

## 卫生部药品审评委员会章程

第一条 根据《中华人民共和国药品管理法》第二十四条和《中华人民共和国药品管理法实施办法》第二十条的规定，成立卫生部药品审评委员会。

第二条 卫生部药品审评委员会是卫生部审批新药(包括进口新药)和对已经批准生产的药品进行再评价的技术审查咨询机构，根据《新药审批办法》、《新生物制品审批办法》及有关规定，在卫生部领导下执行以下任务：

1. 对由卫生部审批的新药、新生物制品的临床前各项研究资料进行技术审评，向卫生部提出可否进行临床研究的意见。

2. 对申请生产的新药进行全面技术审评，向卫生部提出可否批准生产的意见。

3. 对已批准生产使用的药品进行再评价，向卫生部提出关于药品有效性和安全性再评价的技术审查意见，以及合理使用药品的具体方案和建议。

4. 对国外厂商申请在我国进行新药注册及临床试验或验证药品的资料进行审查，提出技术审查的意见和可否接受的建议。

第三条 药品审评委员会由卫生部部长聘请医疗、科研、生产、检验、教学等方面的医学、药学专家组成，每届任期三年。

第四条 药品审评委员会设主任委员一人，副主任委员若干人。

第五条 药品审评委员会分设中药、西药和生物制品三个分委员会，分委员会下设若干专业组，分别负责进行不同类别药品的审评。

第六条 卫生部药品审评办公室定期与各主任委员及专业组组长进行技术业务联系，与药品审评委员建立业务联系制度，并负责办理药品审评委员会的日常工作。

第七条 药品审评委员会全体委员会议由卫生部召开，委员会主任委员主持。

第八条 卫生部药品审评办公室根据工作需要召开专业组审评会议，会议由专业组组长主持。专业组会议可视情况邀请其他专业组的委员参加。

对重要品种及专业组审评时遇到的疑难问题，可召开分委员会主任委员和专业组组长及有关委员的审评会议，会议由分委员会主任委员主持。

第九条 卫生部药品审评办公室根据工作需要可提请卫生部部长或药政局聘请有关专家作为特邀委员参加审评会议。特邀委员对其参加审评的品种有表决权。

第十条 审评药品可采取召开审评会议或审阅申报资料提出书面意见等方式。在召开审评会议时，可要求被审评药物的申请者在审评会议上宣读申请报告、申述理由，并负责解答问题，但不参加审评会议的审查、评议工作。

第十一条 药品审评委员会的委员要本着严肃认真的负责精神，对被审评的药物的安全性、有效性及成熟程度做出科学的评价。

第十二条 药品审评委员对送审的资料不得引用和外传。对审评中讨论的情况应予保

密。被审评的新药涉及药品审评委员时，该委员在审评中应回避。

**第十三条** 药品审评委员会活动经费由药品审批费中支出，专款专用。

**第十四条** 本章程经全体委员会讨论通过并报卫生部批准后施行。

# 卫 生 部

## 关于下达《新药审批办法》的通知

卫药字(85)第43号

根据《中华人民共和国药品管理法》第二十一条、第二十二条关于新药临床、生产“必须经国务院卫生行政部门批准”的规定，我部制定了《新药审批办法》，现予下达，请转知所属及有关单位，自一九八五年七月一日起执行。现行的《新药管理办法》(试行)同时作废。现将执行《新药审批办法》的有关事项通知如下：

一、新药申请临床及生产的初审工作由省、自治区、直辖市卫生厅(局)直接受理，初审权限不再下放至地、市卫生局。

二、各省、自治区、直辖市卫生厅(局)要指定一批有条件的医院(包括中医院)承担新药的临床研究任务，并经常指导其工作。

三、本部直属的研究院、所及高等院校研制的新药，按规定要求向所在省、直辖市卫生厅(局)申报。

附件：《新药审批办法》

中华人民共和国卫生部  
一九八五年七月一日

# 新 药 审 批 办 法

中华人民共和国卫生部

## 目 录

新药审批办法.....	(27)
附件一 新药临床研究申请表.....	(30)
附件二 新药生产申请表.....	(34)
附件三 新药(西药)申报资料项目.....	(38)
附件四 新药(中药)申报资料项目.....	(42)
附件五 新药药理、毒理研究的技术要求.....	(45)
附件六 新药(西药)临床研究的技术要求.....	(50)
附件七 新药(中药)临床研究的技术要求.....	(55)

# 新 药 审 批 办 法

(一九八五年七月一日起施行)

## 第一章 总 则

第一条 根据《中华人民共和国药品管理法》第二十一条、第二十二条关于新药审批的规定，特制定本办法。

第二条 新药系指我国未生产过的药品。已生产的药品，凡增加新的适应症、改变给药途径和改变剂型的亦属新药范围。

第三条 凡在国内进行新药研究、生产、经营、使用、检验、监督管理的单位和个人都必须遵守本办法的有关规定。

## 第二章 新药的分类和命名

第四条 新药按药品管理要求分以下几类：

### 一、中药

第一类：中药材的人工制成品；

新发现的中药材；

中药材新的药用部位。

第二类：改变中药传统给药途径的新制剂；

天然药物中提取的有效部位及其制剂。

第三类：新的中药制剂(包括古方、秘方、验方和改变传统处方组成者)。

第四类：改变剂型但不改变给药途径的中成药。

第五类：增加适应症的中成药。

### 二、西药

第一类：我国创制的原料药品及其制剂(包括天然药物中提取的及合成的新的有效单体及其制剂)；

国外未批准生产，仅有文献报道的原料药品及其制剂。

第二类：国外已批准生产，但未列入一国药典的原料药品及其制剂。

第三类：西药复方制剂，中西药复方制剂。

第四类：天然药物中已知有效单体用合成或半合成方法制取者；

国外已批准生产，并已列入一国药典的原料药品及其制剂；

改变剂型或改变给药途径的药品。

第五类：增加适应症的药品。

第五条 新药名称要明确、简短、科学，不准用代号及容易混同或夸大疗效的名称。

### 第三章 新药的研究

第六条 药品研制单位制订的新药研制年度计划要抄送卫生部及所在省、自治区、直辖市卫生厅(局)。

第七条 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。研制单位在研制新药工艺的同时，必须研究该药的物理、化学性能，纯度及检验方法，药理、毒理、动物药代动力学，临床药理，处方、剂量、剂型、生物利用度、稳定性等，并提出药品质量标准草案。

### 第四章 新药的临床

第八条 研制单位研制的新药在进行临床研究(即临床药理研究)前，必须向省、自治区、直辖市卫生厅(局)提出申请(见附件一)，根据中、西新药的不同类别，报送有关资料及样品(见附件三、四)。凡属第一、二、三类新药及第四、五类新药中的麻醉药品、精神药品、放射性药品、计划生育药品，由卫生厅(局)初审后转报卫生部审批。其他第四、五类新药申请临床研究由卫生厅(局)审批，抄报卫生部备案。

