序不可逾越，但速度可以加快。

三、省级与国家药品监督管理部门对符合快速审批条件的审查程序是怎样的

《药品注册管理办法》第四十九条规定，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门在收到本办法第四十八条所列新药的注册申请后，应当就该申请是否符合快速审批的条件进行审查并提出意见。国家药品监督管理部门在受理时，确定是否对该新药申请实行快速审批。

四、对多个单位联合研制新药如何办理申请

《药品注册管理办法》第五十条规定，多个单位联合研制的新药，应当由其中的一个单位申请注册，其他的单位不得重复申请；需要联合申请注册的，应当共同署名作为该新药的申请人。除本办法第四十八条（一）、（二）规定的药物外，新药申请批准后每个品

种只能由一个单位生产，同一品种的不同规格不得分由不同单位生产。

同一新药技术不得指使不同的申请人分别申报或者变相重复申报，国家食品药品监督管理局和省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门可以根据审查需要组织对相关情况进行核查。核查属实的，不予受理，已经受理的，予以退审。

五、在新药审批期间新药的技术要求由于相同品种在境外获准上市而发生变化的如何处理

《药品注册管理办法》第五十一条规定，在新药审批期间，新药的注册分类和技术要求不因相同活性成分在国外获准上市而发生变化。

在新药审批期间，其注册分类和技术要求不因国内药品生产企业申报的相同活性成分的制剂在我国获准上市而发生变化。

第二节 新药临床试验的审批

由新化学实体（new chemical entity, NCE）到临床研究用新药（investigational new drug, IND）进行新药临床研究，经历了非临床研究或临床前研究阶段。申办者就可以申报新药临床试验，进入新药临床试验的审评程序。本节对这个过程的每个重要环节进行讨论。

一、申请人完成临床前研究之后如何办理

《药品注册管理办法》第五十二条规定，申请人完成临床前研究后，填写《药品注册申请表》，向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门如实报送有关资料和药物实样。

《药品注册申请表》计有 37 项，应按“填表说明”正确填写。

填表应当使用中文简体字，当然必要的英文除外。文字陈述应简明、准确。选择性项目中，“○”为单选框，只能选择一项或者全部不选；“□”为复选框，可以选择多项或者全部不选。需签名处须亲笔签名。

申请表必须使用国家药品监督管理部门制发的申请表填报软件

填写、修改和打印，申报时应当将打印表格连同该软件生成的电子表格一并提交，并且具有同样的效力，申请人应当确保两种表格的数据一致。为帮助判断两种表格内数据是否完全一致，电子表格一经填写或者修改后，即由软件自动生成新的“数据核对码”，两套“数据核对码”一致即表明两套表格数据一致。对申请表填写内容的修改必须通过该软件进行，修改后计算机自动在电子表格内产生新的“数据核对码”，并打印带有同样“数据核对码”的整套表格。

凡是未提交电子表格，或者电子表格与打印表格“数据核对码”不一致，或者申请表除应当亲笔填写项目外的其他项目使用非国家药品监督管理部门制发的申请表填报软件填写或者修改者，其申报不予接受。

另外，申请表打印表格各页边缘应当骑缝加盖负责办理申请事宜机构或者药品注册代理机构的公章，以保证申请表是完全按照规定使用国家药品监督管理部门制发的申请表填报软件填写或者修改。

二、省级药品监督管理部门如何对申报资料进行审查，其程序如何

《药品注册管理办法》第五十三条规定，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当对申报资料进行形式审查，符合要求的予以受理，出具药品注册申请受理通知书；不符合要求的不予受理，出具药品注册申请不予受理通知书；并说明理由。

省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当自申请受理之日起5日内组织对药物研制情况及条件进行现场核查；抽取133个生产批号的检验用样品，并向药品检验所发出注册检验通知。省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当在规定的时限内将审查意见、核查报告及申报资料报送国家食品药品监督管理部门，并通知申请人。

根据《药品管理法实施条例》第二十九条规定，在《药品注册管理办法》总则中（第五条）明确国家局主管全国药品注册工作，负责对药物临床试验、药品生产和进口进行审批。省局则依法对申报药物的研制情况及条件进行核查，负责对受理申报资料的完整

性、规范性和真实性进行审核，省局的工作内容为形式审查、原始资料审查、生产现场考核，通知省药品检验所对抽取的样品进行检验。不再保留省局对药品注册的技术审评职能。这样就避免了两级审评带来的矛盾和时间上的拖延，同时也明确了省局工作的重点，加大了对申请人研制工作监督的力度。

三、接到注册检验通知的药品检验所如何办理

《药品注册管理办法》第五十四条规定，接到注册检验通知的药品检验所应当对抽取的样品进行检验，对申报的药品标准进行复核，并在规定的时限内将检验报告书和复核意见报送国家食品药品监督管理局，同时抄送通知其检验的省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门和申请人。

省级药品监督管理部门在进行现场考核的同时抽取样品，通知有关药检所进行检验，从而确保药品注册审批的真实性基础；从而也避免了送样存在的一些弊端（如伪造样品及试验数据等）。

四、国家药品监督管理部门如何受理新药临床试验申请资料

《药品注册管理办法》第五十五条规定，国家食品药品监督管理局收到申报资料后，应当组织药学、医学和其他学科技术人员，对新药进行技术审评，必要时可以要求申请人补充资料、提供药物实样。认为符合规定的，发给《药物临床试验批件》；认为不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

五、国家药品监督管理部门如何组织对试验用新药进行技术审评

依照《药品注册管理办法》第五十五条规定，应当组织药学、医学和其他学科技术人员，对新药进行审评。SDA 2000 年 1 月 7 日印发《国家药品审评专家管理办法》（试行）。加强了对药品审评工作的监督管理，提高药品审评水平，完善药品审评机制，健全专家队伍，以保证药品审评工作的科学、规范、公平、公正。

原国家药品监督管理局国药管办〔2000〕255 号文件“关于国家药品监督管理局药品审评中心主要职责内设机构和人员编制规定的通知”中明确该中心负责对新药申请进行技术审评。

六、药品检验所认为申报的药品标准无法控制质量的如何处理

《药品注册管理办法》第五十六条规定，申请人收到复核意见后，对于药品检验所认为申报的药品标准无法控制质量的，可以提出将该新药申请撤回。申请人未提出撤回申请，国家食品药品监督管理局经审核认为药品标准确实无法控制质量的，应当予以退审。

退审是指经过审查，申请人提供的药品注册资料达不到完整和规范的要求，不能据以评价该药品的安全、有效或质量可控，由国家药品监督管理部门做出将其退出审批程序的决定。

药品注册申请被退审的，申请人可以重新进行规范的研究并整理资料，在同品种尚未受到受理限制的情况下，在原申请被退审的6个月后按原程序重新申报。

申报的质量标准经药检所复核，认为无法控制药品质量，申请人应决定是否撤回新药申请；申请人未决定撤回申请，国家局经技术审评核实确需重新研究制定的，予以退审。

ICH-Q6a 规范“新原料药和新药制剂的测试方法和认可标准：化学物质”；ICH-Q6b 规范“生物技术产品及生物制品的测试方法和认可标准”。这两个规范给出了一系列的试验、有关分析方法和认可标准，是重要的质量标准。当然，应对这些分析方法进行验证，并作为批准产品的依据。

七、样品检验不符合申请人申报的药品标准的如何处理

《药品注册管理办法》第五十七条规定，样品经检验，发现不符合申请人申报的药品标准的，国家食品药品监督管理局在核实后对该新药申请予以退审。

在申报新药临床研究过程中，样品经药品检验所检验不符合所申报的药品质量标准，国家局在核实后予以退审。申报的药品质量标准经药检所复核，认为无法控制药品质量，申请人应决定是否撤回新药申请；申请人未决定撤回申请，国家局经技术审评核实确需重新研究制定的，予以退审。

当然，发生退审的情况并不单纯指样品不符合申请人申报的药

品质量标准；其他的情况，例如，已经进入技术审评的药品注册申请，在国家局补充资料通知发出后，申请人未能在规定时限补充完整资料、做出说明或解释的，予以退审。

设立退审程序的目的在于威慑药品研制申报过程中的粗制滥造、抢占位置等不良行为，促使申请人能够规范自身的行为，切实地提高新药研制水平。

在确保药物的安全性、有效性及质量可控性等方面，建立退审制度，是与药品管理法律法规的立法宗旨相一致的。

八、申请人在撤回新药申请后重新研究，符合申请条件的如何办理

《药品注册管理办法》第五十九条规定，自行撤回或者被退审的新药申请，申请人在重新进行研究后，符合本办法有关规定且无同品种进入新药监测期的，申请人可以重新申报，并按照原申请程序办理。

九、药品注册申请期间补充新的技术资料的如何办理

《药品注册管理办法》第五十八条规定，国家食品药品监督管理局对药品注册申请进行审查期间，除创新的药物成分或者涉及药品安全性的新发现，以及要求补充的资料外，申请人一般不得自行补充新的技术资料。申请人认为必须补充新的技术资料的，应当撤回其药品注册申请，资料补充完毕后重新申报。

十、什么是有条件批准进行的临床试验

为进一步缩短批准临床试验申请的时间，增加临床试验的时间，提高临床试验效率，在基本保证临床试验用药的“安全、有效和质量可控”的前提下，将部分需进一步完善的临床前研究工作要求在临床试验期间完成；同时为避免临床试验出现偏差影响对药物临床试验结果的科学评价，提高临床试验水平和效率，对有些品种的临床试验提出了一些具体的要求或建议。上述情况称之为有条件批准进行的临床试验。

这些要求由药品审评中心提出并作为《药物临床试验批件》的重要内容之一，经SFDA药品注册司批准后发至药品注册申请人。

《药物临床试验批件》所附各项要求是经过严格审评后确定的批准临床试验的必要附加条件，是该药品可组织进行临床试验的前提，且在完成临床试验后，药品注册申请人在申请新药证书（或/和生产）时，应对完成上述要求的情况做出详细说明，药品审评中心将对完成情况作为技术审评的重要内容之一进行审核，并做出客观评价。

为了使药品注册申请顺利进行，提高药品技术审评的效率，不断规范药品注册行为，药品注册申请人和相关临床试验单位应充分重视《药物临床试验批件》所附的要求；如发现所附要求有不妥之处，应在临床试验实施之前通过正常途径提出报告，经有关单位审核批准后，方可进行临床试验。

第三节 新药生产的审批

完成药物临床研究后，临床研究用新药（investigational new drug, IND）就开始向生产新药申请（new drug application, NDA）过渡，即进入申请作为注册新药的程序。下面就新药生产的审批的各个环节进行讨论。

一、申请人在完成药物临床试验之后如何办理

《药品注册管理办法》第六十条规定，申请人完成药物临床试验后，应当填写《药品注册申请表》向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门报送临床试验资料及其他变更和补充的资料，并详细说明依据和理由，同时向中国药品生物制品检定所报送制备标准品的原材料。

不同类别的药品，不同的注册分类，有不同的申报资料项目；但总的申报资料分为综述资料、药学研究资料、药理毒理研究资料和临床研究资料，当然此时重点是临床研究资料，还有其他变更和补充的资料，并详细说明依据和理由。

《药品管理法》第三十二条规定了“国务院药品监督管理部门的药品检验机构负责标定国家药品标准品、对照品”。这样，申请人在报送临床研究资料等的同时要向中国药品生物制品检定所报送

制备标准品的原材料。

二、省级药品监督管理部门对申报资料审查的程序是怎样的

《药品注册管理办法》第六十一条规定，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当对申报资料进行形式审查，认为符合要求的，予以受理，出具药品注册申请通知书；认为不符合要求的，不予受理，出具药品注册申请不予受理通知书；并说明理由。

第六十二条规定，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当自申请受理之日起 5 日内，组织对生产情况和条件进行现场核查，抽取连续 3 个生产批号的样品，并向药品检验所发出注册检验通知。省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当在规定的时限内将审查意见、核查报告及申报资料报送国家食品药品监督管理局，并通知申请人。

实现申报资料的标准化是缩短审评周期，提高审评质量的基本条件之一，对新药申报资料的形式审查，可减少因缺项而反复补充资料所造成审批时间的拖延。省级药品监督管理部门可根据《药品注册管理办法》拟定不同注册分类申报资料形式审查要点，按预定的工作程序进行。

省级药品监督管理部门在收到申报资料后应在 5 日内开始组织并在 30 日内完成现场考察、抽取样品、通知药检所进行样品检验，并将审查意见和考察报告连同申报资料一并报送国家局，同时将审查意见通知申请人。

三、对申请新药所需的 3 批样品有什么规定

《药品注册管理办法》第六十三条规定，新药申请所需的连续 3 个生产批号的样品，应当在取得《药品生产质量管理规范》认证证书的车间生产；新开办药品生产企业、药品生产企业新建药品生产车间或者新增生产剂型的，其样品的生产过程必须符合《药品生产质量管理规范》的要求。

四、接到注册检验通知的药品检验所如何办理

《药品注册管理办法》第六十四条规定，接到注册检验通知的药品检验所应当对抽取的样品进行检验，并在规定的时限内将药品

注册检验报告报送国家食品药品监督管理局，同时抄送通知其检验的省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门和申请人。

五、新修订的《药品注册管理办法》关于药品注册申请的受理有何变化

新《办法》将有关受理的规定由原来的3种情形修订为2种情形：新药申请和已有国家标准药品的申请的受理均由省级药品监督管理部门受理和进行形式审查、现场核查、原始资料审查、注册检验，进口药品申请仍由SFDA直接受理。

六、国家药品监督管理部门对所报资料如何审评

《药品注册管理办法》第六十五条规定，国家食品药品监督管理局收到申报资料后，应当进行全面审评，必要时可以要求申请人补充资料。认为符合规定的，发给《药品注册批件》和新药证书；申请人已持有《药品生产许可证》并具备该药品相应生产条件的，可以同时发给药品批准文号。认为不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

《药品管理法》第三十一条规定，生产新药或者已有国家标准的药品的，须经国务院药品监督管理部门批准，并发给药品批准文号；……药品生产企业在取得药品批准文号后，方可生产该药品。

我国历时两年多的规范药品包装标签和说明书以及统一换发药品批准文号的工作，于2003年12月结束。专项工作小组为使统一换发药品批准文号工作顺利完成而制定了严格的程序，受理了158855个批准文号，换发了145274个批准文号并上网公布，并对每一个批准文号均建立了独立的档案。

《药品注册批件》、《新药证书》、《药品生产许可证》、《药品GMP证书》及药品批准文号，亮起了新药批量生产通向市场的绿灯。

七、在批准新药申请的同时如何发布该药品的注册标准和说明书

《药品注册管理办法》第六十六条规定：“药品说明书由申请人提出，国家食品药品监督管理局根据申请人申报的资料对药品说明书予以核准，并在批准药品申请时将药品说明书与该药品的注册标

准同时予以发布。申请人对药品说明书正确性与准确性负责。

药品生产企业应当跟踪药品上市后的安全性、有效性情况，必要时应当及时提出修改药品说明书的申请。

药品说明书必须按照国家食品药品监督管理局核准的内容和规定的格式印制。”

原国家药品监督管理局于 2000 年 10 月 15 日以第 23 号令发布《药品包装、标签和说明书管理规定》（暂行），其中第十二条规定了“药品说明书应包含有关药品的安全性、有效性等基本科学信息”，“印制说明书，必须按照统一格式”。

有关药品注册标准的概念及管理，在《药品注册管理办法》第十二章“药品注册标准的管理”中进行了规定。

八、对为申请新药所生产的 3 批样品的生产有什么规定？可以上市销售吗

《药品注册管理办法》第六十七条规定：“为申请新药所生产的连续 3 个生产批号的样品，在持有《药品生产许可证》和《药品生产质量管理规范》认证证书的车间生产的，经依据本办法第一百四十七条和第一百四十八条确定的药品检验所检验合格并取得药品批准文号后，可以在该药品的有效期内上市销售。”

这一条明确了申报生产用样品可以上市的规定。为申报新药生产所制备的 3 批药品，凡在拥有《药品生产质量管理规范》认证证书的车间进行生产的，经指定的药检所检验合格并取得药品批准文号后，可以在该药品的有效期内上市销售。这样既节约了资源、防止环境污染，又加快了获批准品种的上市时间。

第四节 新药监测期的管理

新药监测期设立的目的在于，根据保护公众健康的要求，对于首次批准生产的新药设立监测期，以对该新药的安全性继续进行监测。

原来实行的新药保护制度对新药实行一定期限的行政保护，新药证书的持有者可以获得 6~12 年的保护。在我国《专利法》已将

药品纳入专利保护的情况下，为了防止利用新药行政保护来达到延长企业生产独占权的目的，阻碍其他企业合法仿制其专利到期药品，根据《药品管理法实施条例》的规定，《药品注册管理办法》取消了新药保护制度，建立药品技术性监测制度，对中国生产企业首次在中国上市的新药，国家局根据保护公众健康的要求，依据新药临床研究安全性、有效性和质量可控性评价结果，可以对药品生产企业生产的新药品种设立不超过5年的监测期。