新药的临床研究经批准后在卫生部或卫生厅(局)指定的医院进行。

第九条 新药申请临床研究在取得卫生行政部门的批准后，研制单位要与卫生行政部门指定的医院签订临床研究合同，免费提供药品(包括对照用药品)，并承担临床研究所需费用。

第十条 被卫生行政部门指定的临床医院对新药的临床研究任务要积极予以承担，临床研究负责单位要组织制订临床研究计划，在临床研究结束后，写出有科学性的总结报告。

第十一条 新药的临床研究，按照新药分类，分为临床试验和临床验证。临床试验一般分三期进行，临床验证可不分期(见附件六、七)。

第一、二、三类新药进行临床试验，第四、五类新药进行临床验证。

每一种新药的临床研究医院不得少于三个。

第十二条 新药临床研究的病例数：

临床试验：一期临床可在十至三十例之间；二期临床一般应不少于三百例(其主要病种不少于一百例)。必须另设对照组，其病例数根据专业和统计学要求而定。避孕药应不少于一千例，每例观察时间不得少于十二个月经周期。少见病种所需病例数可视情况而定。

临床验证：一般应不少于一百例。必须另设对照组，其病例数根据专业和统计学要求而定。

### 第五章 新药的审批和生产

第十三条 研制单位在新药临床研究结束后，如需生产，必须向所在省、自治区、直辖

市卫生厅(局)提出申请(见附件二),报送有关资料及样品(见附件三、四),经审查同意后转报卫生部,由卫生部审核批准,发给“新药证书”及批准文号。未取得批准文号的新药一律不得生产。

**第十四条** 凡不具备生产条件的研究单位,在新药临床研究结束后可按第十三条规定申请“新药证书”,并可凭此证书转让技术。接受技术转让的生产单位可凭此证书(副本)向卫生厅(局)提出生产的申请并提供样品,经检验合格由卫生厅(局)转报卫生部审核发给批准文号。

**第十五条** 第一、二类新药批准后一律为试生产,试产期两年,批准文号为“卫药试字号”,试产品仅限供应医疗单位使用及省、自治区、直辖市新药特药商店零售。其他各类新药批准后一律为正式生产,批准文号为“卫药准字号”。

**第十六条** 新药在试产期内,生产单位要继续考察药品质量和稳定性,原临床试验单位要继续观察新药的疗效和毒副作用,药检部门要经常抽验检查,发现问题要及时报告。如有严重毒副作用或疗效不确者,卫生部可停止其试产、销售和使用。

**第十七条** 新药试产期满,生产单位要按照第十六条的要求,汇总有关方面的材料,向省、自治区、直辖市卫生厅(局)提出转为正式生产的报告,由卫生厅(局)转报卫生部审查批准并发给正式生产的批准文号。逾期不报者取消原批准文号。

## 第六章 附 则

**第十八条** 凡新药的研究、生产、临床、检验、审批等单位或个人违反本办法有关规定、弄虚作假、出具伪证者,按《中华人民共和国药品管理法》及有关法律的规定处理。

**第十九条** 研制单位在申请新药临床或生产时,应按规定交纳审批费。

**第二十条** 预防用血清、疫苗、血液制品的新制品按《新生物制品审批办法》办理。

**第二十一条** 中国人民解放军所属药品研究、生产单位研制的军用特需新药的审批规定,由国家军事主管部门制定。

**第二十二条** 本办法修改及解释权属中华人民共和国卫生部。



附件一：

编号：( ) 药申临字第 号

## 新药临床研究申请表

类别：西 药      类  
          中 药      类

中华人民共和国卫生部药政局制

## 研制单位填报项目

新药名称 (附 外文名或国外 商品名)		剂 型	
		规 格	
结构或处方			
制备工艺			
主要药效		用法与用量	
药 理 研 究 项目及结论			
毒 理 研 究 项目及结论			
动 物 药 代 动力学研究 项目及结论			
研制负责人	(签名)	申请单位	(盖章)
单 位 地 址		申请日期	

## 卫生厅(局) 初审意见

药 学 审 查  (附药检所检验报告书)			
医 学 审 查			
结 论 意 见			
经 办 人	(签名)	初审单位	(盖章)
负 责 人	(签名)	日 期	

## 编 号 说 明

本表封面编号以省、自治区、直辖市为单位由卫生厅(局)填写,括弧内为年号,括弧后为省、自治区、直辖市的简称和顺序号。例如:上海市卫生局一九八五年向卫生部报送第一份新药临床研究申请表,其编号为:(85)沪药申临字第1号。

附件二:

编 号: ( ) 药 申 产 字 第 号  
原 申 请 临 床 编 号: ( ) 药 申 临 字 第 号

## 新药生产申请表

类别: 西 药 类  
中 药 类

中华人民共和国卫生部药政局制

## 研 制 单 位 填 报 项 目

新药名称 (附拉丁名)		剂 型	
		规 格	
结构或处方			
作用与用途		用 法 与 用 量	
毒理研究项目及 结论 (长期毒性 及致癌试验)			
临床药代动力学 研究项目及结论			
临 床 研 究 项目及结论			
不良反应及 注 意 事 项			
稳定性试验 项目及结论			
研制负责人	(签名)	申请单位	(盖章)
单 位 地 址		申请日期	

## 卫生厅(局) 初审意见

药 学 审 查  (附药检所检验报告书)			
医 学 审 查			
结 论 意 见			
经 办 人	(签名)	初 审 单 位	(盖章)
负 责 人	(签名)	日 期	

## 编 号 说 明

1. 本表封面编号以省、自治区、直辖市为单位由卫生厅(局)填写, 括弧内为年号, 括弧后为省、自治区、直辖市的简称和顺序号。例如: 上海市卫生局一九八五年向卫生部报送第一份新药生产申请表, 其编号为: (85)沪药申产字第1号。

2. “原申请临床编号”指该药品在申请进行临床研究时在新药临床研究申请表上的编号。



## 附件三:

### 新药(西药)申报资料项目

1. 新药名称(包括正式品名、化学名、拉丁名、外文名、汉语拼音等, 凡新制定的名称, 应说明命名的依据), 选题的目的与依据, 国内外有关该品研究现状或生产、使用情况的综述。
2. 确证其化学结构或组分的试验数据、图谱、对图谱的解析及有关文献资料。
3. 该品的试制路线、反应条件、精制方法、化学原料的规格标准, 动、植物原料的来源、学名、药用或提取部位, 抗生素的菌种、培养基, 制剂的处方、工艺及处方依据, 辅料的来源及质量标准, 有关文献资料等, 凡处方、制备工艺、原料、菌种与主要参考资料不同者, 要提供修改的依据。
4. 理化常数、纯度检验、含量(效价)测定等质量研究工作的试验资料及文献资料。
5. 与治疗作用有关的主要药效学的试验资料及文献资料。
6. 一般药理研究的试验资料及文献资料。
7. 动物急性毒性试验资料及文献资料。
8. 动物长期毒性试验资料及文献资料。
9. 局部用药毒性研究的试验资料及文献资料。
10. 复方制剂中多种组分对药效或毒性影响的试验资料及文献资料。
11. 致突变试验资料及文献资料。
12. 生殖毒性试验资料及文献资料。
13. 致癌试验资料及文献资料。
14. 依赖性试验资料及文献资料。
15. 动物药代动力学的试验资料及文献资料。
16. 原料药及其制剂或复方制剂的初步稳定性试验资料及文献资料。
17. 临床研究用药品质量标准草案及起草说明, 并提供标准品或对照品。
18. 临床研究用的样品及其检验报告书(样品数量至少应为全检需要量的三倍)。
19. 拟进行临床研究(试验或验证)的计划及供临床医师参阅的临床前药理、毒理研究结论综述。
20. 临床药代动力学的试验资料及文献资料。
21. 生物利用度或溶出度的试验资料及文献资料。
22. 原料药及其制剂或复方制剂的稳定性试验资料、结论(包括自然和化学动力学测试结果), 抗生素、生化药品及易变质药品的有效期及其依据及有关文献资料。
23. 生产用药品质量标准草案及起草说明(制剂要包括主药定性试验结果及定量回收试验结果), 并提供标准品或对照品。
24. 连续生产的样品 3—5 批及其检验报告书(样品每批数量至少应为全检需要量的三