着重从首次在我国生产的药品安全性与质量可控性的角度来规定监测期，突出显示了设立监测期对于新药安全性和质量可控性的高度关注。

对于进入监测期后的同品种审批，已经批准临床研究的仍与首家同样批准，按首家监测期日期进行监测；已受理但未批准临床研究的应该予以退审，申请人可以提出已有国家标准药品的生产申请；国家局未受理的由省局给予退回。

一、设立新药监测期的目的是什么

《药品注册管理办法》第六十八条规定：“国家食品药品监督管理局根据保护公众健康的要求，可以对批准生产的新药设立监测期，对该新药的安全性继续进行监测。

监测期内的新药，国家食品药品监督管理局不批准其他企业生产和进口。”

一切从病人利益出发是药品监督管理的基础；而对批准生产的新药继续在安全性方面的监测，以及对药品质量稳定性的考察，仍是在维护公众健康方面做出的决策以及原则贯彻的延续。

二、新药的监测期如何确定

《药品注册管理办法》第六十九条规定，新药的监测期根据现有的安全性研究资料和境内外研究状况确定，自新药批准生产之日起计算，最长不得超过5年。

三、新药进入监测期后对同品种的新药申请如何处理

《药品注册管理办法》第六十八条规定，新药进入监测期后，国家药品监督管理局不再受理其他申请人同品种的新药申请。省、

自治区、直辖市药品监督管理局应当将已经收到的申请退回申请人。

四、监测期内的新药，如何进行考察和报告

《药品注册管理办法》第七十条规定：“药品生产企业应当经常考察处于监测期内的新药的生产工艺、质量、稳定性、疗效及不良反应等情况，并每年向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门报告。

有关药品生产、经营、使用、检验或者监督的单位发现新药存在严重质量问题、严重或者非预期的不良反应，必须及时向省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门报告。”

从保障人体用药安全有效出发，对上市药品的安全监管重点在于对药品不良反应（ADR）的监测，这不仅是药品生产企业的责任和义务，也是药品经营、使用及检验、监督单位的责任和义务。对生产该新药的企业来说，还要经常考察生产工艺、质量、稳定性及疗效等情况，而且每年向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报告。

国家实行药品不良反应报告制度，这是药品管理的法律法规的明确规定。《药品不良反应报告和监测管理办法》强调了药品生产经营企业和医疗预防保健机构应按规定报告所发现的药品不良反应。

五、省级药品监督管理部门对新药监测发现问题如何处理

《药品注册管理办法》第七十一条规定，省、自治区、直辖市药品监督管理部门对存在严重质量问题、严重或者非预期的不良反应的新药，应当立即组织调查，并报告国家食品药品监督管理局。

在安全性与质量方面对上市新药的监督管理，是各级药品监督管理部门的职责，特别是省级药品监督管理部门在第七十一条中更加明确了组织调查及向上级部门报告的职责。

六、对药品生产企业不按规定履行新药监测期责任的如何处理

《药品注册管理办法》第七十二条规定，药品生产企业不按规

定履行新药监测期责任的，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当责令其改正。

《药品注册管理办法》第七十条、《药品不良反应报告和监测管理办法》第十五条等条款都明确了对上市新药 5 年监测期的责任；而《药品管理法》第七十一条则从“国家实行药品不良反应报告制度”方面强调了药品生产企业的责任。

七、对设立监测期的新药从批准之日起 2 年内没有生产的如何处理

《药品注册管理办法》第七十三条规定，药品生产企业对设立监测期的新药从获准生产之日起 2 年内未组织生产的，国家食品药品监督管理局可以批准其他药品生产企业提出的生产该新药的申请，并继续对该新药进行监测。

八、新药进入监测期时已批准其他申请人进行临床试验的如何处理

《药品注册管理办法》第七十四条规定，新药进入监测期之日起，国家食品药品监督管理局已经批准其他申请人进行药物临床试验的，可以按照药品注册申报与审批程序继续办理该申请；认为符合规定的，国家食品药品监督管理局可以批准该新药生产或者进口，并对境内药品生产企业生产的该新药一并进行监测。

九、新药进入监测期时已经受理但尚未批准进行药物临床研究的其他同品种申请如何处理

《药品注册管理办法》第七十五条规定，新药进入监测期之日起，不再受理其他申请人的同品种注册申请。已经受理但尚未批准进行药物临床试验的其他申请人同品种申请，应当退回申请人；新药监测期满后，申请人可以提出已有国家标准药品的申请或者进口药品申请。

十、对进口药品注册申请首先获得批准后的已发生的几种注册申请如何处理

《药品注册管理办法》第七十六条规定，进口药品注册申请首先获得批准后，已经批准境内申请人进行临床试验的，可以按照药

品注册申报与审批程序继续办理其申请，认为符合规定的，国家食品药品监督管理局可以批准其进行生产；申请人也可以撤回该项申请，重新提出已有国家标准药品的注册申请。对已经受理但尚未批准进行药物临床试验的其他同品种申请，应当退回申请人；申请人可以提出已有国家标准药品的注册申请。

第五节 新药的技术转让

原国家药品监督管理局 1999 年 4 月 22 日以第 4 号令发布《新药保护和技术转让的规定》；2002 年 10 月 30 日以第 35 号令发布《药品注册管理办法》（试行）后，《新药保护和技术转让的规定》在 2002 年 12 月 1 日施行《药品注册管理办法》（试行）的同时废止。

新修订的《药品注册管理办法》将“新药的技术转让”并入第五章“新药的申报与审批”作为第五节。

药品注册申请人获得新药证书后，如果不具备生产该新药的条件，可将其技术完整地转让给具备相应生产条件的药品生产企业，并确保该企业生产出合格产品，生产企业应向国家局提出申请，获得药品批准文号后，方可将新药上市销售。

已废止的《新药保护和技术转让的规定》对技术转让申报审批程序规定为两个步骤，先审批新药证书副本转让，对转让双方的资格进行审查；再对试制药品进行审批，发给药品批准文号。而《药品注册管理办法》则取消了对技术转让资格的审批，不再核发新药证书副本，将这种民事行为责任交还药品注册申请人自行承担，但同时规定技术转让必须满足的条件，例如只能适用于新药证书持有人首次实施其新药技术，不能转让多家生产单位，转让双方必须签订完备的合同，受让方必须是具备相应生产范围 GMP 认证的药品生产企业等。

为确保技术转让后药品质量与经过审批的药品质量的一致性，抑制不负责任的转让行为，《药品注册管理办法》规定了对受让方试制样品在必要时进行临床研究的要求。

为了推动科学技术的发展，促进科学技术为社会主义现代化建设服务，保障技术合同当事人的合法权益，维护技术市场秩序，我国在1987年就颁布了《技术合同法》。该法适用于国内的新药技术转让所订立的确立民事权利与义务关系的合同。

技术转让合同是指当事人就专利权转让、专利申请权转让、专利实施许可、非专利技术的转让所订立的合同。

新药技术转让，则是指新药证书的持有者将新药生产技术转给药品生产企业，并由该药品生产企业申请生产该新药的行为。当然，新药证书持有者转让新药生产技术时应与受让方签订转让合同。

一、什么是新药技术转让

《药品注册管理办法》第七十七条规定，新药技术转让，是指新药证书的持有者，将新药生产技术转给药品生产企业，并由该药品生产企业申请生产该新药的行为。

二、新药技术转让方的条件是什么

《药品注册管理办法》第七十八条规定，新药技术的转让方应当是新药证书的持有者。转让方已取得药品批准文号的，申请新药技术转让时，应当同时提出注销其药品批准文号的申请。

三、新药技术能多次转让吗

新药技术不能多次转让，只能一次性转让。《药品注册管理办法》第七十九条规定，新药技术转让时，应当一次性转让给一个药品生产企业。受让的药品生产企业由于特殊原因不能生产的，新药证书持有者可以持该受让方放弃生产该药品的合同或者有关证明文件，将新药技术再转让一次。国家食品药品监督管理局应当按照规定注销其药品批准文号。

接受新药技术转让的企业不得将该技术再次转让。

四、接受新药技术转让的药品生产企业必须具备什么条件

《药品注册管理办法》第八十条规定，接受新药技术转让的药品生产企业必须持有《药品生产许可证》和《药品生产质量管理规范》认证证书。新药技术转让涉及的新药应当与受让方《药品生产

许可证》和《药品生产质量管理规范》认证证书中载明的生产范围和认证范围一致。

新开办的药品生产企业、药品生产企业新建药品生产车间或者新增生产剂型，在取得载明相应生产范围的《药品生产许可证》后，可以提出新药技术转让的申请。在取得药品批准文号后，必须在《药品管理法实施条例》第六条规定的时限内取得载明相应认证范围的《药品生产质量管理规范》认证证书。取得认证证书前，已取得批准文号的药品不得上市销售。

五、要签订新药技术转让合同吗

《药品注册管理办法》第八十一条规定，新药证书持有者转让新药生产技术时，应当与受让方签订转让合同，将技术及资料全部转让给受让方，并指导受让方试制出质量合格的连续3个生产批号的样品。

六、多个单位联合研制的新药，如何签订新药技术转让合同

《药品注册管理办法》第八十二条规定，多个单位联合研制的新药进行新药技术转让时，应当由新药证书上联合署名单位共同提出，并签订转让合同。

七、如何进行新药技术转让的申请

《药品注册管理办法》第八十三条规定，新药证书持有者与受让方应当共同向受让方所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门提出新药技术转让申请，填写《药品补充申请表》，报送有关资料并附转让合同。

《药品补充申请表》中计有37项，可通过SFDA网站下载使用，同时使用其填报软件。要求申请人注意下载最新版本申请表填报软件进行填表、修改和打印。

八、省级药品监督管理部门受理新药技术转让申请后，如何办理

《药品注册管理办法》第八十四条规定，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门受理新药技术转让申请后，应当对受让方的试制现场、生产设备、样品生产与检验记录进行核查，并进行

抽样，同时通知药品检验所进行检验。

九、承担药品检验任务的药品检验所如何办理

《药品注册管理办法》第八十五条规定，接到注册检验通知的药品检验所，应当在规定的时限内完成检验，出具药品注册检验报告，报送通知其检验的省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门。

SFDA 药品注册司 2003 年 4 月 30 日发出《关于药品注册检验报告事宜的通知》，对药品注册检验报告及其报告方式做出新要求。其中，对药品补充申请进行的药品注册检验，其报告只需报送发出药品注册检验通知的省级药品监管部门并抄送药品注册申请人，省级药监部门报送药品补充申请资料时将其一并报送 SFDA 药品注册司受理。

十、省级药品监督管理部门对收到的检验报告书和有关资料如何处理

《药品注册管理办法》第八十六条规定，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当对收到的药品注册检验报告和有关资料进行审查并提出意见，报送国家食品药品监督管理局，同时将审查意见通知申请人。

十一、国家食品药品监督管理局对新药技术转让的补充申请进行全面审评后认为需进行临床研究的，如何处理

《药品注册管理办法》第八十七条规定：“国家食品药品监督管理局应当对新药技术转让的补充申请进行全面审评，认为需要进行临床试验的，发给《药物临床研究批件》。

申请人完成临床试验后，应当向国家食品药品监督管理局报送临床试验资料。”

十二、国家食品药品监督管理局以什么形式决定是否批准生产

《药品注册管理办法》第八十八条规定，国家食品药品监督管理局对认为符合规定的新药技术转让补充申请发给《药品补充申请批件》和药品批准文号，同时注销转让方已取得的药品批准文号；

认为不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

十三、监测期内的药品，可以进行新药技术转让吗

《药品注册管理办法》第八十九条规定，新药进入监测期以后，不再受理新药技术转让的申请。新药监测期满后，申请人可以按照已有国家标准药品的要求提出注册申请。

第九章 已有国家标准药品的申报与审批

《药品注册管理办法》附件 1~3 的注册分类中，除了注册分类为新药的之外，其余的注册分类的品种为已有国家标准的药品。例如，化学药品注册分类 1~5 的品种为新药，注册分类 6 的品种为已有国家标准的药品；中药、天然药物注册分类 1~10 的品种为新药，注册分类 11 的品种为已有国家标准的药品。

“已有国家标准药品的申请”，曾称为“简略申请”（abbreviated application）。已有国家标准药品的申请包括原规定的“仿制药品”生产申请和已有进口的原第四类新药申请。所谓“简略申请”，对制药企业来说是一种“新药”申请，可省略非临床实验室研究和临床研究，但除了有关药物的生物利用度以外。在美国，被称为“简略新药申请”（abbreviated new drug application，ANDA）。ANDA 通常是在创新药物或药物产品的专利保护期后，由竞争的制药公司提交。

申请生产已在我国上市使用的药品，由于对其安全性和有效性已经了解，审批重点放在考察其工艺质量以及与既有药品标准的符合程度上。因此从客观评价的要求出发，为避免不必要的资源浪费，增加公众对药品的可获得性，对已有国家标准的药品进行注册时，一般不要求进行药理和毒理试验研究，化学药品口服固体制剂可仅进行生物等效性试验（bioequivalence test）。

对于生产已有国家标准药品的申请在某些品种中可能出现安全性和疗效的问题，在《药品注册管理办法》中规定国家局可以暂停对该类已有国家标准药品的申报与审批。

由于对“新药”定义的改变，原来实行的新药一~五类的分类

方法中，占新药申报很大比例的已有进口的第四类“新药”已归为“仿制药”。这些变化有利于申报资料和技术要求的细化，有利于减轻国内企业申报药品或临床试验等不必要的负担，提高国内企业的竞争能力，同时也符合国际通行的做法。

第一节 已有国家标准药品的注册申报

在中华人民共和国境内申请已有国家标准药品的制药企业，在2004年6月30日国内完成第一轮GMP认证工作之后，必须是持有《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》认证证书的制药企业。这是说的“资格”；而条件还要加上与上述两证载明的生产范围一致，申报资料符合《药品注册管理办法》要求。

一、已有国家标准药品申报的条件是什么

《药品注册管理办法》第九十条规定：“申请生产已有国家标准药品的，应当是持有《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》认证证书的药品生产企业。申请人申请生产的药品应当与《药品生产许可证》和《药品生产质量管理规范》认证证书中载明的生产范围一致。”当然，申报资料一定要符合规定要求，药品注册检验合格。

二、仿制药品与“Me Too”药有什么区别

仿制药品是指仿制国家已批准正式生产、并收载于国家药品标准（包括《中国生物制品规程》）中的品种。在这里，“国家药品标准，是指国家为保证药品质量所制定的质量指标、检验方法以及生产工艺等的技术要求，包括原国家药品监督管理局颁布的《中华人民共和国药典》、药品注册标准和其他药品标准。”而药品注册标准，是指国家药品监督管理部门批准给申请人特定药品的标准，生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准。显然，试行标准的药品，因为尚在新药监测期内，国家局不会批准其他企业和进口，也不得仿制。

Me Too药又称“模仿药”，这是基于“药物作用于酶或受体，

尤其带有相仿药效构象的化合物，理应可与同一酶或受体作用，而产生类似的效果”的认识，每当一种新颖结构的药物问世，便会引起许多制药公司间的激烈竞争，将其化学结构作局部改变，探索类似作用药物。这样，并非从头摸索某一酶的抑制剂或受体拮抗剂，而是依样画葫芦，既省时又省钱；制成的新药，与原来发明的新药结构有所不同，又可不受专利权的限制，从而 Me Too 药已成为一些制药公司快速跟进（fast-follower）策略。典型的例子是，通过抑制组胺 H₂ 受体，寻找抑制胃酸分泌的治疗消化道溃疡药物，研制成功了西咪替丁（cimetidine）之后，紧接着雷尼替丁（ranitidine）、尼扎替丁（nizatidine）、法莫替丁（famotidine）等一批“Me Too 药”上市。再例如，奥美拉唑（omeprazole）是 Astra 公司精心研制的第一个质子泵抑制剂，于 1988 年上市；而兰索拉唑（lansoprazole）则是日本武田公司于 1991 年上市的第二个质子泵抑制剂。两者都申请了专利。从结构比较与专利保护范围可以看出，兰索拉唑与奥美拉唑除了一个氟取代的烷基不同之外，其他结构类似，属“Me Too 药”，说明兰索拉唑是在充分研究奥美拉唑的保护范围基础上，在不侵犯专利权的前提下进行的专利边缘创新。新药的模仿性创新是当今世界新药研究开发的一条主要途径。

三、新开办药品生产企业、药品生产企业新建药品生产车间或者新增生产剂型未取得 GMP 证书的，如何处理

《药品注册管理办法》第九十一条规定，新开办药品生产企业、药品生产企业新建药品生产车间或者新增生产剂型，在取得载明相应生产范围的《药品生产许可证》后，可以提出药品注册申请。