倍)。

25. 临床研究负责单位整理的临床研究总结资料，并附各临床研究单位的临床报告等资料。

26. 产品包装材料、标签、由临床研究单位起草的产品试用或使用说明书样稿，包括新药品名、结构式及分子式(制剂应当附主药成份)、作用与用途、用法与用量(毒剧药品应有极量)、毒副作用、禁忌症、注意事项、包装(规格、含量)、贮藏、有效期等项内容。

### 新药(西药)申报资料项目表

报送资料	项目编号	新 药 类 别				
		第一类	第二类	第三类	第四类	第五类
申 请 进 行 临 床 研 究	1	+	+	+	+	+
	2	+	+	-	+	-
	3	+	+	+	+	-
	4	+	+	+	+	-
	5	+	+	±	±	+
	6	+	±	±	-	-
	7	+	+	+	+	-
	8	+	±	见说明(4)	-	-
	9	见说明(5)	见说明(5)	见说明(5)	见说明(5)	见说明(5)
	10	-	-	+	-	-
	11	+	±	-	-	-
	12	见说明(6)	±	-	-	-
	13	见说明(7)	±	-	-	-
	14	见说明(8)	±	-	-	-
	15	+	±	-	-	-
	16	+	+	+	+	-
	17	+	+	+	+	-
	18	+	+	+	+	-
	19	+	+	+	+	+
申 请 生 产	20	+	±	-	-	-
	21	见说明(9)	±	-	见说明(9)	-
	22	+	+	+	+	-
	23	+	+	+	+	+
	24	+	+	+	+	-
	25	+	+	+	+	+
	26	+	+	+	+	+

## 说 明

(1) 有关新药药理、毒理各项试验, 可参阅附件五“新药药理、毒理研究的技术要求”。

(2) 有关临床试验或验证, 可参阅附件六“新药(西药)临床研究的技术要求”。

(3) 新药(西药)申报资料项目表中的“±”号表示须报送试验资料或详细文献资料。

(4) 第三类新药中临床用药时间长的新药, 须进行长期毒性试验, 参阅附件五长期毒性试验项下的试验周期等。

(5) 凡局部用药, 除按所属类别报送相应资料外, 在申请进行临床研究时, 尚需报送资料 9。

(6) 西药第一类须报送附件三项目编号12、生殖毒性试验中的致畸试验资料及文献资料; 西药第二类须报送附件三项目编号12、生殖毒性试验中的致畸试验资料或文献资料。

避孕药、性激素及致突变试验阳性或有细胞毒作用的新药, 需报送生殖毒性研究资料。

(7) 新药结构与已知致癌物质有关、代谢产物与已知致癌物质相似; 在长期毒性试验中发现有细胞毒作用或某些脏器、组织细胞异常显著活跃的新药; 致突变试验结果为阳性的新药, 须报送致癌试验资料。

(8) 新药作用于中枢神经系统, 如镇痛药、抑制药、兴奋药以及化学结构与人体具有依赖性倾向的化合物有关的新药, 须报送药物依赖性试验资料。

(9) 西药口服固体制剂在申请生产时报送生物利用度或溶出度试验资料及文献资料。

(10) 放射性药物在申请进行临床研究时报送下列资料: 1、2(±)、3、4、7、16、17、18、19, 及动物分布试验、显象试验、安全试验等资料。在申请生产时报送下列资料: 23、24、25、26。上述申报资料为基本内容, 必要时根据放射性药物的特点, 提出其他具体要求。

(11) 生化药品中由动物、植物和微生物提取的人体内存在的该类药品, 可不报送11、12和13。生化药品除按各类新药的要求报送资料外, 必要时, 尚需根据生化药品的特点, 提出其他具体要求(如热原检查、降压物质检查和过敏试验等)。

(12) 属第一类的抗生素, 要经过抗生素分类学命名确证。其中组分的控制: 单组分者, 全生物合成的抗生素应不低于80%, 半合成或全合成的抗生素应不低于90%; 如有效及低毒性组分有数种, 可分别控制其比例含量, 其总含量与单组分者相同。

与国外为同类品种, 但组分比例不同, 与国外同类品比较, 主组分不应低于85%。如主组分与国外同类品性质不同, 按第一类新药要求。

(13) 复方制剂的处方中, 如用国内未生产的原料药, 应有生产国批准的证明文件及进口检验合格证。

(14) 凡申请进行临床研究时报送的资料有改动者, 在申请生产时, 均需重新补报。

(15) 所报资料应由研制负责人签名, 研制单位签章。并注明各项研究工作原始资料(注明实验日期、实验者)的保存地点和联系人姓名。

(16) 临床前和生产时所报资料, 均须按资料项目中的规定号码编号。

## 附件四:

### 新药(中药)申报资料项目

1. 新药名称及命名的依据(包括正式品名、拉丁名、汉语拼音等), 原动、植、矿物名称及科、属、种的学名、产地、药用部位, 选题的目的与依据(包括处方来源、组方说明及文献资料等)。
2. 处方组成和制备工艺。
3. 与质量有关的理化性质研究资料及文献资料。
4. 有效成份或有效部位的化学、物理研究资料及文献资料。
5. 人工制成品与原药材的理化对比试验方法及数据。
6. 根据传统中医药学理论和经验提供的处方依据。
7. 与治疗作用有关的主要药效学试验资料及文献资料。
8. 一般药理研究的试验资料及文献资料。
9. 动物急性毒性试验资料及文献资料。
10. 动物长期毒性试验资料及文献资料。
11. 致突变试验资料及文献资料。
12. 生殖毒性试验资料及文献资料。
13. 致癌试验资料及文献资料。
14. 药物的初步稳定性试验资料及文献资料。
15. 临床研究用药品质量标准草案及起草说明(含有毒性药味的应有含量或限度测定方法)。
16. 临床研究用样品及其检验报告书(样品数量至少应为全检需要量的三倍)以及按“药品卫生标准”检验的报告书。
17. 原药材标本。
18. 拟进行临床研究(试验或验证)的计划及供临床医师参阅的临床前药理、毒理研究结论综述。
19. 药品的稳定性试验资料、结论(包括自然和化学动力学方法测试结果)。
20. 生产用药品质量标准草案及起草说明。
21. 样品三批(应有代表性, 制剂应为连续生产的三批)及其检验报告书(样品每批数量至少应为全检需要量的三倍)及按“药品卫生标准”检验的报告书。
22. 临床研究负责单位整理的临床研究总结资料, 并附各临床研究单位的临床报告等资料。
23. 药品包装材料、标签、由临床研究单位起草的产品试用或使用说明书样稿(包括新药品名、主要成份、功能与主治、用法与用量、毒副作用、禁忌症、注意事项、贮藏等)。