《药品管理法实施条例》第六条规定：“新开办药品生产企业、药品生产企业新建药品生产车间或者新增生产剂型的，应当自取得药品生产证明文件或者经批准正式生产之日起 30 日内，按照规定向药品监督管理部门申请《药品生产质量管理规范》认证。受理申请的药品监督管理部门应当自收到企业申请之日起 6 个月内，组织对申请企业是否符合《药品生产质量管理规范》进行认证；认证合格的，发给认证证书。”

四、申请人如何申报已有国家标准药品注册

《药品注册管理办法》第九十二条规定，申请人按照有关技术要求完成试制工作后，应当填写《药品注册申请表》，向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门报送有关资料和药物实样。

第二节 已有国家标准药品的注册审批

药品注册管理工作的实践表明，已有国家标准药品的注册审批工作任务相对比较繁重，这与我国的国情、药情相联系。我国大多数制药企业的生产品种，可从 2003 年 12 月份完成的规范药品包装标签和说明书的工作量上看出梗概：共计完成化学药品说明书样稿 2000 多个，中药（包括蒙药、藏药、维药）说明书内容共计 4900 多个，治疗用生物制品说明书 57 个；而统一换发的批准文号达 14.5 万个之多。

一、省级药品监督管理部门对已有国家标准药品注册申报资料的审查程序是什么

《药品注册管理办法》第九十三条规定，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门对申报资料进行形式审查，认为符合要求的，予以受理，出具药品注册申请受理通知书；组织对生产情况和条件进行现场考察，抽取连续 3 个生产批号的样品，通知确定的药品检验所进行样品检验；在规定的时限内将审查意见及申报资料报送国家药品监督管理部门，并通知申请人。

二、接到注册检验通知的药品检验所如何办理

《药品注册管理办法》第九十四条规定，接到注册检验通知的药品检验所对抽取的样品进行检验，并在规定的时限内将药品注册检验报告报国家食品药品监督管理局，同时抄送通知其检验的省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门和申请人。

三、国家药品监督管理部门对所报资料如何审评

《药品注册管理办法》第九十五条规定：“国家食品药品监督管

理局应当对审查意见和申报资料进行审核，必要时可以要求申请人补充资料。认为需要进行临床试验的，发给《药物临床试验批件》。

申请人在完成临床试验后，应当向国家食品药品监督管理局报送临床试验资料。”

四、以什么形式决定是否批准生产

《药品注册管理办法》第九十六条规定，国家食品药品监督管理局对认为符合规定的申请发给《药品注册批件》和药品批准文号；认为不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

新开办药品生产企业新建药品生产车间或者新增生产剂型，未取得载明相应认证范围的《药品生产质量管理规范》认证证书的，其生产的药品不得上市销售。

五、能否依据试行标准提出已有国家标准的药品注册申请不能。

《药品注册管理办法》第九十七条规定，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门不受理依据试行标准提出的已有国家标准的药品注册申请。

六、对需要进一步评价药品疗效和安全性的已有国家标准药品的注册申请，如何处理

《药品注册管理办法》第九十八条规定，对需要进一步评价药品疗效和安全性的已有国家标准药品的注册申请，国家食品药品监督管理局可以作出暂停受理和审批的决定。

七、为申请药品批准文号所生产的3批样品，可以上市销售吗

《药品注册管理办法》第九十九条规定，为申请药品批准文号所生产的连续3个生产批号的样品，在持有《药品生产许可证》和《药品生产质量管理规范》认证证书的车间生产的，经依据本办法第一百四十七条和第一百四十八条确定的药品检验所检验合格并取得药品批准文号后，可以在该药品的有效期内上市销售。

这条规定，不仅加快了获批准品种上市的时间，而且既节约了资源，又防止了环境污染。

第十章 进口药品的申报与审批

原国家药品监督管理局在 1999 年 4 月 22 日曾以第 6 号令发布《进口药品管理办法》；该办法整合进入《药品注册管理办法》（试行）之中，以第七章“进口药品的申报与审批”单列。新修订的《药品注册管理办法》第七章分为两节，第一节为“进口药品的注册”，第二节为“进口药品分包装的注册”，后者在试行版《药品注册管理办法》中曾单列一章。

国家对进口药品实行注册审批制度。《药品管理法》第三十八条规定：“禁止进口疗效不确、不良反应大或者其他原因危害人体健康的药品。”第三十九条规定：“药品进口，须经国务院药品监督管理部门审查，经审查确认符合质量标准、安全有效的，方可批准进口，并发给进口药品注册证书。医疗单位临床急需或者个人自用进口的少量药品，按照国家有关规定办理进口手续。”

2003 年 8 月 18 日国家食品药品监督管理局和中华人民共和国海关总署以国家食品药品监督管理局第 4 号令发布《药品进口管理办法》，规范了药品进口备案、报关和口岸检验工作，计五章 45 条。

第一节 进口药品的申报

在国际贸易中，药品贸易是主要的 15 类产品贸易之一。在 1969 年第 22 届世界卫生大会上，WHO 建议各成员国采用 GMP 制度，以确保药品质量和参加“国际贸易中药品质量签证体制”。各国政府不仅严格管理进口药品的质量，要求药品生产要通过

GMP 认证，而且要求药品生产也要通过绿色环保认证。实际上，进口药品必须符合一定的条件，符合药品管理与环境保护的法律法规要求。

一、申请进口的药品，必须具备什么条件

《药品注册管理办法》第一百条规定：“申请进口的药品，必须获得境外制药厂商所在生产国家或者地区的上市许可；未在生产国家或者地区获得上市许可，经国家食品药品监督管理局确认该药品安全、有效而且临床需要的，可以批准进口。”

申请进口的药品应当符合所在国家或者地区药品生产质量管理规范及中国《药品生产质量管理规范》的要求。”

在当今世界，一些国家还要求进口药品的生产企业要通过 ISO 14001 环境管理体系标准认证。

二、如何申请进口药品注册

《药品注册管理办法》第一百零一条规定：“申请进口药品注册的，应当填写《药品注册申请表》，报送有关资料和样品，提供相关证明文件，向国家食品药品监督管理部门提出申请。”

三、对进口药品国内销售代理商有什么规定

进口药品国内销售代理商是指取得《药品经营企业许可证》的企业法人，依据其与国外制药厂商之间所签订的协议，从事进口药品国内销售代理等业务的药品经营企业。

原国家药品监督管理局 1999 年 6 月 15 日以第 7 号令颁发《药品流通监督管理办法》(暂行)，其中第二十二条、第二十三条、第二十四条及第二十五条明确了对进口药品及国内销售代理商的管理规定，其中第二十四条为备案制度。《进口药品国内销售代理商备案规定》(国药管市〔1999〕253 号文) 进一步明确了备案手续。

第二节 对进口药品申报的审批

药品是关系人命安危的特殊商品，因此，对进口药品在安全性、有效性及质量可控性的审查批准，必须建立在药品管理法律法规

规和海关法的法制管理的基础之上。

进口药品必须取得国家食品药品监督管理局核发的《进口药品注册证》(或者《医药产品注册证》),或者《进口药批件》后,方可办理进口备案和口岸检验手续。进口麻醉药品、精神药品,还必须取得国家食品药品监督管理局核发的麻醉药品、精神药品《进口准许证》。

一、国家药品监督管理部门如何对申报资料进行审查

《药品注册管理办法》第一百零二条规定,国家食品药品监督管理局对申报资料进行形式审查,认为符合要求的,予以受理,出具药品注册受理通知书,并通知中国药品生物制品检定所对3个生产批号的样品进行注册检验;认为不符合要求的,不予受理,出具药品注册不予受理通知书,并说明理由。

国家食品药品监督管理局根据需要,可以组织对研制情况及生产条件进行现场核查,并抽取样品。

二、中国药品生物制品检定所如何办理进口药品注册检验

《药品注册管理办法》第一百零三条规定,中国药品生物制品检定所完成进口药品注册检验后,应当将复核的药品标准、药品注册检验报告和复核意见报送国家食品药品监督管理局。

三、国家药品监督管理部门经审评认为需进行临床试验的如何办理

《药品注册管理办法》第一百零四条规定,国家食品药品监督管理局对申报资料进行全面审评,必要时可以要求申请人补充资料。认为需要进行临床试验的,发给《药物临床试验批件》;认为不符合规定的,发给《审批意见通知件》,并说明理由。

四、进口药品申请人如何办理临床试验

《药品注册管理办法》第一百零五条规定:“临床试验获得批准后,申请人应当按照本办法第四章及有关的要求进行试验。”

临床试验结束后,申请人应当填写《药品注册申请表》,按照规定报送临床试验资料、样品及其他变更和补充的资料,并详细说明依据和理由,提供相关证明文件。”

这个临床研究,显然是在中国境内进行,并且要执行GCP。

五、经全面审评符合规定的，以什么形式批准药品进口

《药品注册管理办法》第一百零六条规定：“国家食品药品监督管理局组织对报送的临床试验等资料进行全面审评，必要时可以要求申请人补充资料。认为符合规定的，发给《进口药品注册证》；中国香港、澳门和台湾地区的制药厂商申请注册的药品，参照进口药品注册申请的程序办理，认为符合要求的，发给《医药产品注册证》。认为不符合要求的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

六、对申请进口药品制剂的，有什么规定

《药品注册管理办法》第一百零七条规定，申请进口药品制剂，必须提供直接接触药品的包装材料和容器合法来源的证明文件、用于生产该制剂的原料药和辅料合法来源的证明文件。原料药和辅料尚未取得国家食品药品监督管理局批准的，应当报送有关生产工艺、质量指标和检验方法等研究资料。

七、何时发布经核准的进口药品注册标准和说明书

《药品注册管理办法》第一百零八条规定，国家食品药品监督管理局在批准进口药品的同时，发布经核准的进口药品注册标准和说明书。

八、《药品进口管理办法》的适用范围是什么

《药品进口管理办法》第二条规定，药品的进口备案、报送、口岸检验及进口，适用本办法。

第三节 进口药品分包装的申报与审批

在国际间通行进口药品分包装的做法。申请进行进口药品分包装，应当符合药品管理法规的要求，应有进口药品分包装合同。

进口药品分包装的注册在新修订的《药品注册管理办法》中并入第七章“进口药品的申报与审批”的第二节。

对进口药品分包装，实质上是完成最终制剂过程后的分包装或外包装程序，也是药品生产的一部分。而往往在包装过程中会发生一些差错或混淆，同样需要严加管理。

一、什么是进口药品分包装

《药品注册管理办法》第一百零九条规定，进口药品分包装，是指药品已在境外完成最终制剂生产过程，在境内由大包装改为小包装规格，或者对已完成内包装的药品进行外包装、放置说明书、粘贴标签等。

二、申请进行进口药品分包装，应当符合什么要求

《药品注册管理办法》第一百一十条规定，申请进行进口药品分包装，应当符合下列要求：

（一）申请进行分包装的药品已经取得了《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》；

（二）该药品应当是中国境内尚未生产的品种，或者虽有生产但是不能满足临床需要的品种；

（三）同一制药厂商的同一品种应当由一个药品生产企业分包装，分包装的期限不得超过《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的有效期。

（四）除片剂、胶囊外，分包装的其他剂型应当已在境外完成内包装；

（五）接受分包装的药品生产企业，应当持有《药品生产许可证》。进口裸片、胶囊申请在国内分包装的，接受分包装的药品生产企业还应当持有与分包装的剂型相一致的《药品生产质量管理规范》认证证书；

（六）申请进口药品分包装，应当在该药品《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的有效期届满前1年以前提出。

三、境外制药厂商如何办理进口药品分包装的申请

《药品注册管理办法》第一百一十一条规定，境外制药厂商应当与境内药品生产企业签订进口药品分包装合同，并填写《药品补充申请表》。

四、接受分包装的药品生产企业必须具备什么条件

接受分包装的药品生产企业，必须持有《药品生产许可证》，并取得《药品生产质量管理规范》认证证书；分包装的药品应当与

受托方《药品生产许可证》和《药品生产质量管理规范》认证证书中载明的生产范围一致。

五、受托方和委托方如何办理？省局又如何办理

《药品注册管理办法》第一百一十二条规定，申请进口药品分包装的，应当由接受分包装的药品生产企业向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门提出申请，提交由委托方填写的《药品补充申请表》，报送有关资料和样品。省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门，报送国家（食品）药品监督管理局审批，同时通知申请人。

对申报资料进行形式审查后，认为符合要求的，予以受理，出具药品注册申请受理通知书；认为不符合要求的，不予受理，出具药品注册申请不予受理通知书，并说明理由。

省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门提出审核意见后，将申报资料和审核意见

六、国家食品药品监督管理局对报送的资料进行审查，以什么形式决定是否同意分包装

《药品注册管理办法》第一百一十三条规定：“国家食品药品监督管理局对报送的资料进行审查，认为符合规定的，予以批准，发给《药品补充申请批件》和药品批准文号。认为不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。”

七、申请药品分包装应在该药品《进口药品注册证》或《医药产品注册证》有效期满前多长时间提出

申请药品分包装，应当在该药品《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》有效期满前1年以前提出。[第一百一十条（六）]

八、分包装的药品应当执行什么标准

《药品注册管理办法》第一百一十四条规定，进口分包装的药品应当执行进口药品注册标准。

九、对分包装药品的包装、标签和说明书有什么规定

《药品注册管理办法》第一百一十五条规定，进口分包装药品

的说明书和包装。标签必须同时标注分包装药品的批准文号和分包装药品生产企业的名称。

十、对分包装药品的进口检验有什么规定

《药品注册管理办法》第一百一十六条规定，境外大包装制剂的进口检验按照国家食品药品监督管理局的有关规定执行。包装后的产品检验与进口检验执行同一药品标准。

十一、谁应对分包装药品的质量负责

《药品注册管理办法》第一百一十七条规定，提供药品的境外制药厂商应对分包装后的药品质量负责。分包装后的药品出现质量问题的，国家食品药品监督管理局可以撤销分包装药品的批准文号，必要时可以依照《药品管理法》第四十二条的规定，撤销该药品的《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》。

十二、接受境外制药厂商的委托，采用其提供的制剂和包装材料在境内进行药品包装，但不在境内销售使用的，如何进行申请

接受境外制药厂商的委托，采用其提供的制剂和包装材料在境内进行药品包装，但不在境内销售使用的，由进行包装的境内药品生产企业向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出申请，经批准后方可进行包装，并向国家食品药品监督管理局备案，但不发给药品批准文号。

第十一章 非处方药的注册

2001年2月28日九届人大常委会第二十次会议修订的《药品管理法》第三十七条规定：“国家对药品实行处方药与非处方药分类管理制度。具体办法由国务院制定。”

原国家药品监督管理局1999年6月18日以第10号令发布《处方药与非处方药分类管理办法（试行）》；同年12月又印发《处方药与非处方药流通管理暂行规定》。分类管理是根据药品品种、规格、适应证、剂量及给药途径不同，对药品分别按处方药与非处方药进行管理。处方药（prescription drug, ethical drug）必须凭执业医师或执业助理医师处方才可调配、购买和使用；非处方药（nonprescription drug）不需要凭执业医师或执业助理医师处方即可自行判断、购买和使用。非处方药来源于一些欧美国家的民间柜台药（over the counter, OTC），是一些应用安全、质量稳定、疗效确切，不需医生处方在药房中即可买到的药物，故非处方药又称“OTC”药物。购药者参考其说明书即可使用药品。非处方药的世界销售额占总药品市场销售额的15%以上，且有继续增长的趋势，1993年为389亿美元，1998年为571亿美元，2000年为640亿美元。

非处方药系由处方药转变而来。一种经过长期应用、公认确有疗效的处方药，若证明非医疗专业人员也能安全使用，经药品监督管理部门审批后，即可转变为非处方药。非处方药一般限制在一定的范围（如伤风感冒、咳嗽、头痛、牙痛、肌肉和关节疼痛、消化道不适等）内应用。

国家药品监督管理部门负责非处方药目录的遴选、审选、发布

和调整工作。根据药品的安全性，非处方药分为甲、乙两类。经营处方药、非处方药的批发企业和经营处方药、甲类非处方药的零售企业必须具有《药品经营企业许可证》。经省级药品监督管理部门或其授权的药品监督管理部门批准的其他商业企业可以零售乙类非处方药。

国家已颁布了一批非处方药目录，按西药、中成药，又各分为甲类非处方药（红色专有标识）与乙类非处方药（绿色专有标识）。

第一节 非处方药的申报

我国实行处方药与非处方药分类管理制度，不仅适应了卫生改革与发展的需要，而且也促进了医药经济的发展。一些制药企业以研究开发非处方药为契机，不断发展非处方药的营销，取得世人瞩目的成就。

一、什么是非处方药

《药品注册管理办法》第一百一十八条规定：“非处方药，是指由国家食品药品监督管理局公布的，不需要凭执业医师和执业助理医师处方，消费者可以自行判断、购买和使用的药品。”