### 新药(中药)申报资料项目表

报送资料	项目编号	新 药 类 别				
		第一类	第二类	第三类	第四类	第五类
申 请 进 行 临 床 研 究	1	+	+	+	+	+
	2	+	+	+	+	+
	3	+	+	-	-	-
	4	+	+	-	-	-
	5	+	-	-	-	-
	6	+	+	+	-	+
	7	+	+	±	±	±
	8	+	+	-	-	-
	9	+	+	+	-	-
	10	+	+	见说明(4)	-	-
	11	+	-	-	-	-
	12	见说明(5)	-	-	-	-
	13	见说明(6)	-	-	-	-
	14	+	+	+	+	-
	15	+	+	+	+	+
	16	+	+	+	+	-
	17	+	-	-	-	-
	18	+	+	+	+	+
申 请 生 产	19	+	+	+	+	-
	20	+	+	+	+	+
	21	+	+	+	+	-
	22	+	+	+	+	+
	23	+	+	+	+	+

## 说 明

- (1)有关新药药理、毒理各项试验,可参阅附件五“新药药理、毒理研究的技术要求”。
- (2)有关临床试验或验证,可参阅附件七“新药(中药)临床研究的技术要求”。
- (3)新药(中药)申报资料项目表中的“±”号表示须报送试验资料或详细文献资料。
- (4)第三类新药中临床用药时间长的新药,须进行长期毒性试验,参阅附件五长期毒性试验项下的试验周期等。
- (5)第一类新药中“中药材的人工制成品”须报送附件四的12、生殖毒性试验中的致畸胎试验资料及文献资料,如致畸胎试验为阳性,还应报一般生殖毒性试验等资料。
- (6)第一类新药中“中药材的人工制成品”须报送附件四的11、致突变试验资料及文献资料,如致突变试验结果为阳性者,还应报13、致癌试验资料。
- (7)第一类新药中“新发现的中药材”,由省、自治区、直辖市卫生厅(局)审核批准限在本省、自治区、直辖市辖内销售使用。如在全国范围内销售使用,须报卫生部审批。该类药材的申报资料可视情况而定。
- (8)第一类新药中“中药材新的药用部位”所需申报资料视情况而定。
- (9)凡申请进行临床研究时报送的资料有改动者,在申请生产时需重新补报。
- (10)所报资料应由研制负责人签名,研制单位签章。并注明各项研究工作原始资料(注明实验日期、实验者)的保存地点和联系人姓名。
- (11)临床前和生产时所报资料,均须按资料项目中的规定号码编号。

## 附件五:

# 新药药理、毒理研究的技术要求

一、药效学研究: 新药的药效学研究包括主要药效研究和一般药理研究两个方面。

(一) 主要药效研究: 应根据新药的不同药理作用, 按该类型药物评价药效的研究方法和判断标准进行, 原则如下:

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动物病理模型(根据被试药物可能具有的药效作用而定)。各项实验均应有空白对照和已知药物对照, 药理试验结果需经统计学处理。

2. 应当有两种以上剂量及不同的给药方法, 溶于水的药物应做静脉注射。

(二) 一般药理研究: 各种药理作用的新药, 都要用产生主要药效作用的剂量与给药途径(溶于水的药物应静脉注射), 对清醒或麻醉动物进行以下一般药理研究。

1. 神经系统: 仔细观察给药后的活动情况和行为变化。

2. 心血管系统: 观察记录心率、心电图、血压等的影响。

3. 呼吸系统: 测试对呼吸频率和深度的影响。

(三) 复方制剂中多种组分对药效或毒副作用影响的研究: 西药复方制剂及中西药复方制剂应与该制剂中起主要作用的组分进行对比试验, 以发现组分间的任何协同或拮抗作用, 要有资料证明复方制剂在药效或毒副作用等方面具有一定的优点。

二、药代动力学研究: 研究药物的吸收速率、吸收程度、在体内重要器官的分布和维持情况以及排泄的速率和程度等。

吸收和排泄试验可用大鼠、兔或小鼠, 至少做尿、粪、胆汁中的排泄量。每组至少五只动物。选一种动物做高、中、低三种剂量对吸收排泄的影响。

分布试验可选用小鼠或大鼠, 至少测定心、肝、脾、肾、胃肠道、生殖器官、脑、脂肪、骨骼肌等组织中的分布。

应用放射性标记化合物于吸收、分布、排泄试验时, 要标明标记化合物的放化纯度和化合物纯度, 并结合层析法进行。

应进行血浆蛋白结合试验, 尽可能选用和药理试验同种的动物进行。并用同种动物进行药代动力学分析, 提出初步数学模型及清除率、 $V_d$ 、 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 及有关转运速率常数等参数。选一种动物做高、中、低三种剂量对动力学参数的影响。

### 三、毒理学研究

#### (一) 全身性用药的毒性试验

1. 急性毒性试验: 观察一次给药后动物产生的毒性反应并测定其半数致死量( $LD_{50}$ )。要用两种以上给药途径(包括推荐临床研究的给药途径, 溶于水的药物应当测定静脉注射的 $LD_{50}$ )。给药后至少观察七天, 观察到动物有中毒反应时应进行肉眼尸检, 记录所有病变。存活二十四小时或更长时间的处理动物, 当尸检发现有病变组织时, 应对该组织进行镜检。



2. 长期毒性试验：观察动物因连续用药而产生的毒性反应、中毒时首先出现的症状及停药后组织和功能损害的发展和恢复情况。

(1) 动物：至少两种动物(包括啮齿类和非啮齿类)，啮齿类常用大白鼠，年龄为六周，饲养观察一周后使用，动物数按毒性试验时间的长短决定，如毒性试验时间少于九十天，每剂量组为雌雄各十只，如毒性试验时间多于九十天，每剂量组为雌雄各二十只。非啮齿类常用狗，年龄为四至六个月，每剂量组为雌雄各二只。对照组和试验组的动物数要相等。

(2) 剂量：常用三个剂量，大动物也可用两个剂量。在试验过程中，高剂量组应有部分动物出现毒性反应或死亡(不超过百分之二十)；低剂量组应当略高于药物对动物的有效量或临床试验用剂量而不出现任何观察指标的异常。

(3) 给药途径：注射用药的给药途径应与推荐临床试验的给药途径相同，口服给药最好采用灌胃法。

(4) 试验周期：一般可参考推荐临床试验的用药持续时间考虑，即动物试验连续给药期必须为临床试验给药期的三至四倍。例如，临床试验的用药期为一至三天者，毒性试验给药期为二周，七天者，为四周，三十天者，为十二周，三十天以上者，毒性试验给药期至少半年。

试验周期在半年以上的新药，可在长期毒性试验进行三个月后，未发现明显毒性反应的情况下，申请进行第 I 期临床试验。

(5) 观察指标：一般体征、体重、外观、行为、尿常规、血常规、肝肾功能及重要器官的肉眼观察和病理检查，必要时作骨髓检查，血液生化，大动物应检查心率和心电图变化。凡有可能引起眼、耳毒性的药物，应增加眼、耳毒性检查指标。有些药物尚需研究对酸碱平衡、水盐代谢的影响。