非处方药，又称 OTC 药，应使用专有标识。

二、什么情况可以同时申请为非处方药

《药品注册管理办法》第一百一十九条规定：“申请注册的药品属于以下情形的，可以同时提出按照非处方药管理的申请：

- (一) 已有国家药品标准的非处方药的生产或者进口；
- (二) 经国家食品药品监督管理局确定的非处方药改变剂型，但不改变适应证或者功能主治、给药剂量以及给药途径的药品；
- (三) 使用国家食品药品监督管理局确定的非处方药活性成分组成的新的复方制剂。”

在国际上有一些制药公司非常重视非处方药的开发以及市场销售。一些中外合资企业或独资的国外制药企业在中国市场都建立了非处方药专门部门从事非处方药开发与推广应用。这点是值得国内

制药企业从中吸取经验的，国内制药企业也确实出现了开发非处方药的佼佼者，在市场销售方面取得骄人的成绩。

三、非处方药在自我药疗中的作用是什么

非处方药促进自我药疗的发展，其作用在于：无需医生诊治即可进行防治，方便及时；促进卫生保健事业；推动医疗制度的改革；有利于提高群众自我保健、自我药疗的意识，减轻医院压力；有利于加强药品管理，保障人们用药安全。

第二节 对非处方药申报的审批

药品按处方药与非处方药分类，也按中药天然药物、化学药品与生物制品进行分类。对非处方药申报的审批，则要符合药品注册管理的有关规定。

一、确定为非处方药的原则是什么

《药品注册管理办法》第一百二十一条规定：“对符合本办法第一百一十九条（二）或者（三）情况的药品，申请人可以在《药品注册申请表》的“附加申请事项”中标准非处方药项，国家食品药品监督管理局认为符合非处方药有关规定的，可以在批准药品注册时，将该药品确定为非处方药；认为不符合非处方药有关规定的，按照处方药审批和管理。”

确定为非处方药的药品必须符合非处方药的条件，符合国家非处方药有关规定的注册申请。符合非处方药的条件，可用“应用安全，疗效确切，质量稳定，使用方便”来概括；当然一定要符合非处方药有关规定的注册申请。

二、未标注非处方药项的药品注册申请，如何处理

《药品注册管理办法》第一百二十二条规定：“对符合本办法第一百一十九条规定情形的药品，申请人未在《药品注册申请表》的“附加申请事项”中标注非处方药项的，国家食品药品监督管理局按照处方药进行审批和管理。”

三、对非处方药申请注册是否进行临床试验，有什么规定

《药品注册管理办法》第一百二十三条规定，属于本办法第一百一十九条（一）或者（二）情况的化学药品，一般不需要进行临床试验，但口服固体制剂应当进行生物等效性试验。中成药应当按照本办法的有关要求进行临床试验。

四、对非处方药活性成分组成新的复方制剂，有什么规定

《药品注册管理办法》第一百二十四条规定，使用国家药品监督管理部门确定的非处方药活性成分组成新的复方制剂，应当说明其处方依据，必要时应当进行临床试验。

五、对非处方药的说明书用语有什么规定

《药品注册管理办法》第一百二十五条规定：“非处方药的注册申请，药品说明书和包装标签应当符合非处方药的有关规定，其他申报资料应当符合处方药的有关规定。”非处方药的说明书用语应当科学、易懂，便于消费者自行判断、选择和使用该药品，并必须经国家药品监督管理部门核准。非处方药的包装必须印有国家规定的非处方药专有标识。

非处方药专有标识是用于已列入《非处方药目录》，并通过药品监督管理部门审核登记的非处方药药品标签、使用说明书、内包装、外包装的专有标识，也可用作经营非处方药药品的企业指南性标志。

非处方药专有标识图案分为红色和绿色。红色专有标识用于甲类非处方药药品，绿色专有标识用于乙类非处方药药品和用作指南性标志。

使用非处方药专有标识时，药品的使用说明书和大包装可以单色印刷，在非处方药专有标识下方必须标示“甲类”或“乙类”字样，其他包装应按国家药品监督管理部门公布的色标要求印刷。

非处方药专有标识应与药品标签、使用说明书、内包装、外包装一体化印刷，其大小可根据实际需要设定，但必须醒目、清晰，并按照国家药品监督管理部门公布的坐标比例使用。非处方药药品标签、使用说明书和每个销售基本单元包装印有中文药品通用名称

(商品名称)的一面(侧),其右上角是非处方药专有标识的固定位置。

六、对作为非处方药的进口药品申请,有什么规定

《药品注册管理办法》第一百二十六条规定,作为非处方药的进口药品申请,适用进口药品的申报和审批程序,其程序要求与境内生产的非处方药的技术要求一致。

七、对作为非处方药的进口药品申请再注册,有什么规定

《药品注册管理办法》第一百二十七条规定,作为非处方药的进口药品再注册时,国家食品药品监督管理局按照进口药品再注册和非处方药管理的有关规定予以审批。进口药品作为非处方药申请再注册的,申请人无需向省级食品药品监督管理局进行非处方药品审核登记。

八、若发现非处方药不适合继续作为非处方药的,如何处理

《药品注册管理办法》第一百二十八条规定,经国家食品药品监督管理部门批准的非处方药,在使用中发现不适合继续作为非处方药的,国家食品药品监督管理部门可以将其转换为处方药。

九、非处方药注册审批补充规定

根据《药品注册管理办法》(试行)中对非处方药注册所做的规定,为了做好非处方药的注册审批工作,SFDA于2004年3月22日印发了《非处方药注册审批补充规定》。该《补充规定》对非处方药的范围、申请、申报资料、临床研究以及进口非处方药等相关方面事宜做出了规定,并要求各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局(药品监督管理局)自2004年6月1日起实施。这些规定在新修订的《药品注册管理办法》中有所体现。

1. 非处方药的范围是什么?

属于《药品注册管理办法》第一百一十九条规定的药品,在申请药品注册时可以同时提出按照非处方药管理的申请,即:(一)已有国家药品标准的非处方药的生产或者进口;(二)经国家食品药品监督管理局确定的非处方药改变剂型,但不改变适应证、给药

剂量以及给药途径的药品；（三）使用国家食品药品监督管理局确定的非处方药活性成分组成新的复方制剂。

2. 如何进行非处方药的申请？

申请人在提出药品注册申请前，应当对所申请的品种进行检索，符合《药品注册管理办法》第一百一十九条中（一）规定的品种，应当在《药品注册申请表》的“附加申请事项”中标注非处方药项，国家食品药品监督管理局在批准注册申请时，将该药品确定为非处方药；未标注的，国家食品药品监督管理局批准注册申请后，申请人需按照《处方药与非处方药分类管理办法（试行）》及非处方药审核登记的有关规定进行审核登记。

符合《药品注册管理办法》第一百一十九条（二）和（三）规定的品种，申请人可以在《药品注册申请表》的“附加申请事项”中标注非处方药项，国家食品药品监督管理局在批准注册申请时，符合非处方药有关规定的，将该药品确定为非处方药；不符合非处方药有关规定的，按照处方药管理。申请人未在《药品注册申请表》的“附加申请事项”中标注非处方药项的，按照处方药受理。

3. 对非处方药申报资料有什么要求？

对于按照非处方药管理的申请，申报资料中的药品包装标签和说明书应当符合非处方药的有关要求，其他资料应符合《药品注册管理办法》的有关要求。

4. 对非处方药的临床研究有什么规定？

符合《药品注册管理办法》第一百一十九条中（一）和（二）规定的化学药品，凡可进行生物等效性试验的口服固体制剂，应当进行该项试验，其他剂型一般不需进行临床试验；中药品种应当按照《药品注册管理办法》的有关要求进行临床研究。符合《药品注册管理办法》第一百一十九条中（三）规定的药品，应当说明其处方依据，必要时需进行临床试验。

5. 对进口非处方药有什么规定？

申请作为非处方药的进口注册申请，其技术要求与国内的非处方药注册申请一致。进口非处方药申请再注册时，SFDA 将按照进

口药品再注册和非处方药品管理的有关规定予以审批。按照非处方药品批准进口药品再注册的，申请人不必重新到省级药品监督管理局进行非处方药品审核登记。

《非处方药注册审批补充规定》还指出，在《非处方药注册审批补充规定》实施前已经受理的符合《药品注册管理办法》第一百一十九条规定的注册申请，申请人在《药品注册申请表》的“附加申请事项”中标注非处方药项的，SFDA 在批准注册申请时，将该药品确定为非处方药。药品包装标签和说明书由 SFDA 按照非处方药的有关规定核准，申请人无需重新报送。

第十二章 药品补充申请的申报与审批

《药品管理法实施条例》第三十三条规定：“变更研制新药、生产药品和进口药品已获批准证明文件及其附件中载明事项的，应当向国务院药品监督管理部门提出补充申请；国务院药品监督管理部门经审核符合规定的，应当予以批准。”为此，药品补充申请是药品注册申请的一个重要组成部分。《药品注册管理办法》第九章“药品的补充申请与审批”，规范了药品补充申请的内容，对适用范围、申报与审批程序、批准方式、批准权限等都做出了具体规定，大大加强了对药品上市前、上市后变更事项的管理。

药品补充申请（supplemental application）重点在补充新药申请（supplemental new drug application, SNDA）。在美国，核准新药申请的开发方可以在申请中做出改变，提交补充新药申请（SNDA）。不管改变的目的，某些要求在履行前获得 FDA 核准，某些则不需要。

要求预先核准的改变有：药物原料的合成方法改变；使用生产药物的设施不同，在此前 2 年还没有通过现行 GMP 要求检查核准的设施；药物产品的处方、分析标准、生产方法和生产中控制的改变；使用不同的设施或合同生产厂、过程和产品的包装；药物产品的容器或密封性改变；根据新的稳定性数据延长产品的有效期；任何在先前核准的标签说明中没有的增加或加强。

不需要预先核准的改变有：在标签增加或加强核准的标签内容中稍做编辑或其他改变；任何符合 USP/NF 的分析方法改变；基于核准申请的试验方案在完成储存期数据获得后产品有效期的延长；固体剂型容器大小（不是类型）的改变。

当然，在我国国内的药品补充申请应遵循《药品注册管理办法》的规定执行。

以前的审批办法，对于改变工艺的制剂没有明确的规定，以致药品生产企业想要采用先进的、更合理的工艺生产的需求得不到满足。《药品注册管理办法》第九章增加了这一规定，适应了制药企业发展的需要，并且规定申报此项仅限于有该项品种批准文号的生产企业申报，使得生产企业有了主动性，注重工艺改变的可操作性，避免了研究单位与生产企业的脱节和工艺的不可重复性。

因为同一品种不同生产单位改变后的工艺不尽相同，工艺改变导致的药效和临床效果的变化也可能不尽相同，这就要求审评人员根据实际情况，客观地审评药学、药效、临床，当然最终临床验证的功能主治可能有所不同，也许是某一功能的加强，也可能是某一功能的减弱，这些是与工艺改变后的成分改变有关。

《药品注册管理办法》是基于符合中国国情而制定的，不仅鼓励创新、突出创新，而且也鼓励已上市销售药品提高工艺水平。在第九章中就充分体现了这一精神。特别修订的《药品注册管理办法》更加符合《行政许可法》的要求。

第一节 药品补充申请的申报

对于药品补充申请，申请人应当填写《药品补充申请表》，该表计有37项，可通过国家食品药品监督管理局的网站下载；该表必须使用国家食品药品监督管理局制发的申请表填报软件填写、修改和打印，不得涂改。

一、什么情况下申请人应当提出补充申请

《药品注册管理办法》第一百二十九条规定，变更药品批准证明文件及其所附药品标准、药品说明书、标签所载事项的，以及改变可能影响药品质量的生产工艺等事项，应当提出药品补充申请。

二、药品补充申请的申请人的条件是什么

补充申请的申请人，应当是药品批准证明文件的持有人或者药品注册申请人。

第二节 对药品补充申请的审批

对药品补充申请的审批，不仅要履行一定的程序，而且要遵守有关药品注册的规章。

一、什么情况下的药品补充申请并由谁发给受理通知书

《药品注册管理办法》第一百三十条规定，申请人应当填写《药品补充申请表》，向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门报送有关资料和说明。省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门对申报资料进行形式审查，符合要求的予以受理，出具药品注册申请受理通知书；认为不符合要求的，不予受理，出具药品注册申请不予受理通知书，并说明理由。

二、提出进口药品的补充申请时，如何办理

《药品注册管理办法》第一百三十一条规定，提出进口药品的补充申请时，申请人应当向国家食品药品监督管理局报送有关资料和说明，提交生产国家或者地区药品管理机构批准变更的文件。国家食品药品监督管理局对申报资料进行形式审查，认为符合要求的，予以受理，出具药品注册申请受理通知书；认为不符合要求的，不予受理，出具药品注册申请不予受理通知书，并说明理由。

三、对改变企业名称、按规定变更药品包装标签、根据国家食品药品监督管理局的要求修改说明书等的补充申请，如何办理

《药品注册管理办法》第一百三十二条规定，改变企业名称、按规定变更药品包装标签，根据国家食品药品监督管理局的要求修改说明书等的补充申请，由省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门受理并审批，认为符合规定的，发给《药品补充申请批

件》，并报送国家食品药品监督管理局备案；认为不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

四、对修改药品注册标准、变更辅料、中药增加功能主治等的补充申请，如何办理

《药品注册管理办法》第一百三十三条规定，修改药品注册标准、变更辅料、中药增加功能主治等的补充申请，由省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门受理并提出审核意见后，报送国家食品药品监督管理局审批，同时通知申请人。

五、进口药品的补充申请，如何审批

《药品注册管理办法》第一百三十四条规定，进口药品的补充申请，由国家食品药品监督管理部门审批。其中根据国家药品标准或者国家食品药品监督管理局的要求修改说明书、补充完善说明书的安全性内容、按规定变更药品包装标签或者药品外观、改变注册代理机构的补充申请，由国家食品药品监督管理局备案。国家食品药品监督管理局受理后 20 日内没有提出异议的，申请人可以执行相应的补充申请事项。

六、对改变药品生产场地、持有新药证书申请药品批准文号等的补充申请，如何处理

《药品注册管理办法》第一百三十五条规定：“对改变药品生产场地、持有新药证书申请药品批准文号等的补充申请，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当组织对试制现场进行核查，抽取检验用样品，并通知药品检验所进行样品检验。

修改药品注册标准的补充申请，药品检验所在必要时应当进行标准复核。”

自 2003 年 9 月 1 日起，凡已换发批准文号的药品变更生产企业名称、药品生产企业内部变更药品生产场地，由所在地省级药监部门按照补充申请的规定审批。符合规定的，由省级药监部门核发《药品补充申请批件》并于 5 日内将申请表、批件（含附件）及其电子版报 SFDA 药品注册司备案。药品注册司收到备案文件 20 日内没有提出异议的，省级药监部门可以通知申请人执行该补充申请。

七、国家药品监督管理局对药品补充申请进行审查，以什么形式决定是否同意

《药品注册管理办法》第一百三十六条规定：“国家食品药品监督管理局对药品补充申请进行的审查，必要时可以要求申请人补充资料。认为符合规定的，发给《药品补充申请批件》；

需要换发药品批准证明文件的，原药品批准证明文件由国家食品药品监督管理局予以注销；需要增发药品批准证明文件的，原药品批准证明文件继续有效。”

八、药品补充申请批准证明文件的有效期如何规定？有效期满如何办理

《药品注册管理办法》第一百三十七条规定，药品补充申请批准证明文件的有效期与原批准证明文件相同，有效期满应当一并申请再注册。

第十三章 药品的再注册

药品注册不仅具有很强的法制政策性、科学技术性，而且是动态发展的一项工作。市场经济是法制经济，在每年每月都调整着医药企业结构和产品结构。按照国际惯例，大都规定药品注册的有效期为 5 年。因此，药品的再注册工作也是药品注册管理的重要组成部分，它是对药品批准证明文件有效期满后继续生产、进口的药品实施的审批过程。在这里，药品批准证明文件包括了药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》等。从 2003 年 12 月结束的统一换发的批准文号近 15 万来看，需在 5 年内平均每年要有近 3 万之多药品批准文号进行再注册；好在我国各省、自治区、直辖市的药品监督管理部门承担了药品批准文号的再注册管理工作，这不仅有利于地方药品监管部门发挥监督管理作用，而且充分合理地利用了审批资源。《药品注册管理办法》规定药品的再注册由省（食品）药品监督管理局负责管理，报国家食品药品监督管理局备案，明确了申报再注册的程序和要求。具体规定是：省（食品）药品监督管理局对药品再注册申请进行审核后，报国家食品药品监督管理局备案，国家药品监督管理局在 50 个工作日内未发出不予再注册通知的，由省（食品）药品监督管理局办理再注册。并列举了不予再注册并撤销批准证明文件的 9 种情况。同时，为遵循 WTO 的国民待遇和非歧视原则，将进口药品“三年一换证”制度予以撤销，一律改为与国内药品同等对待的五年再注册制度，由于进口药品的特殊性，其再注册工作由国家药品监督管理局负责。

第一节 药品的再注册的概念

药品的再注册申请（again-registration application）必须由取得药品批准文号的药品生产企业向省级药品监督管理部门提出，按规定填写《药品再注册申请表》，并提供相关申报资料；而进口药品的再注册申请由申请人向国家药品监督管理部门提出。

一、什么是药品的再注册

《药品注册管理办法》第一百三十八条规定，药品的再注册，是指对药品批准证明文件有效期满后继续生产、进口的药品实施审批的过程。

二、药品批准文号及《进口药品注册证》等文件的有效期是多久

《药品注册管理办法》第一百三十九条规定：“国家食品药品监督管理局核发的药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的有效期为5年。有效期届满，需要继续生产或者进口的，申请人应当在有效期届满前6个月申请再注册。”

有关药品再注册的证明文件范围请参考《药品注册管理办法》附件5。

三、如何进行药品再注册申请

《药品注册管理办法》第一百四十条规定：“药品再注册申请由取得药品批准文号的药品生产企业向省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理局提出，按照规定填写《药品再注册申请表》，并提供有关申报资料。进口药品的再注册申请由申请人向国家食品药品监督管理局提出。”

有关药品再注册申报资料项目，可参见《药品注册管理办法》附件5“药品再注册申报资料项目”。本书第二章第六节之二十四、二十五对药品再注册申报资料项目做了介绍。

第二节 药品再注册的程序及不予再注册

药品的再注册，不仅是药品监督管理的手段之一，而且这个过

程充分体现了再注册的政策性与技术性。符合药品再注册规定的，按照程序在 3 个月内完成审查；不符合药品再注册规定的，由国家药品监督管理部门发出不予再注册的通知，同时注销其药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》。

一、省级药品监督管理部门如何对药品再注册申请的审查

《药品注册管理办法》第一百四十一条规定，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门对申报资料进行审查，认为符合要求的，予以受理，出具药品再注册申请受理通知书；认为不符合要求的，不予受理，出具药品再注册申请不予受理通知书，并说明理由。

二、药品监督管理部门在什么时限内完成药品再注册申请备案的审查

《药品注册管理办法》第一百四十二条规定，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当在 3 个月内对药品再注册申请提出审核意见，并报送国家食品药品监督管理局审查。

国家食品药品监督管理局在收到审核意见后 3 个月未发出不予再注册通知的，由省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门予以再注册。

三、对进口药品的再注册申请在什么时限内完成审查

《药品注册管理办法》第一百四十三条规定，国家食品药品监督管理局受理进口药品的再注册申请后，应当在 6 个月内完成审查。认为符合规定的，予以再注册。

四、有什么情况之一的药品不予再注册

《药品注册管理办法》第一百四十四条规定，有下列情况之一的药品，不予再注册：

- (一) 未在规定时间内提出再注册申请的；
- (二) 未完成国家食品药品监督管理局批准上市时提出的有关要求的；
- (三) 未按照要求完成Ⅳ期临床试验的；
- (四) 未按照规定进行药品不良反应监测的；
- (五) 经国家食品药品监督管理部门再评价属于淘汰品种的；

(六) 按照《药品管理法》的规定应当撤销药品批准证明文件的；

(七) 不具备《药品管理法》规定的生产条件的；

(八) 未按规定履行监测期责任的；

(九) 其他不符合有关规定的。

上述第六点实质是对违反《药品管理法》的规定，例如生产销售假药的，依照《药品管理法》第七十四条的规定，要追究法律责任，其中包括了吊销《药品生产许可证》。而对于药品生产企业被吊销《药品生产许可证》后，《药品注册管理办法》（第一百九十七条）进一步明确了其药品批准文号自行废止，并由国家食品药品监督管理局予以注销。被注销药品批准文号后，当然不能再注册了。

五、不符合药品再注册规定的，如何处理

《药品注册管理办法》第一百四十五条规定，不符合药品再注册规定的，由国家食品药品监督管理局发出不予再注册的通知，并说明理由；除因法定事由被撤销药品批准证明文件的外，在有效期满时，注销其药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》。

第十四章 药品注册检验的管理

《药品注册管理办法》第十一章“药品注册检验的管理”，是全面规范药品注册检验工作的法律依据。办法对于新药注册申请中的药检所检验次数做了大幅度减少，由过去可多至6次10多个批次减少至可为2次4个批次，相应加强了药品注册申请人自检的责任。对药检所认为是属于质量标准无法控制质量而需要重新制定质量标准的，不得委托提出审核意见的药检所进行药品质量标准和方法的研究。该药检所也不得接受委托。这一改革明确划分审核者与申请人之间的关系，药检所不能既当“运动员”，又当“裁判员”，有利于公正执法，有利于我国药检事业的健康发展。

鉴于药检所在标准复核过程中往往与药品申请人的意见有较大分歧，可能最终导致退审，办法特别规定药检所在做出“不同意”的复核意见之前应当与申请人讨论。仍不能达成一致的，药检所须将双方意见一并报送国家食品药品监督管理局，由国家食品药品监督管理局进行审查。

对于药品注册的检验也明确了分工，中国药品生物制品检定所负责组织或对创新药物、进口药品和生物制品进行审核检验，省级药检所负责非创新药物、已有国家标准药品的申请、补充申请、标准转正等药品注册申请进行审核检验。对于有条件的省级药检所，经过国家食品药品监督管理局认可，也可以进行生物制品等的检验工作。

第一节 药品注册检验的内容与分工

药品注册检验包括了对申请注册的药品进行样品检验和药品标

准复核。其分工是：进口药品的注册检验由中国药品生物制品检定所组织实施；药品注册检验由省级药品检验所承担。

一、药品注册检验的内容有哪些

《药品注册管理办法》第一百四十六条规定，申请药品注册必须进行药品注册检验。药品注册检验，包括对申请注册的药品进行样品检验和药品标准复核。

样品检验，是指药品检验所按照申请人申报的药品标准对样品进行的检验。

药品标准复核，是指药品检验所对申报的药品标准中检验方法的可行性、科学性、设定的项目和指标能否控制药品质量等进行的实验室检验和审核工作。

二、注册检验的分工是怎样的

《药品注册管理办法》第一百四十七条规定，药品注册检验由中国药品生物制品检定所或者省、自治区、直辖市药品检验所承担。进口药品的注册检验由中国药品生物制品检定所组织实施。

三、中国药品生物制品检定所或者国家食品药品监督管理局指定的药检所还要承担什么分工

《药品注册管理办法》第一百四十八条规定，下列药品的注册检验由中国药品生物制品检定所或者国家食品药品监督管理局指定的药品检验所承担：

- (一) 本办法第四十八条(一)、(二)规定的药品；
- (二) 生物制品、放射性药品；
- (三) 国家食品药品监督管理局规定的其他药品。

四、优先安排检验和药品标准复核的药品是哪些

《药品注册管理办法》第一百四十九条规定，符合本办法第四十八条规定的药品，药品检验所应当优先安排检验和药品标准复核。

第四十八条规定了对下列药品实行快速审批：

(一) 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，新发现的药材及其制剂；

- (二) 未在国内外获准上市的化学原料药及其制剂、生物制品；
- (三) 用于治疗艾滋病、恶性肿瘤、罕见病等的新药；
- (四) 治疗尚无有效治疗手段的疾病的 new 药；
- (五) 突发事件应急所必需的药品。

第二节 药品注册检验的管理要求

在药品注册检验的过程中，应依据国家有关的法律法规进行管理；《药品注册管理办法》对申请人与药检部门提出了管理要求。

一、从事药品注册检验的药品检验所应具备什么条件

《药品注册管理办法》第一百五十条规定，从事药品注册检验的药品检验所，应当按照药品检验所实验室质量管理规范和国家计量认证的要求，配备与药品注册检验任务相适应的人员和设备，符合药品注册检验的质量保证体系和技术要求。

二、申请人在注册检验中的责任是什么

《药品注册管理办法》第一百五十一条规定，申请人应当提供药品注册检验所需要的有关资料、报送样品或者配合抽取检验用样品、提供检验用标准物质。报送或者抽取的样品量应当为检验用量的 3 倍；生物制品的注册检验还应当提供相应批次的制造检定记录。

三、对已有国家标准的药品样品如何进行注册检验

《药品注册管理办法》第一百五十二条规定，申请生产已有国家标准的药品，药品检验所在接到样品后应当按照国家药品标准进行检验，并对由于工艺变化而导致的质量指标变化进行全面分析，必要时应当要求申请人制定相应的质量指标和检验方法，以保证对药品质量的可控。

四、如何进行新药标准复核

《药品注册管理办法》第一百五十三条规定，药品检验所进行新药标准复核时，除进行样品检验外，还应当根据该药物的研究数据、国内外同类产品的药品标准和国家有关要求，对该药物的药品标准、检验项目等提出复核意见。

药品检验所在出具复核意见之前，必要时应告知申请人。申请人有异议的，应当在 10 日内将申诉意见报该药品检验所。药品检验所如不同意申请人的申诉意见，应当将复核意见及申请人的申诉意见一并报送国家食品药品监督管理局，同时抄送通知其检验的省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门和申请人。

五、重新制定药品标准，申请人可以委托提出意见的药检所进行研究吗

《药品注册管理办法》第一百五十四条规定，要求申请人重新制定药品标准的，申请人不得委托提出原复核意见的药品检验所进行该项药品标准的研究工作；该药品检验所不得接受此项委托。

第十五章 药品注册标准的管理

《中华人民共和国药品管理法》第三十二条规定了“药品必须符合国家药品标准”，“国务院药品监督管理部门颁布的《中华人民共和国药典》和药品标准为国家药品标准”。

《药品注册管理办法》专门设立一章，即第十二章“药品注册标准的管理”，其目的在于加强对药品标准的管理。这一章明确了国家药品标准、药品注册标准的概念及其相互间的关系，试行标准的转正要求等。该办法也对药品标准物质的建立和管理做了规定。主要从药品标准物质的重要性出发，对药品标准物质的具体内容、药品标准物质的标定单位、药品注册申请人在药品批准生产前和药品上市后针对药品标准物质需做的工作等均做了规定。强调了药品标准物质在确保药品的安全有效、质量可控方面的重要性。使因药品标准物质问题而影响药品注册和市场监督工作的问题得以解决。

第一节 药品注册标准管理的基本要求

在明确国家药品标准及药品注册标准的概念的基础上，强调了药品注册标准的项目及其检验方法的设定原则；并要求应在原料的质量和生产工艺稳定的前提下，选取有代表性的样品进行标准的研究工作。

一、什么是国家药品标准

《药品注册管理办法》第一百五十五条第一款规定，国家药品标准，是指国家为保证药品质量所制定的质量指标、检验方法以及生产工艺等的技术要求，包括国家食品药品监督管理局颁布的《中

中华人民共和国药典》、药品注册标准和其他药品标准。

二、什么是药品注册标准

《药品注册管理办法》第一百五十五条第二款规定，药品注册标准，是指国家食品药品监督管理局批准给申请人特定药品的标准，生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准。

特定药品的标准是药品注册标准的主要特征，这就意味着同一新药品种的不同厂家的注册标准是存在特定的差异的，项目及其检验方法可能不同。而提出注册标准的概念，即 SFDA 批准给申请人特定药品的标准，生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准，实质上是一个改革。注册标准打破了同方同标准的概念，使得申报和审评更具有科学性、合理性。由于不同企业的生产设备和工艺的不同，所制定的质量标准控制的方面就不同；而以前的统一标准就限制了个性化的发展，且又导致了生产企业只追求达到统一标准就可以了，而不再继续研究提高产品质量。有了注册标准后，生产同品种的不同企业可以有不同的标准，当然有高有低，而注重企业发展，注重提高产品质量的企业，其产品由于质量有保证，自然会逐渐占领医药市场。

社会主义市场经济的发展，为企业的个性化发展带来了活力，促进了市场竞争的优胜劣汰；而注册标准也给医药市场的竞争带来了活力，鼓励制药企业更加注重产品质量，更多地赢得市场营销的份额，也使得药品注册管理向更加科学性前进。

三、药品注册标准的项目及其检验方法如何设定

《药品注册管理办法》第一百五十六条规定，药品注册标准的项目及其检验方法的设定，应当符合国家食品药品监督管理局发布的技术指导原则及国家药品标准编写原则与细则的有关要求。

四、在什么前提下如何进行标准的研究工作

《药品注册管理办法》第一百五十七条规定，申请人应当在原料的质量和生产工艺稳定的前提下，选取有代表性的样品进行标准的研究工作。

第二节 药品试行标准的转正

《药品管理法实施条例》第三十二条明确了药品试行标准的转正的规定；《药品注册管理办法》专门设定一节（第十二章第二节）计 10 条，详细规定了药品试行标准的转正申报、检验、复核、审批的管理及各环节的时限，力求从制度上解决药品标准不能按期转正的问题。

一、药品试行标准的试行期是多久

《药品注册管理办法》第一百五十八条规定，新药获准生产后，其药品标准一般为试行标准，试行期为 2 年。其他药品获准生产后，需要进一步考察生产工艺及产品质量稳定性的，其药品标准也可批准为试行标准。

二、如何办理药品试行标准的转正申请

《药品注册管理办法》第一百五十九条规定，生产试行标准的药品，药品生产企业应当在试行期届满前 3 个月，向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门提出转正申请，填写《药品补充申请表》，报送该药品在标准试行期内的质量考核资料及对试行标准的修订意见。

修改药品注册标准的补充申请获得批准后，原药品标准尚在试行期内的，申请人应当在原药品标准试行期届满前 3 个月提出转正申请。

三、省级药品监督管理部门的审查程序是什么

《药品注册管理办法》第一百六十条规定，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当在收到药品试行标准转正申请后 10 日内完成审查，将审查意见和有关资料报送国家食品药品监督管理局。

四、国家药典委员会如何对药品试行标准进行全面审评

《药品注册管理办法》第一百六十一条规定，国家食品药品监督管理局组织国家药典委员会对药品试行标准进行全面审评。

国家药典委员会应当根据该药品标准在试行期间的执行情况、国内外相关产品的标准和国家有关要求，对该药品标准是否需要进行复核提出意见。认为需要进行标准复核的，应当组织有关的药品检验所进行药品试行标准复核和检验工作。

五、对多个药品生产企业生产的同一品种的试行标准转正的检验及复核，由谁办理

《药品注册管理办法》第一百六十二条规定，多个药品生产企业生产的同一品种的试行标准转正的检验及复核，由中国药品生物制品检定所或者国家食品药品监督管理局指定的药品检验所进行。

六、对不同申请人申报的同一品种的试行标准转正，有什么要求

《药品注册管理办法》第一百六十三条规定，不同申请人申报的同一品种的试行标准转正，不得低于已批准的药品标准，并应结合自身工艺特点增订必要的检查项目。

七、申请人在收到标准复核和检验的通知后，需要补充试验或者完善资料的，如何办理

《药品注册管理办法》第一百六十四条规定，申请人在收到标准复核和检验的通知后，需要补充试验或者完善资料的，应当在50日内完成对有关试验或者资料的补充和完善，并报送所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门。

八、国家局以什么形式批准药品试行标准转正

《药品注册管理办法》第一百六十五条规定：“国家食品药品监督管理局对国家药典委员会报送的资料进行审核，发给《国家药品标准颁布件》，批准药品试行标准转正。认为不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由，同时撤销该试行标准和依据该试行标准生产的药品的批准文号。”

九、标准试行截止期不同的同一品种，以什么时间开始办理转正

《药品注册管理办法》第一百六十六条规定，标准试行截止期不同的同一品种，以先到期的开始办理转正。标准试行期未满的品

种，由国家药典委员会通知申请人提前向省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门办理转正申请。

十、试行标准期满未按照规定提出转正申请或者该试行标准不符合转正要求的，如何处理

《药品注册管理办法》第一百六十七条第一款规定，试行标准期满未按照规定提出转正申请的，由国家食品药品监督管理局撤销该试行标准和依据该试行标准生产的药品的批准文号。

十一、办理试行标准转正申请期间，药品生产企业应当按照什么标准生产

《药品注册管理办法》第一百六十七条第二款规定，办理试行标准转正申请期间，药品生产企业应当按照试行标准组织生产。

第三节 药品标准物质的管理

原国家药品监督管理局 1999 年 4 月 22 日以第 2 号令发布《新药审批办法》，其第四十五条规定：“新药所需标准品、对照品，由生产单位在申请生产时提供原料药或中药对照品原料及有关技术资料，经中国药品生物制品检定所标定后统一分发，并保证其供应。”《药品注册管理办法》第十二章第三节“药品标准物质的管理”专门对药品标准物质的建立和管理做了规定，计 4 条。

一、什么是药品标准物质

《药品注册管理办法》第一百六十八条规定：“药品标准物质，是指供药品标准中物理和化学测试及生物方法试验用，具有确定特性量值，用于校准设备、评价测量方法或者给供试药品赋值的物质，包括标准品、对照品、对照药材、参考品。”