产生毒性反应的新药至少应对高剂量组和对照组的动物在给药期结束后继续进行观察，对引起不可逆性功能损害和组织病变的药物，要慎重考虑临床试验问题。

对毒性较高、安全范围较小的特殊品种新药，如拟进行临床试验，最好通过研究找出一种解救药，备过量中毒时使用。

有的新药还应根据其药理性质和用途，观察对注射部位(皮下、肌肉、血管)的刺激性，注射用生化制品应进行热原、异性蛋白及过敏试验。

## (二) 局部用药毒性试验

局部用药(如呼吸道吸入药以及粘膜、皮肤用药等)，大都可以被吸收。因此，局部用药应先进行局部吸收试验，根据药物从局部吸收的程度，考虑进行全身性用药的各项试验。根据用药方法，对用药部位要进行局部刺激性试验，用肉眼观察及组织切片的镜检，测视刺激性(即炎症)的发展和恢复情况。

1. 皮肤用药：进行完整和破损皮肤的毒性试验以及皮肤致敏试验，除婴儿皮肤用药应当用刚成年动物外，其余均用成年动物。可选用家兔、豚鼠或大鼠。应至少设三个剂量组，每组动物数不少于三只，以观察与剂量相关的毒性反应。观察期一般在停止敷用后不超过十四天。

2. 滴鼻剂和吸入剂：进行呼吸道(包括肺部)的局部刺激性和毒性试验。大鼠或豚鼠，每一浓度组至少十只动物(雌雄各一半)，至少设三个浓度组。接触吸入剂时间不少于四小时。观察期一般为十四天。

3. 滴眼剂：观察对眼结合膜和眼球的刺激作用。家兔为首选，至少用三只家兔。液体制剂的剂量一般每次用0.1ml，软膏等制剂每次不超过100mg。观察期一般在停止给药后不超过二十一天，以观察出现毒性反应的可逆性和不可逆性。

4. 局部作用于直肠、阴道的制剂，进行对作用部位的刺激及局部毒性试验。

### (三)特殊毒理研究

1. 致突变试验：根据受试物的化学结构、理化性质及对遗传物质作用终点(基因突变和染色体畸变)的不同。要求新药必须做下列三项试验。

#### (1)微生物回复突变试验：

菌株：组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌(*Styphimurium*)四株(TA97、TA98、TA100、TA102)，亦可采用大肠杆菌(*E. Coli*)WP2若干株(大肠杆菌试验)。

剂量：决定受试物最高剂量的标准是细菌毒性和溶解度。一般最大剂量可达5mg/皿。受试物至少应有五种不同剂量，否则应说明选定剂量的理由。

代谢活化：应用诱导剂处理后的哺乳动物肝脏微粒体酶(S9)进行体外代谢活化试验，即在加S9混合物和不加S9混合物平行的条件下测试。

对照组：用溶媒作阴性对照，用已知突变原作阳性对照。

结果判定：受试物的回复突变菌落数的增加与剂量相关并有统计学意义，或至少某一测试点呈现可重复的并有统计学意义的阳性反应时记为阳性。

#### (2)哺乳动物培养细胞染色体畸变试验：

细胞：哺乳动物原代或传代培养细胞。

剂量：至少应用三种不同剂量，高剂量以百分之五十细胞生长抑制浓度为基准，否则应说明选定剂量的理由。

标本制作时间：药物与细胞接触后应有适当时间，最好包括整个细胞周期，通常在药物处理后二十四和四十八小时制作染色体标本。

代谢活化：应用适当的代谢活化法。

对照组：用溶媒作阴性对照，已知突变原作阳性对照。

镜检：每种浓度至少观察一百个中期分裂相细胞的染色体结构的异常及多倍体的出现率。

结果判定：受试物诱发的染色体畸变的出现率较阴性对照有统计学意义的增加，并有剂量反应关系时记为阳性，同时标明异常细胞出现的频度和种类。

#### (3)体内试验：一般选用微核试验，但作用于生殖系统的药物进行显性致死试验等。

##### a.啮齿类动物微核试验

动物：一般用小鼠，每组十只性成熟动物(雌雄各半)或至少六只性成熟雄性动物。

给药剂量及途径：至少采用三种剂量，最高剂量以1/2LD<sub>50</sub>为基准，腹腔和/或口服一次给药，必要时可连续给药。否则应说明选定剂量的理由。

对照组：用溶媒作阴性对照，已知能诱发微核阳性的物质作阳性对照。

标本制作：给药后十八至三十小时或十二至七十二小时处死动物，取骨髓，离心、涂片，Giemsa染色或吡啶橙染色。

镜检：每只动物至少观察计数一千个多染红细胞，观察其微核出现的频度及多染红细胞和正成红细胞的比率。

结果判定：微核细胞出现的频度与对照组相比有统计学意义的增加，并有剂量反应关系时，或同一剂量有重复性并有统计学意义时记为阳性。

#### b. 啮齿类动物显性致死试验

动物：性成熟的啮齿类动物，一般采用小鼠。每组至少十五只雄鼠。

给药剂量及途径：至少采用三种剂量，但在初期评价中单剂量或二种剂量即可。高剂量以三十日连续给药使百分之一动物生存的最大耐受量为基准。口服或腹腔注射可采用一次给药、每天给药一次，连续给药五天或连续给药六周的方法之一。

交配方法：给药的雄性动物以适当的时间间隔依次与未给药的雌性动物交配，交配时间取决于给药方式，一般一次或连续给药五天的动物，以最后给药后六周内为交配时间；连续给药六周的动物以最后给药后一周内为交配时间。

对照组：用溶媒作阴性对照，已知能诱发显性致死阳性物质作阳性对照。但在同一实验室，对同一品系的动物，可不设阳性对照。

观察指标：交配的雌性动物在妊娠后期剖腹，观察子宫内胚胎着床数，生存胎仔数，死亡胎仔数及未着床数。显性致死率以DL表示

$$DL(\%) = (1 - \frac{\text{试验组妊娠鼠的平均生存胎仔数}}{\text{阴性对照组妊娠鼠的平均生存胎仔数}}) \times 100$$

结果判定：死亡胎仔数的增加，胚胎着床总数的减少，或未着床胚胎数的增加，生存胎仔总数减少，这些结果有统计学意义并有剂量反应关系时记为阳性显性致死效应。

〔注〕上述三项致突变试验结果难以下结论时，可选择其他补充试验予以确证。

2. 生殖毒性试验：所用药物至少应有二至三种剂量并设对照组，高剂量可产生轻度毒性反应，低剂量应为拟议中的治疗量的某些倍量。给药途径原则上与推荐临床应用的给药途径相同，口服制剂应用灌胃法。

#### (1) 一般生殖毒性试验：

动物：一种或一种以上试验动物，如用小鼠或大鼠每组雌雄各二十只以上。

给药时期：选择性成熟的动物，交配前雄性动物连续给药六十天以上，雌性动物连续给药十四天。雌性动物在确定已经交配后继续给药至多数胚胎器官发生期。

检查：给药的雌性动物与给药的雄性动物同笼交配过夜后，以适当方法检查其交配成功与否（阴栓或精子的有无）。同笼饲养期限最多两周。必要时给药动物可以和非给药动物分别交配。已交配的雌性动物，推定其妊娠末期及时解剖，观察妊娠的确立、胎儿的吸收和死亡及子宫内活胎的发育情况，并进行形态学检查（性别、外表及内部器官的形态学观察及骨骼透明染色标本的检查），必要时进行组织学和组织化学的详细检查。给药的雄性动物及未交配上的雌鼠均作剖检，必要时进行病理组织学检查。

#### (2) 致畸胎试验：

动物：至少一种动物，一般采用小鼠或大鼠，每组十五至二十只孕鼠，家兔每组八至十二只孕兔。

剂量：至少有二至三种剂量，并另设对照组，高剂量可有轻度毒性反应，低剂量应为拟议中的治疗量的某些倍量。

给药途径：原则上与推荐临床应用的给药途径相同，口服制剂应用灌胃法。

给药时期：胚胎的器官形成期。

检查：全部动物在妊娠末期剖检，观察妊娠的确立，有无死胎和吸收胎及子宫内活胎的发育情况，并进行形态学检查（性别、外表及内部器官的形态学观察及骨骼透明染色标本的检查），必要时进行组织学和/或组织化学的详细检查。

某些新药需要观察其对子代的影响。动物数应相应增加孕鼠十只，使其自然分娩，观察其下一代直至成年。检查新生动物的存活、生长及发育情况，包括行为、生殖功能和其他异常症状。必要时还可对给药的雌性动物长期观察其生殖、受孕、分娩及次子代的情况。

结果处理：将数据汇总成表，尽量将全部观察的结果采用恰当的统计学方法分析及评价。

### （3）围产期毒性试验：

动物：小鼠或大鼠每组十五至二十只孕鼠，家兔每组八至十二只孕兔。

给药时期：妊娠后期及整个泌乳期。

检查：所有雌性动物自然分娩，观察下一代直至成年，检查其新生后存活、生长和发展情况，其中包括行为、生殖功能及其它异常症状。必要时还可对给药的雌性动物长期观察其生殖、受孕、分娩及次子代的情况。

3. 致癌试验：在选择动物的种和系时，应考虑其对感染疾患的抵抗性、寿命、自发肿瘤的频度及对致癌物的敏感性。同一药物的致癌性预备试验及致癌试验应该用同一饲养场饲养的同一种和系的动物。啮齿动物的给药时间，最好在断乳后尽早开始。

（1）致癌试验的预备试验：应由急性毒性试验决定亚急性毒性试验的最高剂量，由亚急性毒性试验决定致癌试验的最高剂量，此剂量应具有：实验和对照组之比，体重增长抑制小于百分之十；无中毒死亡动物；一般状态变化不大。

啮齿类动物每组雌雄各十只，设三个试验组及一个对照组。给药途径应与进行致癌试验时准备采用的途径相同，连续给药九十天。对有慢性蓄积性效应的药物，需延长给药期。药物混入饲料或饮水中给药的方式，要定期测定饲料或饮水的消耗量，以推算出药物的摄取量。

每天观察动物一般情况，每周测量动物体重，对死亡动物及试验期末的动物均需作大体解剖，并作病理解剖记录。肉眼观察，认为有病变或可疑病变的脏器进行病理组织学检查。

### （2）致癌试验：

动物：试验组和对照组雌雄各五十只以上。

剂量：至少应有三种以上剂量，一定要有溶媒或赋形剂对照组。最好设空白对照组。

给药期：大鼠为二十四个月以上，小鼠、地鼠为十八个月以上。

观察指标：对所有动物每天应观察一般症状，开始时每周测一次体重和摄食量，第十三周后，至少每四周测一次。应尽量减少肿瘤以外的死亡率。大鼠二十四个月时，小鼠、地鼠十八个月时，各组的存活率不少于百分之五十。试验期末解剖或怀疑有血液疾患时，最好做末梢血液白血球及红血球计数。

如果在试验组和对照组肉眼观察到有肿瘤性病变或可疑肿瘤病变时，则应对以下器官进行病理组织学检查：皮肤、乳腺、淋巴结、唾液腺、胸骨、脊椎及大腿骨（含有骨髓）、胸腺、气管、肺及支气管、心、甲状腺及付甲状腺、舌、食道、胃、十二指肠、大肠、小肠、肝、胰、脾、肾、肾上腺、睾丸、卵巢、性腺及其附属器、眼球、脑下垂体、脊髓及其它。

如果试验组和对照组均无肉眼可见的肿瘤性病变，则对高剂量组的部分动物（1/2——

1/3)的上述器官进行病理组织学检查,如发现有肿瘤病变则需对全部动物进行病理组织学检查。

结果判断:符合下列情况之一者判断为阳性:试验组肿瘤阳性,对照组阴性;试验组和对照组虽均有肿瘤发生,但试验组肿瘤发生率高于对照组;试验组肿瘤发生的部位多于对照组;试验组和对照组肿瘤的发生率虽无明显差异,但试验组肿瘤出现早。

(3)评价:如果在一种动物中发现有明确的致癌作用,预示对人可能有致癌潜力。如果在所有动物中(最好二种)都是阴性结果,则可判为阴性。

#### (四)药物依赖性试验

(1)直接法:动物每日给药至少二次,剂量递增到最大耐受量且不出现毒性反应,连续给药至少三个月,停药后观察是否出现戒断症状。

对于可能具有阿片样作用的药物,还可采用竞争性对抗剂诱发戒断症状的方法。此时连续给药的期限不需太长(三至七天),但每日给药次数应增加,原则上要求短期内给予最大能耐受剂量,然后注射对抗剂(一般可用丙烯吗啡,有条件时可用纳洛酮),观察是否能诱发戒断症状。

镇静催眠药产生身体依赖性后的戒断症状常表现为惊厥,可观察长期用药停药后是否出现自发惊厥或其他明显易见的兴奋症状,亦可采用常规诱发惊厥的措施诱发惊厥并与对照组相比是否具有统计学意义。

要求至少采用一种小动物(小鼠或大鼠)和一种大动物(猴)进行本项试验。

2.替代法:动物每日给予经典的能产生身体依赖性的药物(镇痛药的为代表为吗啡,镇静催眠药可用巴比妥或苯巴比妥),根据戒断症状判断已形成身体依赖性后,给予试验药物,观察该药能否替代经典药物使动物不出现戒断症状。

#### 四、新药的临床前药理、毒理研究的结论综述

负责新药研究的工作者,应当对新药临床前的药理毒理研究结果作出明确的结论和评价,结合文献资料,写成综述材料,以供医师临床研究参考。要求:

(一)药效学、毒理学等研究的主要资料的综述,突出说明该药的药效,明显的药理和毒理研究结果(最好和常用的同类药物进行适当的对比)。

(二)对临床适用病种、用法和剂量范围,提出建议并说明根据。

(三)指出该药在临床研究中可能出现的不良反应及应重点观察的毒副作用,万一用药过量时首先出现的中毒症状等。对安全范围较小的新药,应该着重指出。

(四)研究单位、研究人员的姓名及职称。

(五)记录保存地点、联系人姓名。

## 附件六:

# 新药(西药)临床研究的技术要求

新药的临床研究即临床药理研究,包括临床试验与临床验证。

## 临 床 试 验

新药的临床试验分三期进行:

I 期临床试验,是在人身上进行新药研究的起始期。

II 期临床试验,即对照治疗试验期及扩大的对照治疗试验期。

III 期临床试验,即新药试产后的安全性考察期。

### 一、I 期临床试验

此期应根据需要与条件的可能逐步予以要求。

(一)目的意义: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。

(二)I 期临床试验的设计:必须由有经验的临床药理研究人员和有经验的医生根据临床前药理研究结果进行周密的试验设计和观察并在有必要的设备条件下进行这一期试验。

(三)受试者:选择正常成年人(进行过体格检查,无严重的心、肝、肾、血功能障碍者)及少数适宜的病人,均以自愿为原则,男女数量最好相等,例数可在十至三十例。怀孕妇女和儿童(除非儿科方面的特殊需要)不作为受试者。

必须自始至终对受试者的安全与健康负责,必须准备好应付意外的急救措施,对用药后出现的不良反应要给予有效的治疗。应给受试者必要的报酬。

(四)初试剂量的确定:确定新药的初试剂量必须十分慎重,以保证安全为原则。应由有经验的临床药理研究人员和临床医生参考动物实验的剂量(如半数有效量、半数致死量和慢性毒性剂量以及药代动力学参数等),共同讨论估计出一个预测剂量,然后以该预测剂量的分数量(一般不超过预测剂量的十分之一)作为人用的起始剂量,并应事先规定耐受性试验的最大剂量,一般以临床应用该类药物单次最大剂量为限。从起始量至最大量之间用几个剂量级别,需视药物的安全范围大小,根据需要而定。在达到最大剂量仍无毒副作用一般即可终止试验。如在剂量递增过程中出现了某种不良反应,虽未达到规定的最大剂量,亦应终止试验。耐受性试验时,每名受试者只能接受一个剂量的试验,不得对同一受试者进行剂量递增与累积耐受性试验。以确保受试者安全。对有明显药理活性的新药,起始剂量还应更小。切不可机械地按动物的剂量折算为人用剂量,因动物与人存在着明显的种属差异。

(五)给药途径:根据新药的药理及用药目的选择给药途径(常用口服法,根据需要也可采用注射法或其他给药途径)。为安全起见,无论采用何种给药途径,均须准备好相应的抢救措施。

(六)药代动力学研究:应创造条件尽量采用灵敏的检测技术测定药物的浓度,以研究单剂给药的药代动力学。药代动力学研究对于指导临床安全有效用药具有特殊重要的意义。

(七)结果的观察和记录: 给药后必须仔细观察各项效应并作好详细记录, 尽量采用灵敏的及性能良好稳定的实验仪器, 由技术熟练的实验人员操作, 以便得到可靠结果。凡是在新药毒理研究中发现它对某些器官有较明显的毒性时, 在此期应对有关器官的功能作相应的化验检查。此期有条件的单位可在本单位进行。

各项实验结果均应进行统计学处理。必须有完整详细的实验记录和写出正式书面报告。

## 二、Ⅱ期临床试验

此期是新药临床评价最重要的一期, 应严格要求。可分两个阶段进行:

### 第一阶段:

(一)目的意义: 在有对照组的条件下详细考察新药的疗效、适应症和不良反应。

(二)试验设计: 必须由有经验的临床药理研究人员和有经验的临床医生共同拟订周密细致的治疗试验计划。计划中应包括: 病例选择标准、对照组的设置、各项检查指标、剂量与疗程以及给药方法、疗效标准和统计处理方法等。

(三)病例选择: 确定病例选择的标准及试验过程中排除病例的标准, 受试病例必须有明确的临床诊断和必要的化验检查及其他检查结果。一般应采用住院病人, 在某些情况下也可采用门诊病人, 但必须能满足试验设计中规定的各项要求。选择一个条件较好的医院进行。

(四)对照组: 在本阶段临床试验中必须十分强调设对照组的重要性, 取得病人的密切合作。对照组病人在数量上以及病情轻重程度上都应受试的新药组近似。要做到随机分组。由于病人和医生的主观精神因素都可能对药效的判断产生不小影响, 因此, 为了能有效地排除病人和医生对药物的主观偏见, 尽量采用双盲法进行临床观察。这就要求对照药的外形与受试新药完全一样, 使病人或进行具体观察药效的医生无法区分, 只是在结束试验时才揭晓进行统计学分析。对照组有两种: 已知药对照组和安慰剂对照组。已知药采用常用的有效治疗药, 安慰剂一般采用乳糖或淀粉。使用安慰剂对照和双盲法试验是为了排除非药物本身的治疗效应。但采用安慰剂对照必须十分慎重, 以对病人不造成损害为前提, 通常只用于慢性轻症患者, 急重病人不允许采用, 应选用已知有效药物为对照。

(五)剂量与疗程: 药物的剂量可根据Ⅰ期临床试验结果而定, 一般都是采用一种固定剂量。如须多次给药, 可根据其血浆半衰期来确定给药间隔时间。用药疗程长短视病情而定, 急性疾病用药数日至一到二周, 慢性疾病用药数周至数月不等。

(六)药代动力学研究: 有可能时, 由有经验的临床药理医师或者临床前药理研究人员与临床医师密切合作进行药效动力学研究, 观察体液中药物浓度与疗效及毒性关系。

(七)结果的观察和记录: 在用药期间应仔细观察和记录各项指标, 定期作化验检查及其他检查, 采用灵敏的仪器并由技术熟练的实验人员进行操纵。此外, 还应密切注意是否出现一些未意料到的不良反应, 对此应做好记录并不断追踪观察。

(八)疗效判断: 一般分四级, 痊愈, 显效, 有效, 无效。各级的判断标准应根据不同病种具体制订。

### 第二阶段:

这是第一阶段试验的延续, 目的是在较大范围内对新药进行评价。要求在第一阶段基础上除增加临床试验的病例数之外, 还应扩大临床试验单位使之不少于三个。对此阶段的各项要求与第一阶段基本相似, 但一般不要求双盲法。

Ⅱ期临床试验所需病例数: 为证明新药对常见病、多发病的疗效所需的Ⅱ期临床试验的

病例数，一般应不少于三百例(其主要病种不少于一百例)。应严格按照统计学要求，不得随意剔除受试病例。必须另设对照组，其病例数根据专业和统计学要求而定。避孕药要求不少于一千例，每例观察时间不得少于十二个月经周期。特殊病种及其他特殊情况所需病例数可视情况而定。