二、中国药品生物制品检定所对国家药品标准物质的职责是什么

《药品注册管理办法》第一百六十九条规定：“中国药品生物制品检定所负责标定和管理国家药品标准物质。

中国药品生物制品检定所可以组织相关的省、自治区、直辖市

药品检验所、药品研究机构或者药品生产企业协作标定国家药品标准物质。”

三、申请人在申请新药生产时对药品标准物质的责任是什么

《药品注册管理办法》第一百七十条规定，申请人在申请新药生产时，应当向中国药品生物制品检定所提供制备该药品标准物质的原材料，并报送有关标准物质的研究资料。

四、中国药品生物制品检定所从哪些方面对标定的标准物质进行全面技术审核

《药品注册管理办法》第一百七十一条规定，中国药品生物制品检定所负责对标定的标准物质从原材料选择、制备方法、标定方法、标定结果、定值准确性、量值溯源、稳定性及分装与包装条件等资料进行全面技术审核，并做出可否作为国家药品标准物质的结论。

第十六章 药品注册时限的规定与复审

《药品注册管理办法》第十三章为“药品注册的时限和一般规定”；第十四章为“复审”。

第一节 药品注册时限的规定

《药品注册管理办法》第十三章药品注册的时限和一般规定共计 25 条。

鉴于《药品管理法实施条例》第五章“药品管理”对药品注册管理时限已做出一些具体规定，依据《行政许可法》^①中对行政许可的时限要求，以及取消了省一级的技术审评环节，并将药检所的样品检验和标准复核工作与省局审核工作分离，省局仅对药品注册申报进行形式审查、原始资料审查、试制现场考核和抽取样品等工作，而药检所的药品检验报告和复核的质量标准可在规定的时限内完成后直接报送国家局。同时吸取原《药品注册工作程序》时限执行过程中的经验，SFDA 药品注册司将原审批时限重新做了规定。并依据《行政许可法》的要求，将原工作时限中的年历日改为现在的工作日。

具体是将省局形式审查时间由 100 天缩短至 30 日。国家局受理时限为 5 日；新药技术审评时限为加快审评 100 日，一般审评 120 日，已有国家标准的药品申请技术审评时限为 80 日，补充申

^① 2003 年 8 月 27 日第十届全国人民代表大会常务委员会第四次会议通过《中华人民共和国行政许可法》。该法自 2004 年 7 月 1 日起施行。

请技术审评时限为 60 日；国家局审批时限为加快审批 20 日，一般审批 40 日。规定技术审评中补充资料通知应当一次性完成，申请人应当在 4 个月内一次性按照通知要求完成补充资料，避免了申请人在接到补充资料通知后多次补、反复补的情况。技术审评部门接到申请人的补充资料后，审评时限在原技术审评时限的基础上顺延 1/3 的时间。

《药品注册管理办法》对时限的要求，改变了原来实行的时限要求的分段性，将受理、审评、审批等各个时间段的时限闭合成了一个整体，各个时间段均可以衔接，这样的管理方式更接近于国际通行的做法，更趋合理，更便于操作，更有利 于申请人监督。

新修订的《药品注册管理办法》第一百七十二条规定：“国家食品药品监督管理局和省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当在其行政机关网站和药品注册场所公示药品注册所需的条件、程序、期限、需要提交的全部材料目录和申请书示范文本。”这为行政相对人提供了信息沟通的渠道。第一百七十三条规定：“国家食品药品监督管理局和省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门受理或者不予受理药品注册申请，应当出具加盖药品注册受理专用章并注明日期的书面凭证。”这体现了实施《药品注册管理办法》规章的严肃性。

一、什么是药品注册时限

《药品注册管理办法》第一百七十四条规定，药品注册时限，是指与药品注册有关的审查、检验以及补充资料等工作所允许的最长时间。

二、对省级药品监督管理部门受理时限是如何规定的

《药品注册管理办法》第一百七十五条规定，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门在收到申请人报送的申请后，对于申报资料不齐全或者不符合形式审查要求的，应当在 5 日内一次告知申请人需要补正的全部内容，逾期未告知的，自收到申报资料之日起即为受理。

申报资料齐全、符合形式审查要求，或者申请人按照要求提交

全部补充资料的，应当在 5 日内予以受理。

三、省级药品监督管理部门受理后如何组织相关工作

《药品注册管理办法》第一百七十六条规定，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理局应当在申请受理后 5 日内开始组织相关工作，并在 30 日内完成现场核查、抽取样品、通知药品检验所进行注册检验、将审查意见和核查报告连同申请人的申报资料一并报送国家食品药品监督管理局等工作，同时将审查意见通知申请人。

四、对药品检验所的检验时限是如何规定的

《药品注册管理办法》第一百七十七条规定，药品检验所在接到检验通知和样品后，应当在 30 日内完成检验，出具检验报告书。

特殊药品和疫苗类制品可以在 60 日内完成。

按照第三十二条规定，必须在指定的药品检验所进行的临床试验用样品检验，也应当按照前两款时限要求完成。

五、需进行样品检验和药品标准复核的，其时限又如何规定

《药品注册管理办法》第一百七十八条规定，需要进行样品检验和药品标准复核的，药品检验所应当在 60 日内完成。

特殊药品和疫苗类制品的样品检验和药品标准复核可以在 90 日内完成。

六、国家药品监督管理部门受理审查的时限是多少

《药品注册管理办法》第一百七十九条规定，进口药品的注册申请，国家食品药品监督管理局应当进行形式审查，认为符合要求的，在 5 日内予以受理；认为不符合要求的，应当在 5 日内书面通知申请人，并说明理由；逾期未通知的，自收到申报资料之日起即为受理。

国家食品药品监督管理局通知中国药品生物制品检定所组织进行注册检验，确定审批相关事项等工作，应当在受理后 30 日内完成。

七、中国药品生物制品检定所在多少时限内安排检验

《药品注册管理办法》第一百八十条规定，中国药品生物制品

检定所收到资料和样品后，应当在 5 日内安排有关药品检验所进行注册检验。

八、口岸药检所应在多少时限内完成检验

《药品注册管理办法》第一百八十一条规定，承担进口药品注册检验的药品注册检验所在收到资料、样品和有关标准物质后，应当在 60 日内完成注册检验并将药品注册检验报告报送中国药品生物制品检定所。

特殊药品和疫苗类制品的样品检验和药品标准复核可以在 90 日内完成。

九、中国药品生物制品检定所对已复核的进口药品标准应在多少时限内进行技术审查

《药品注册管理办法》第一百八十二条规定，中国药品生物制品检定所接到药品注册检验报告和已经复核的进口药品标准后，应当在 20 日内组织专家进行技术审查，必要时可以根据审查意见进行再复核。

十、对药品注册申请中的技术审评时限，如何规定

《药品注册管理办法》第一百八十三条规定，国家食品药品监督管理局对药品注册申请中的技术审评时限，按照下列规定执行。

(一) 新药临床试验：120 日内完成；符合本办法第四十八条规定的品种：100 日内完成。

(二) 新药生产：120 日内完成；符合本办法第四十八条规定的品种：100 日内完成。

(三) 已有国家标准药品的申请：80 日内完成。

(四) 需要进行技术审评的补充申请：40 日内完成。

进口药品注册申请的技术审评时限参照本条执行。

十一、申请人应在什么时限内一次性完成补充资料

《药品注册管理办法》第一百八十四条规定，国家食品药品监督管理局在对药品注册申请进行技术审评时，需要申请人补充资料的，应当一次性发出补充资料通知。

除符合本办法第四十八条的申请外，申请人应当在 4 个月内一

次性按照通知要求完成补充资料。未能在规定的时限补充资料的，国家食品药品监督管理局对该申请予以退审。

十二、申请人对补充资料通知内容有异议的，在规定时限内如何办理

《药品注册管理办法》第一百八十五条规定，申请人对补充资料通知内容有异议的，可在规定的时限内提出意见。仍有异议的，可直接向国家食品药品监督管理局提出书面意见，说明理由并提供技术资料和科学依据，经国家食品药品监督管理局审查后作出决定。

十三、被退审的申请在什么情况下及什么时限内可以重新申报

《药品注册管理办法》第一百八十六条规定，自行撤回或者被退审的申请，申请人需要重新申报的，在对有关试验或者资料进行了补充和完善后，应当按照原程序申报。

符合本办法有关规定且尚无同品种进入新药监测期的，国家食品药品监督管理局和省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当予以受理。

十四、对收到补充资料后其技术审评时限有什么规定

《药品注册管理办法》第一百八十七条规定，国家食品药品监督管理局在收到补充资料后，应当在不超过原规定时限三分之一的时间内完成技术审评工作；符合本办法第四十八条的，技术审评的时限不得超过原规定时限的四分之一。

十五、在完成技术审评后多少时限内完成审批

《药品注册管理办法》第一百八十八条规定，国家食品药品监督管理局应当在完成技术审评后 20 日内完成审批；须经国家食品药品监督管理局批准的药品补充申请，应当在 20 日完成审批。

20 日内不能完成审批的，经主管局领导批准，可以延长 10 日；时限延长超过 10 日的，须报国务院批准。

十六、药品试行标准转正的审定工作时限如何规定

《药品注册管理办法》第一百八十九条规定，国家药典委员会

应当在 60 日内完成药品试行标准转正的审定工作。

承担药品转正标准复核和检验任务的药品检验所，应当在 60 日内完成标准的复核和检验，并向国家药典委员会发出复核意见和检验报告书。特殊药品和疫苗类制品的试行标准转正复核和检验一般不超过 90 日。多个药品生产企业生产的同一品种试行标准转正的复核及检验，应当在 80 天内完成。

十七、对审批程序和审批结果，有什么规定

《药品注册管理办法》第一百九十条规定，国家食品药品监督管理局和省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门对药品注册申请进行审查时，应当公布审批程序和审批结果。申请人和利害关系人可以对直接关系其重大利益的事项提交书面意见进行陈述和申辩。

十八、对不予受理或者不予注册的，有什么规定

《药品注册管理办法》第一百九十一条规定，国家食品药品监督管理局和省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门依法作出不予受理或者不予注册的书面决定，应当说明理由，并告知申请人享有依法提请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

十九、《药品注册管理办法》对涉及听证的，有什么规定

《药品注册管理办法》第一百九十二条规定，国家食品药品监督管理局和省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当告知申请人享有申请听证的权利；在药品注册中，食品药品监督管理部门认为涉及公共利益的重大许可事项，应当向社会公告，并举行听证。

二十、药品注册审批决定颁发、送达的时限如何规定

《药品注册管理办法》第一百九十三条规定，药品注册审批决定作出后，国家食品药品监督管理局应当自作出决定之日起 10 日内颁发、送达有关的决定。

二十一、公众如何查阅已获得审批的药品目录

《药品注册管理办法》第一百九十四条规定，国家食品药品监督管理局应当定期在其政府网站上公布已获得审批的药品目录，供

公众查阅。

二十二、遇有特殊情况的药品注册工作时限可以延长吗

《药品注册管理办法》第一百九十五条规定，药品注册工作时限一般按照本办法规定的时限执行。遇有特殊情况的，经国家药品监督管理部门批准，可以适当延长。

二十三、有《行政许可法》第七十条规定情况的如何处理

《药品注册管理办法》第一百九十六条规定，有《中华人民共和国行政许可法》（以下简称《行政许可法》）第七十条规定情形的，国家食品药品监督管理局应当依法办理有关药品批准证明文件的注销手续。

第二节 复 审

为了减少审评过程中的失误，维护药品注册申请人的权益，《药品注册管理办法》专门设立了药品注册申请的复审一章，即第十四章，计3条。规定了凡是对于国家局的审评结论有异议的，药品注册申请人均可提出复审，并确定了复审提出的时间和要求，以避免引发更多的行政复议。

一、申请人对国家食品药品监督管理局做出的不予批准的决定有异议的，如何提出复审

《药品注册管理办法》第一百九十七条规定，申请人对国家食品药品监督管理局作出的决定有异议的，在申请行政复议或者提起行政诉讼前，可以在收到不予批准的通知之日起10日内填写《药品补充申请表》，向国家食品药品监督管理局提出复审申请并说明复审理由。

复审内容仅限于原申请事项及原申报资料。

二、国家食品药品监督管理局对复审申请如何办理

《药品注册管理办法》第一百九十八条规定，国家食品药品监督管理局接到复审申请后，应当在50日内做出复审决定，并通知申请人。维持原决定的，国家食品药品监督管理局不再受理再次的

复审申请。

三、复审需要进行技术审查的，如何办理

《药品注册管理办法》第一百九十九条规定，复审需要进行技术审查的，国家食品药品监督管理局应当组织有关专业技术人员按照原申请时限进行。

第十七章 法律责任与附则

《药品注册管理办法》第十五章为“法律责任”；第十六章为“附则”。

第一节 法律责任

《药品注册管理办法》第十七章法律责任计8条。

《中华人民共和国行政许可法》的颁布、实施对药品注册管理工作产生直接的影响；设定药品注册行政许可的法律责任有着重要的意义。《药品注册管理办法》第二百条规定：“有《行政许可法》第六十九条规定情形的，国家食品药品监督管理局根据利害关系人的请求或者依据职权，可以撤销有关的药品批准证明文件。”这一条强调了与《行政许可法》监督检查的一致性。

一、对报送虚假药品注册申报资料和样品的，如何处罚

《药品注册管理办法》第二百零一条规定：“申请人在申报临床试验时，报送虚假药品注册申报资料和样品的，国家食品药品监督管理局不予受理或者对该申报药品的临床试验不予批准，对申请人给予警告一年内不受理该申请人提出的该药物临床试验申请；已批准进行临床试验的，撤销批准该药品临床试验的批件，并处一万元以上三万元以下罚款，三年内不受理该申请人提出的该药物临床试验申请。

国家食品药品监督管理局对报送虚假资料和样品的申请人建立不良行为记录，并予以公布。”

二、申请药品生产或者进口时，申请人报送虚假药品注册申报资料和样品的，如何处罚

《药品注册管理办法》第二百零二条规定：“申请药品生产或者进口时，申请人报送虚假药品注册申报资料和样品的，国家食品药品监督管理局对该申请不予受理或者不予批准，对申请人给予警告，一年内不受理其申请；已批准生产或者进口的，撤销药品批准证明文件，五年内不受理其申请，并处一万元以上三万元以下罚款。”

三、对报送虚假资料和样品的申请人、药监部门及其工作人员违反本《办法》的如何处理

《药品注册管理办法》第二百零三条规定如下：

国家食品药品监督管理局对报送虚假资料和样品的申请人建立不良行为记录，并予以公布。

国家食品药品监督管理局和省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门及其工作人员在药品注册过程中违反本办法规定，有下列情形之一的，依照《行政许可法》第七十二条、第七十三条、第七十四条和第七十五条的规定处理：

- (一) 对符合法定条件的药品注册申请不予受理的；
- (二) 不在受理场所公示药品注册申报资料项目的；
- (三) 在受理、审批过程中，未向申请人履行法定告知义务的；
- (四) 申请人提交的药品申报资料不齐全、不符合法定形式，不一次告知申请人必须补正的全部内容的；
- (五) 未依法说明不受理或不批准药品注册申请理由的；
- (六) 对不符合本办法规定条件的申请作出准予注册决定或者超越法定职权作出准予注册决定的；
- (七) 对符合本办法规定的申请作出不予注册决定或者不在本办法规定期限内作出准予注册决定的；
- (八) 擅自收费或者不按照法定项目的标准收费的；
- (九) 索取或者收受他人财物或者谋取其他利益的。

四、对被吊销《药品生产许可证》的企业，其批准文号如何处理

《药品注册管理办法》第二百零四条规定：“药品生产企业被吊销《药品生产许可证》的，该企业所持有的药品批准文号自行废止，国家食品药品监督管理局对其药品批准文号予以注销，并予以公布。”

五、在药品注册中未按照规定实施 GLP 或 GCP 的，如何处罚

《药品注册管理办法》第二百零五条规定：“在药品注册中未按照规定实施《药物非临床研究质量管理规范》或者《药物临床试验质量管理规范》的，依照《药品管理法》第七十九条的规定予以处罚。”

六、药品检验所出具虚假检验报告的，如何处罚

《药品注册管理办法》第二百零六条规定：“药品检验所在承担药品审批所需要的检验工作时，出具虚假检验报告的，依照《药品管理法》第八十七条的规定处罚。”

七、对申请人拒绝需要进行药物重复试验的，如何处罚

《药品注册管理办法》第二百零七条规定：“根据本办法第二十一条的规定，需要进行药物重复试验，申请人拒绝的，国家食品药品监督管理局对其予以警告并责令改正，申请人拒不改正的，取消该申请人此品种的申报资格。”

第二节 附 则

《药品注册管理办法》第十六章附则计 4 条。

一、对药品批准文号、注册证的证号、新药证书号的格式是如何规定的

《药品注册管理办法》第二百零八条规定如下：

药品批准文号的格式为：国药准字 H (Z、S、J)+4 位年号+4 位顺序号，其中 H 代表化学药品，Z 代表中药，S 代表生物制

品，J 代表进口药品分包装。

《进口药品注册证》证号的格式为：H（Z、S）+4位年号+4位顺序号；《医药产品注册证》证号的格式为：H（Z、S）C+4位年号+4位顺序号，其中 H 代表化学药品，Z 代表生物制品。对于境内分包装用大包装规格的注册证，其证号在原注册证号前加字母 B。

新药证书号的格式为：国药证字 H（Z、S）+4位年号+4位顺序号，其中 H 代表化学药品，Z 代表中药，S 代表生物制品。

二、对特殊管理的药品的注册申请如何规定

《药品注册管理办法》第二百零九条规定：“麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品的注册申请，除按照本办法的规定办理外，还应当符合国家的其他有关规定。”

三、中药材及中药饮片实施批准文号管理的，如何注册

《药品注册管理办法》第二百一十条第一款规定，实施批准文号管理的中药材、中药饮片以及进口中药材的注册管理规定，由国家食品药品监督管理部门另行制定。

中药材及中药饮片实行注册管理，是从源头保证药品质量的关键。原 SDA 于 2002 年 7 月正式颁布《中药材生产质量管理规范认证管理办法（试行）》及《中药材 GAP 认证检查评定标准（试行）》；2003 年 11 月 1 日至 12 月底已有数百家企业递交了 GAP 认证申请，并有天士力药业、吉林西洋参集团、北京同仁堂等国内首批 8 家企业的中药材基地通过了 GAP 检查。

要实施中药材及中药饮片批准文号管理，就必须保证其质量的同一性，实施 GAP 认证是其措施之一。

《药品管理法》第三十一条规定：“实施批准文号管理的中药材、中药饮片品种目录由国务院药品监督管理部门会同国务院中医药管理部门制定。”依据此规定，中药材及中药饮片应首先进行《目录》的遴选工作后，才可对达到条件的相关品种向申请人发放批准文号。《目录》的遴选以及制定核发批准文号的技术要求和审批程序，仍需要进行充分的调查研究和大量的协调工作。当然，实

施中药材及中药饮片注册管理必须与保证市场供给相协调。

四、如何对用于血源筛查等的体外诊断试剂进行注册管理

《药品注册管理办法》第二百一十条第二款规定，按药品管理的体外诊断试剂注册管理办法，由国家食品药品监督管理局另行制定。

生物、微生物、免疫学及核酸类体外诊断试剂与用于血源筛查的体外诊断试剂纳入药品管理，但由于其审批有特殊性，所以应单独制定注册管理办法。

五、《药品注册管理办法》的施行日期是什么

《药品注册管理办法》第二百一十一条规定，本办法自 2005 年 5 月 1 日起施行。国家药品监督管理局于 2002 年 10 月 30 日颁布的《药品注册管理办法（试行）》（国家药品监督管理局令第 35 号）同时废止。

第十八章 药品注册管理与技术之展望

推动社会进步的两个车轮，一是科学技术；二是管理。与推动药品注册工作进步的两个车轮相连的主轴是保证药品的安全有效、质量可控。要规范药品注册行为，必须加强管理；而在管理中最重要的是质量管理，这就需要实施 GLP、GCP、GMP 和 GAP 及其认证；要提高药品注册的质量，这就需要标准化、规范化的技术要求。科学技术与管理之间相互影响、相互渗透。

我国《药品注册管理办法》的出台，不仅适应了修订的《药品管理法》及其实施条例中关于药品注册管理的新要求，对药品注册工作经验的及时总结，而且适应了《行政许可法》的实施，同时按照 WTO 基本原则来调整药品管理法规规章，大胆借鉴国际上先进的药品注册管理经验，重要的是要建立起符合我国国情的科学的药品审评机制，建立起符合科学管理技术要求的药品注册新体系。

为此，展望药品注册的技术要求与管理法规，有必要作进一步讨论。

第一节 药品注册新体系的灵魂是突出创新、鼓励创新

我国是发展中国家，医药产业发展很快，但与发达国家相比还有很大差距，特别是在新药研制开发的能力和水平上，还比较落后，新药研究开发还是以仿制为主，我国是制药大国，但不是制药强国。因此，这就需要改革开放，首先要完成创新机制改革与主体变化，还要加快科研机构改革的步伐，依托医药产业现代化与规模化，构建我国医药科技创新体系，逐步与国际接轨，为人类健康事

业多做贡献。

一、在新药研究开发方面我国与发达国家相比，主要的差距是什么

认识差距，才能缩短差距，才能促进医药科技创新。主要的差距有以下几点：

- 新药研发以仿制为主；
- 缺乏有自主知识产权、安全有效、质量稳定、国际市场畅销的新产品、新制剂；
- 制剂剂型和品种规格单调、技术落后，产品质量普遍达不到国际水平，新产品开发缺乏工程化研究，产业化缓慢；
- 多种重大原料药物生产水平不高；
- 中药现代化、国际化进程缓慢，应用技术水平较低。

二、实现新药研究向“自主研究开发”的战略转移，要做些什么

第一，客观上必须从国情出发，国家重视创新药研发，从管理上突出创新、鼓励创新。同时，又要兼顾仿创结合，以药品的安全有效、质量可控为主线，建立起新药研究开发的新体系；要突出创新，必须加强药物创新相关技术研究，逐步加大国家主力队研发能力的同时，实施以企业为主体的技术创新工程。政府的重视程度对创新、科技进步和以研发为基础的产业发展影响巨大。政府在这些领域中所实施的政策，将直接影响国家产业结构的布局和资源配置。在国家重视药物创新的前提下，基础设施才能对研发工作提供基础保障。高科技高投入的创新药物研发，肯定会对水电供应、现代通讯手段、交通等基础设施提出一定的要求。一个国家如不能提供洁净的生活用水和工业用水，可靠的煤气、电力、电话或传真，足够的运输体系等，进行创新药物研发是不可想像的。

第二，重视知识产权保护，建立医药工业知识产权体系，参与专利药品国际竞争。知识产权保护对于原研药的重要意义毋庸置疑，在没有完善的知识产权保护的环境中，原研药是不可能出现的。

第三，在医药产业结构和产品结构调整之中，逐步完成创新机

构改革与主体变化，重视创新人才资源的培育。企业是新药研发的主力军，因此，具有一定规模的医药产业是一个国家进行新药研发的基础。只有重视新药研发的大企业才会聚集一批优秀的人才，不仅有科学家、技术专家、工程师、技术员、高级技工，而且要有行政管理、科技管理人员等组成的团队。我国第一轮 GMP 认证工作，正在促使着医药产业结构调整、促进创新机制的形成。新药研发是耗资大、周期长、风险高的系统工程。国际上跨国集团都拥有自己的研究开发队伍，遍布全球的分支机构并非单纯进行实验室研究，而领先的实验室又依托于企业，依托于信息化。这种新药研究开发体系对加强新药研发力度，提高新药的研究质量，降低成本和规范药品监督管理都是必要的。借鉴国际上先进经验，必须结合我国实际。我国在政策上要大力扶持，并促使医药科技创新机制的完善；企业作为技术创新的主体地位已初步确立，“产学研”相结合得到进一步加强。

第四，应加快科研机构改革的步伐，按照“转变机制、调整结构、分流人员、创新制度”的原则，大力加强科技中介服务体系建設，加强应用基础研究，改善科研基础条件；应积极推动国际科技合作与交流，推动区域医药经济发展；还应构建适应我国医药科技经济发展要求的技术创新体系，为科技创新和成果转化提供强有力的保证。

第五，促进医药产业现代化是医药技术创新的有效保障。建立中药现代化的药物提取、分离、制备、成型的新技术产业化基地是应用高新技术改造传统产业的工作重点；以高等院校和大型企业为主来共同组建几个重点筛选中心，要求符合国际规范（重点是 GLP），并拥有可以容纳 10 万个以上新化合物数据的数据库；研究并推动组合化学技术和高通量、大规模筛选模型和装备，以及利用三维（three dimension）定量构效关系（QSAR）研究来进行计算机辅助药物设计（CADD）；应用基因重组技术将靶活性中心、受体或受体亚基等在微生物中大量表达，为新药筛选提供科学模型和实验手段，提高化合物设计成功率；针对艾滋病、SARS 及肝炎等

病毒性疾病、心脑血管疾病、肿瘤等疾病，建立天然药物、中药、海洋药物、生物工程药物等新药研究实验室和研究中心，筛选疗效独特、结构新颖、毒副作用小的先导化合物。

第六，在推行医疗机构质量管理体系（ISO 9001）认证的同时，大力推动国家临床药理基地的建设，推动 GCP 认证。

第七，大力培育医药科技高新人才与医药经贸人才，着眼于未来的发展。

三、为什么说药品注册新体系的灵魂是突出创新、鼓励创新

我国现行的《药品注册管理办法》在保证药品的安全、有效和质量可控，规范药品注册行为的立法宗旨为突出主题的同时，在总则第四条中明确了“国家鼓励研究创制新药，对创制的新药及治疗疑难危重疾病的新药实行快速审批”。

创新是一个民族的灵魂。创制新药是药品生产企业发展的不竭动力，新药研发是制药企业的生命线。国家从宏观上强化药品监督管理，构建药品注册的新体系，是基于保证人体用药安全，维护人民身体健康立法目的。而民族医药的创新，更能体现我国药品注册新体系的特色。

第二节 走近药品注册的国际技术要求

在认真地学习了《药品注册管理办法》以及《药物非临床研究质量管理规范》、《药物临床试验质量管理规范》之后，会觉得我国的药品监督管理工作（包括药品注册与安全监管）正在朝药品注册的国际技术要求迈进，GLP、GCP 与 GMP、GAP 在走上国际化、现代化之路。

随着我国改革开放的不断深入和社会主义市场经济体制的建立与完善，药品研究与生产的国际化趋势越来越明显，药品注册管理的各项制度更趋于科学化、规范化。国际上，一些发达国家药品管理制度已有上百年的历史，对市场化的药品研究者和生产者有比较成熟的管理经验及管理方式，有些值得我国吸收借鉴。而人用药品

注册技术要求国际协调会（ICH）10多年来形成的四大系列技术要求文件，为我国走上国际化道路筑建了中介之桥。

一、GLP、GCP 与 GMP 是 ICH 人用药品注册技术要求的一部分吗

ICH 文件分为质量、安全性、有效性和综合学科四类，其中质量的技术要求文件 Q72 为药物活性成分的 GMP；有效性技术要求文件 E6 为药品临床研究规范（GCP）统一的指导原则。虽然，在安全性技术要求文件中尚未形成 GLP，但 S7 安全药理研究等却体现了 GLP 原则。

二、ICH 的作用影响及展望是什么

世界各国对药品注册的技术要求各不相同，这不利于国际贸易及技术交流。对药品研究生产部门来说，将造成人力、物力的浪费；对管理部门来说，由于受到本国科学技术水平差异的限制，不能制定出最合理最科学的技术要求；对于病人来说，在药品的安全性、有效性和质量方面得不到应有的保证。ICH 打破了国与国的界限，从病人利益出发，以高科技为依托，收集来自管理部门和药物研究开发部门各方面专家的意见，制定出统一的技术要求，这无疑有利于促进药品研究、开发、生产及管理，有利于提高新药上市的质量。

我国是一个发展中国家，但制药工业发展很快。随着改革开放，进一步开展国际贸易，新药注册的技术要求必将逐步与国际接轨。为此，研究 ICH 有关技术文件，了解 ICH 动向，吸取有益的经验，是今后应做的工作，这将会促进我国新药开发及管理，促进科学技术水平的提高。

我国研究的新药要走向世界，这是因为从来新药研究的成果都是国际共享的，科学是没有国界的。化学药品与生物技术药品在科学的语言上是共通的，中药走向世界则要复杂得多。但中药现代化、国际化的进程已有了不少先例，如青蒿素、丹参滴丸等。特别是环境污染与化学药物的毒副作用，使得人们“回归自然”钟情于中草药，这都为中药走向世界铺平道路。但是，中国传统药的现代

化、国际化进程，还是任重道远的。尽管我国 GAP 已成为世界卫生组织（WHO）于 2003 年 7 月在日内瓦开会议讨论起草国际 GAP 的重要参考资料。但中药国际化的进程，不仅仅需要一个 GAP 标准，甚至 GLP、GCP 和 GMP 标准，而且还必须具备市场、人才、文化交流等一系列过程。

当人们重视天然药物、各民族传统医药的作用时，也许 WHO 或 ICH 会制定各民族传统医药、天然药物注册技术要求。

附件 1 药物非临床研究机构实验室仪器设备配置要求

实验室仪器设备是药物非临床研究机构必备的基本物质条件，根据药学研究工作的特点，非临床实验室技术可分为机能、形态、物理影像、分析、合成及制剂工艺等几类技术，药学研究实验室的仪器设备根据其性能特点也可随之分为机能技术、形态和物理影像技术、分析技术、合成和制剂工艺技术等几类。

1. 机能技术

机能技术主要采用在体和离体的创伤或无创伤技术，对机体不同层次的生理、病理的机能变化进行动态观察；应用高科技手段进行细胞机能的动态检测。具备基本的生物信号检测技术设备。

2. 形态技术

形态技术采用显微或超微观察技术，对组织化学染色、免疫组织化学标记及原位分子杂交标记的结构进行定性或定量观察。具备基本的组织学、细胞学实验设备，能对组织、细胞进行常规的处理和观察。

3. 分析技术

主要用于对研究对象进行定性、定量及结构分析。具有进行初步分离、分析、计量的技术与设备。

4. 合成（提取）和制剂工艺技术

具有从事基本合成（提取）工艺及制剂工艺的研究、测试的技术和设备。

根据目前研究机构的实际状况，本着大型仪器委托综合性测试机构，较大型仪器设备本单位共享，专业实验需配置专用和必备的仪器设备的要求，现提出如下仪器设备供参考。

1. 机能技术方面仪器设备配置的基本要求

心电图机、肌电图机、微循环显微镜、医用综合测温仪、动物无创血压测定仪、电刺激器、经络导平仪、手术显微镜、血流图仪、脑电图仪、胃电图仪、恒温水浴灌流系统、二导（道）生理记

录仪、生理药理三用仪、脉冲电针机、动物呼吸机等。

2. 形态技术方面仪器设备配置的基本要求

体视显微镜、生物显微镜、生物摄影显微镜、倒置显微镜、石蜡切片机、冷冻（或恒温冰箱）切片机、磨刀机、自动脱水包埋机、自动切片染色机、普通恒温培养箱、恒温干燥箱、超净工作台、普通冰箱、低温冰箱、高温灭菌器、紫外线消毒灯、磁力搅拌器、pH计、动物天平、分析天平、通风橱、蒸馏水装置、离心机等。

3. 分析技术方面的仪器设备配置的基本要求

离心机、高速离心机、分光光度计、恒温培养箱、组织匀浆器、超声破碎仪、真空泵、连续精密加样器、多通道移液器、扭力天平、普通天平、精密分析天平、pH计、脉冲场电泳仪、自动升降电泳槽电泳仪、紫外透射仪、生物显微镜、蒸馏水装置、气相色谱仪、高效液相色谱仪等。

4. 合成（提取）及制剂工艺技术方面仪器设备配置的基本要求

冰箱、冰柜、电动搅拌器、真空干燥箱、气流烘干器、旋转蒸发仪、真空泵、循环水泵、pH计、熔点测定仪、恒温水箱、天平、离心机、恒温磁力搅拌器、红外快速干燥箱、电热套、电炉、阴极射线示波器、提取罐、酒精沉淀罐、饮片切片机、炒药机、喷雾干燥机、真空干燥箱、调压器、紫外分析仪、干燥箱、高效液相色谱仪、气相色谱仪、压片机、颗粒机、包衣机、乳匀机、胶体磨、塑料封口机、压袋机等。

——转引自江苏省药品监督管理局
《药品临床前研究机构核查标准》

附件 2 世界医学大会赫尔辛基宣言 人体医学研究的伦理准则

通过：第 18 届世界医学大会，赫尔辛基，芬兰，1964 年 6 月

修订：第 29 届世界医学大会，东京，日本，1975 年 10 月

第 35 届世界医学大会，威尼斯，意大利，1983 年 10 月

第 41 届世界医学大会，香港，1989 年 9 月

第 48 届世界医学大会，南非❶，1996 年 10 月

第 52 届世界医学大会，爱丁堡，苏格兰，2000 年 10 月

一、前言

1. 世界医学大会起草的赫尔辛基宣言，是人体医学研究伦理准则的声明，用以指导医生及其他参与者进行人体医学研究。人体医学研究包括对人体本身和相关数据或资料的研究。

2. 促进和保护人类健康是医生的职责。医生的知识和道德正是为了履行这一职责。

3. 世界医学大会的日内瓦宣言用“病人的健康必须是我们首先考虑的事”这样的语言对医生加以约束。医学伦理的国际准则宣告：“只有在符合病人的利益时，医生才可提供可能对病人的生理和心理产生不利影响的医疗措施”。

4. 医学的进步是以研究为基础的，这些研究在一定程度上最终有赖于以人作为受试者的试验。

5. 在人体医学研究中，对受试者健康的考虑应优先于科学和社会的兴趣。

6. 人体医学研究的主要目的是改进预防、诊断和治疗方法，提高对疾病病因学和发病机理的认识。即使是已被证实了的最好的预防、诊断和治疗方法都应不断地通过研究来检验其有效性、效率、可行性和质量。

❶ 原文为南非的 Somerset West。

7. 在目前的医学实践和医学研究中，大多数的预防、诊断和治疗都包含有风险和负担。

8. 医学研究应遵从伦理标准，对所有的人加以尊重并保护他们的健康和权益。有些受试人群是弱势群体需加以特别保护。必须认清经济和医疗上处于不利地位的人的特殊需要。要特别关注那些不能做出知情同意或拒绝知情同意的受试者、可能在胁迫下才做出知情同意的受试者、从研究中得不到受益的受试者及同时接受治疗的受试者。

9. 研究者必须知道所在国关于人体研究方面的伦理、法律和法规的要求，并且要符合国际的要求。任何国家的伦理、法律和法规都不允许减少或取消本宣言中对受试者所规定的保护。

二、医学研究的基本原则

10. 在医学研究中，保护受试者的生命和健康，维护他们的隐私和尊严是医生的职责。

11. 人体医学研究必须遵从普遍接受的科学原则，并基于对科学文献和相关资料的全面了解及充分的实验室试验和动物试验（如有必要）。

12. 必须适当谨慎地实施可能影响环境的研究，并要尊重用于研究的实验动物的权利。

13. 每项人体试验的设计和实施均应在试验方案中明确说明，并应将试验方案提交给伦理审批委员会进行审核、评论、指导，适当情况下，进行审核批准。该伦理委员会必须独立于研究者和申办者，并且不受任何其他方面的影响。该伦理委员会应遵从试验所在国的法律和制度。委员会有权监督进行中的试验。研究人员有责任向委员会提交监查资料，尤其是所有的严重不良事件的资料。研究人员还应向委员会提交其他资料以备审批，包括有关资金、申办者、研究机构以及其他对受试者潜在的利益冲突或鼓励的资料。

14. 研究方案必须有关于伦理方面的考虑的说明，并表明该方案符合本宣言中所陈述的原则。

15. 人体医学研究只能由有专业资格的人员并在临床医学专家

的指导监督下进行。必须始终是医学上有资格的人员对受试者负责，而绝不是由受试者本人负责，即使受试者已经知情同意参加该项研究。

16. 每项人体医学研究开始之前，应首先认真评价受试者或其他人员的预期风险、负担与受益比。这并不排除健康受试者参加医学研究。所有研究设计都应公开可以获得。

17. 医生只有当确信能够充分地预见试验中的风险并能够较好地处理的时候才能进行该项人体研究。如果发现风险超过可能的受益或已经得出阳性的结论和有利的结果时医生应当停止研究。

18. 人体医学研究只有试验目的的重要性超过了受试者本身的风险和负担时才可进行。

19. 医学研究只有在受试人群能够从研究的结果中受益时才能进行。

20. 受试者必须是自愿参加并且对研究项目有充分的了解。

21. 必须始终尊重受试者保护自身的权利。尽可能采取措施以尊重受试者的隐私、病人资料的保密并将对受试者身体和精神以及人格的影响减至最小。

22. 在任何人体研究中都应向每位受试候选者充分地告知研究的目的、方法、资金来源、可能的利益冲突、研究者所在的研究附属机构、研究的预期的受益和潜在的风险以及可能出现的不适。应告知受试者有权拒绝参加试验或在任何时间退出试验并且不会受到任何报复。当确认受试者理解了这些信息后，医生应获得受试者给出的知情同意，以书面形式为宜。如果不能得到书面的同意书，则必须正规记录非书面同意的获得过程并要有见证。

23. 在取得研究项目的知情同意时，应特别注意受试者与医生是否存在依赖性关系或可能被迫同意参加。在这种情况下，知情同意的获得应由充分了解但不参加此研究并与受试者也完全无依赖关系的医生来进行。

24. 对于在法律上没有资格，身体或精神状况不允许给出知情同意，或未成年人的研究受试者，研究者必须遵照相关法律，从其

法定全权代表处获得知情同意。只有该研究对促进他们所代表的群体的健康存在必需的意义，或不能在法律上有资格的人群中进行时，这些人才能被纳入研究。

25. 当无法定资格的受试者，如未成年儿童，实际上能做出参加研究的决定时，研究者除得到法定授权代表人的同意，还必须征得本人的同意。

26. 有些研究不能从受试者处得到同意，包括委托人或先前的同意，只有当受试者身体/精神状况不允许获得知情同意是这个人群的必要特征时，这项研究才可进行。应当在试验方案中阐明致使参加研究的受试者不能做出知情同意的特殊原因，并提交伦理委员会审查和批准。方案中还需说明在继续的研究中应尽快从受试者本人或法定授权代理人处得到知情同意。

27. 作者和出版商都要承担伦理责任。在发表研究结果时，研究者有责任保证结果的准确性。与阳性结果一样，阴性结果也应发表或以其他方式公之于众。出版物中应说明资金来源、研究附属机构和任何可能的利益冲突。与本宣言中公布的原则不符的研究报告不能被接受与发表。

三、医学研究与医疗相结合的附加原则

28. 医生可以将医学研究与医疗措施相结合，但仅限于该研究已被证实具有潜在的预防、诊断和治疗价值的情况下。当医学研究与医疗措施相结合时，病人作为研究的受试者要有附加条例加以保护。

29. 新方法的益处、风险、负担和有效性都应当与现有最佳的预防、诊断和治疗方法作对比。这并不排除在目前没有有效的预防、诊断和治疗方法存在的研究中，使用安慰剂或无治疗作为对照。

30. 在研究结束时，每个入组病人都应当确保得到经该研究证实的最有效的预防、诊断和治疗方法。

31. 医生应当充分告知病人其接受的治疗中的那一部分与研究有关。病人拒绝参加研究绝不应该影响该病人与医生的关系。

32. 在对病人的治疗中，对于没有已被证明的预防、诊断和治疗方法，或在使用无效的情况下，若医生判定一种未经证实或新的预防、诊断和治疗方法有望挽救生命、恢复健康和减轻痛苦，在获得病人的知情同意的前提下，应不受限制地应用这种方法。在可能的情况下，这些方法应被作为研究对象，并有计划地评价其安全性和有效性。记录从所有相关病例中得到的新资料，适当时予以发表。同时要遵循本宣言的其他相关原则。

附件 3 临床试验保存文件

一、临床试验准备阶段

临 床 试 验 保 存 文 件	研究者	申办者
1. 研究者手册	保存	保存
2. 试验方案及其修正案(已签名)	保存原件	保存
3. 病例报告表(样表)	保存	保存
4. 知情同意书	保存原件	保存
5. 财务规定	保存	保存
6. 多方协议(已签名)(研究者、申办者、合同研究组织)	保存	保存
7. 伦理委员会批件	保存原件	保存
8. 伦理委员会成员表	保存原件	保存
9. 临床试验申请表	—	保存原件
10. 临床前实验室资料	—	保存原件
11. 国家食品药品监督管理局批件	—	保存原件
12. 研究者履历及相关文件	保存	保存原件
13. 临床试验有关的实验室检测正常值范围	保存	保存
14. 医学或实验室操作的质控证明	保存原件	保存
15. 试验用药品的标签	—	保存原件
16. 试验用药品与试验相关物质的运货单	保存	保存
17. 试验药物的药检证明	—	保存原件
18. 设盲试验的破盲规程	—	保存原件
19. 总随机表	—	保存原件
20. 监查报告	—	保存原件

二、临床试验进行阶段

临 座 试 验 保 存 文 件	研究者	申办者
21. 研究者手册更新件	保存	保存
22. 其他文件(方案、病例报告表、知情同意书、书面情况通知)的更新	保存	保存
23. 新研究者的履历	保存	保存原件

临 床 试 验 保 存 文 件	研究者	申办者
24. 医学、实验室检查的正常值范围更新	保存	保存
25. 试验用药品与试验相关物资的运货单	保存	保存
26. 新批号试验药物的药检证明	—	保存原件
27. 监查员访视报告	—	保存原件
28. 已签名的知情同意书	保存原件	—
29. 原始医疗文件	保存原件	—
30. 病例报告表(已填写,签名,注明日期)	保存副本	保存原件
31. 研究者致申办者的严重不良事件报告	保存原件	保存
32. 申办者致药品监督管理局、伦理委员会的严重不良事件报告	保存	保存原件
33. 中期或年度报告	保存	保存
34. 受试者签认代码表	保存原件	—
35. 受试者筛选表与入选表	保存	保存
36. 试验用药品登记表	保存	保存
37. 研究者签名样张	保存	保存

三、临床试验完成后

临 床 试 验 保 存 文 件	研究者	申办者
38. 试验药物销毁证明	保存	保存
39. 完成试验受试者编码目录	保存	保存
40. 稽查证明件	—	保存原件
41. 最终监查报告	—	保存原件
42. 治疗分配与破盲证明	—	保存原件
43. 试验完成报告(致伦理委员会、国家食品药品监督管理局)	—	保存原件
44. 总结报告	保存	保存原件

参 考 文 献

- 1 国家药品监督管理局办公室编. 药品监督管理政策法规汇编 (一). 北京: 中国医药科技出版社, 1999
- 2 国家药品监督管理局办公室编. 药品监督管理政策法规汇编 (二). 北京: 中国医药科技出版社, 2002
- 3 国家药品监督管理局办公室编. 药品监督管理政策法规汇编 (三). 北京: 中国医药科技出版社, 2002
- 4 国家药品监督管理局编. 药品注册管理法规文件汇编. 北京: 中国医药科技出版社, 2002
- 5 国家食品药品监督管理局令第 2 号. 药物非临床研究质量管理规范. 2003. 8. 6
- 6 国家食品药品监督管理局令第 3 号. 药物临床试验质量管理规范. 2003. 8. 6
- 7 ICH 指导委员会. 药品注册的国际技术要求. 质量部分. 周海钧主译. 北京: 人民卫生出版社, 2000
- 8 ICH 指导委员会. 药品注册的国际技术要求. 安全性部分. 周海钧主译. 北京: 人民卫生出版社, 2001
- 9 ICH 指导委员会. 药品注册的国际技术要求. 临床部分. 周海钧主译. 北京: 人民卫生出版社, 2001
- 10 郑筱萸主编. 药品临床试验管理规范培训教材. 北京: 中国医药科技出版社, 2000
- 11 郑筱萸主编. 化学药品和治疗用生物制品研究指导原则 (试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002
- 12 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则 (试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002
- 13 秦伯益主编. 新药评价概论. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1998
- 14 袁伯俊主编. 新药评价基础与实践. 北京: 人民军医出版社, 1998
- 15 袁伯俊, 王治乔主编. 新药临床前安全性评价与实践. 北京: 军事医学科学出版社, 1997
- 16 詹正嵩主编. 新药研究开发与应用. 北京: 人民军医出版社, 1998
- 17 李家泰主编. 临床药理学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1997
- 18 赵戬, 王宋宋编著. 新药临床试验百问. 北京: 中国医药科技出版社, 2003
- 19 田少雷编著. 药物临床试验与 GCP. 北京: 北京大学医学出版社, 2003
- 20 王顺年, 刘演波主编. 实用新药研究手册. 北京: 人民军医出版社, 2001
- 21 侯惠民, 王浩, 张光杰主编. 药用辅料应用技术. 第二版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002
- 22 [美] 安塞尔 (Ansel), 艾伦 (Allen), 普波维斯 (Popovich) 著. 药物剂型和给药

- 体系. 江志强主译. 北京: 中国医药科技出版社, 2003
- 23 徐文方主编. 新药设计与开发. 北京: 科学出版社, 2001
- 24 郑筱萸, 廖清江主编. 药学前沿. 2001 年卷. 北京: 中国医药科技出版社, 2002
- 25 张均田主编. 新药发现的药理学基础. 北京: 化学工业出版社, 2002
- 26 孙利华主编. 药物经济学与新药研究开发. 北京: 化学工业出版社, 2003
- 27 马清钧主编. 生物技术药物. 北京: 化学工业出版社, 2002
- 28 王广基, 邹珊刚, 陈传宏主编. 中国医药科学技术战略与政策研究. 北京: 中国医药科技出版社, 2002
- 29 田乃旭, 屠鹏飞主编. 药物学研究与展望. 北京: 科学出版社, 1999
- 30 国务院知识产权办公会议办公室编. 知识产权法律法规总汇. 北京: 中国法制出版社, 1995
- 31 郑成思著. 知识产权法通论. 北京: 法律出版社, 1990
- 32 杨克钊, 潘旭初, 尹海峰, 揭金阶主编. 实用药事管理学. 北京: 中国医药科技出版社, 2000
- 33 张国民. 还大家一个明白——访国家药品监督管理局注册司负责人. 中国医药报, (4). 北京: 2003. 4. 15, 2003. 4. 29, 2003. 5. 13, 2003. 5. 20
- 34 熊宗贵主编. 生物技术制药. 北京: 高等教育出版社, 1999
- 35 刘善慧, 刘炳学, 房泽岱主编. 英汉药理学辞典. 北京: 中国医药科技出版社, 1999
- 36 徐叔云, 卞如濂, 陈修主编. 药理实验方法学. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 2001
- 37 胡廷熹, 曹彩, 叶耀宇主编. 实用药品 GLP 指南. 北京: 化学工业出版社, 2003
- 38 陈代杰. 对我国新药研发的几点建议. 中国医药报, (9). 北京: 2003. 1. 28
- 39 孟光兴, 邱家学. 模仿创新: 让新药研发驶入快行道. 中国医药报, (8). 北京: 2003. 9. 4
- 40 孟光兴, 邱家学. 新药研发也要走规模经济之路. 中国医药报, (8). 北京: 2003. 10. 9
- 41 中华人民共和国卫生部药典委员会编. 中国药品通用名称. 北京: 化学工业出版社, 1997
- 42 魏尔清, 陈红专编著. 生物医学科研——基本知识和技能. 北京: 科学出版社, 2001
- 43 艾强主编. 卓越科技管理. 广州: 广东经济出版社, 2001
- 44 孙以方, 白德成, 张文慧主编. 医学实验动物学教程. 郑州: 河南医科大学出版社, 1998
- 45 施新猷编著. 医用实验动物学. 西安: 陕西科学技术出版社, 1989
- 46 王建华主编. 实用医学科研方法. 北京: 人民卫生出版社, 2003

- 47 苏炳华主编. 新药临床试验统计分析新进展. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2000
- 48 单世光主编. 医院实施 ISO 9000 族标准实务. 北京: 中国标准出版社, 2001
- 49 张胜编著. WTO 大竞争. 北京: 中国纺织出版社, 2001
- 50 国家食品药品监督管理局令第 17 号. 药品注册管理办法, 2005.2.28
- 51 应松年 杨解君主编. 行政许可法的理论与制度解读. 北京: 北京大学出版社, 2004

后记

长期的药政管理工作的实践，使我深深体会到培训工作对于做好本职工作的重要性。面对我国是一个制药大国还不是制药强国的现实，培训工作不仅要面向管理层，而且更要面向基层，面向实际；在全球经济一体化的进程中，药品监督管理工作要逐步地与国际标准接轨，同时推动药品注册技术与管理方面的进步。

包括药品注册及安全监管在内的药品监督管理工作是一项政策性、技术性十分强的工作。我有时回忆起多次参加的培训班，特别是在中国政法大学的法制培训使我获得了系统的法学知识；早期介入的几个新药申报审批过程使我积累了一些经验；而后期进行的《依赖性药物及其管理》等几本培训教材的写作，特别是兼职高等医药院校的教学又使我更多地在理论领域进行学习研究，更多地关注于实践。经验与知识的积累，为写作这本《最新药品注册技术精讲》打下基础。

培训工作是一个循序渐进的过程，理论必须联系实际，以解决在实践中遇到的问题。本书是为基层培训而准备的，因此力求内容深入浅出、语言通俗易懂，注重科学性与实用性。本书采纳了化学工业出版社编辑建议的书名，对实用而言，尚需在实际使用中评价；至于精讲，只是相对而言。从来教与学都是一个双向交流的过程，其效果如何，还需在实践中验证。本书写作出版过程历时2年，因《行政许可法》的实施，需要以修订的《药品注册管理办法》为依据，在时间上相应做了调整，敬请读者谅解。修改书稿过程中可能会有疏漏与错误，因此，敬请专家和读者批评指正，提出宝贵意见。

中国药学会高级会员 李钧
主任药师、教授

2005年5月6日