为了获得新药安全性的初步概念，对那些可能在临床长期使用的新药，在Ⅱ期临床试验中，应积累用药半年至一年的病例五十至一百例。

I~Ⅱ期临床试验的总结：临床医院将Ⅱ期临床试验的所有结果进行统计学处理和评价，并做出相应的结论，与I期的结果一起，写出正式的新药临床试验总结。

### 三、Ⅲ期临床试验

新药得到卫生部门批准试产之后，即应进行第Ⅲ期临床试验，目的是对该新药进行社会性考察与评价，重点了解长期使用后出现的不良反应以及继续考察新药的疗效。

## 临 床 验 证

目的意义：主要考察新药的疗效和毒副反应，与原药品对照组进行对比验证，在原药品无法解决时，亦可与同疗效的药品进行对比。

验证设计：必须由有经验的临床医生拟订验证计划，计划中应包括：病例选择标准、对照组设置要求、各项检查指标、剂量与疗程以及给药方法、疗效标准和统计处理方法等。

病例选择：应选择合适的病人，有明确的临床诊断和必要的化验检查及其他检查结果。一般应采用住院病人，在某些情况下也可采用门诊病人，但必须能满足验证设计中所规定的各项要求。所需病例数一般应不少于一百例或视情况而定。必须另设对照组，其病例数根据专业及统计学要求而定。

## 新药须报送的临床研究资料

### 一、临床试验资料应包括：

(一) I期临床试验的全部正式实验记录及正式书面报告(包括试验例数、受试者的性别和年龄、所确定的单次剂量和给药途径、所观察到的各项药理效应包括不良反应、药代动力学的实验结果、各项实验结果的统计学处理)。

(二) Ⅱ期临床试验的全部正式记录及正式书面报告(包括病种、病情轻重程度的分析、病例数、病人的性别和年龄、对照组的类别、采用何种标准治疗药作对照、是否采取双盲法、用药剂量、给药方法、疗程、用药期间的各种效应包括不良反应、各种检查指标、药代动力学的实验结果、统计学处理、疗效的判断、新药使用说明书等)。

(三) Ⅲ期临床试验的书面报告(包括新药在试用期的各种不良反应的结果整理分析及疗效分析)。

### 二、临床验证资料应包括：

全部正式记录及正式书面报告(包括验证例数、病人的性别和年龄、病种、病情轻重程度的分析、药物剂量、给药方法、疗程、用药期间的各种效应包括不良反应、各项检查指标、统计学处理、疗效的判断、新药使用说明书等)。



## 临床研究中需注意的问题

(一)在对新药进行临床研究期间，不应同时对受试者使用其他药品。但受试病人因病情严重需使用其他药品者例外。

(二)在对新药进行临床研究期间，如发现严重的毒副反应需要考虑中断试验或出现死亡病例，应及时报告卫生厅(局)和卫生部。

〔注〕放射性药品应提供计算对人的放射吸收剂量的实验数据。

## 附件七:

# 新药(中药)临床研究的技术要求

新药的临床研究包括临床试验与临床验证。

## 临 床 试 验

### 一、I 期临床试验

这期临床试验主要研究人对新药的耐受程度。提出新药安全有效的给药方案。主要针对中药某些含有毒性成份的新的中药制剂。

(一) 试验设计: 须由有经验的主治医师和主管药师或相当职称的中医药人员根据中医药学的理论, 结合临床经验从新药的理论性、客观性、药物的禁忌、用药剂量和给药途径等方面进行周密的试验设计, 提出具体的观察例数、项目和方法, 并在有必要的设备条件下进行这期试验。

(二) 受试者: 选择正常成年人(体格检查无心、肝、肾功能异常, 以及血、尿、便常规化验正常者, 并注意其既往史, 特别是药物、食物过敏史), 以自愿为原则。例数可在十至三十例, 孕妇和儿童(除妇、儿方面的特殊需要外)不作为受试者。自始至终必须对受试者的安全与健康负责, 并准备好相应的急救措施, 对用药后出现的不良反应要给予有效的治疗。应给予受试者必要的报酬。

(三) 初试剂量的确定: 确定新药的初试剂量必须十分慎重, 应以保证安全为原则, 特别是应当参考中药的传统用量, 对于有毒或作用峻烈的药品(如乌头、附子、巴豆、细辛、藜芦之类)或注射剂等更应慎重, 应由有经验的主治医师、助理研究员、主管药师以上的中医药人员协商制定。可共同讨论出一个预测剂量, 然后以该药预测量的分数量(一般不超过预测量的五分之一)作为起始用量, 对于浓缩后的剂型, 特别是注射剂的起始量还应更小些, 并应事先规定耐受性试验的最大剂量, 一般以临床应用该类药物单次最大剂量为限。从起始量至最大量之间可用几个剂量级别需视药物的安全范围大小, 根据需要而定。在达到最大剂量仍无毒副反应一般即可终止试验, 如在临床所用的剂量组中出现了某种不良反应, 虽未达到规定的最大剂量也应终止试验。耐受性试验时, 每名受试者只能接受一个剂量的试验, 不得在同一受试者身上进行剂量递增与累积耐受性试验, 以确保受试者安全。

(四) 给药途径: 中药新药一般以口服为主, 也可根据需要采用其他给药途径, 但无论采用何种给药途径, 均应准备好相应的急救措施。

(五) 观察和记录: 按照试验计划, 给药后必须仔细观察各项效应和必要的客观指标, 并详细记录。对于自我感觉的描述应当客观, 切勿诱导或暗示。对于所规定的客观指标, 应当采取与试验前等同条件下进行复查。若有异常发现应当重复检测加以肯定。

凡在毒理研究中若发现对某器官有较明显的毒性时, 在此期应对有关器官的功能作相应的化验检查。

各项试验结果均应进行统计学处理，必须有完整、详细的实验记录，并写出正式书面报告。

## 二、Ⅱ期临床试验

本阶段是新药临床评价的关键环节，既要严格要求，又要充分体现中医药学的特点。要从中医药的理论和临床实际疗效出发。根据我国的现状，在中药新药研制的过程中往往采用辨“证”论治和辨“病”论治两种方法。前者是根据“证候”为研究对象，后者是根据西医诊断的“病”种为研究对象。在中药新药的临床试验时，首先应当明确对于病、证的概念，分别制定相应的技术、观察指标。本期分两个阶段。

### 第一阶段——对照治疗试验

在有对照组的条件下，详细考察新药对于病、证的疗效、适应症和不良反应。

(一)试验设计：由于中医药的特性，在适应症的选择、疗效的判定以及不良反应的观察等均较西药复杂。因此，在设计时首先应当充分注意到中医药学理论体系的基本特点，同时也应充分运用现代科学包括现代医学的理论和方法，对于必要的客观指标应当明确，尽可能地减少可变因素和外来影响因素。在具体制定时，须由有经验的主治医师、助理研究员、主管中药师以上的中医药人员共同拟定试验计划。其中应当包括：病例选择标准、对照组的设置、必要的各项检查指标、药物的剂量、给药途径、疗效标准、疗程和统计学处理方法等。

(二)病例的选择：根据“病、证”的不同要求，严格选择病例。若以“病”为主体，则应根据全国有关单位制定的统一诊断标准，若尚未有统一标准的病种，则应根据一般西医学的要求制定诊断标准。对于受试病例，一定要符合诊断标准，不得任意降低标准。若以“证”为主体，则应根据规范化证候的要求进行选择。若尚未列入规范化的证候，则应根据中医学辨证论治的要求制定证候标准。对于受试病例一定要符合证候标准。

受试病例应选择住院病例。如某种情况需采用门诊病例时，须严格控制可变因素，使之完全符合上述规定。病例数一般可在五十例左右，并在指定的具备临床科研条件的医院进行。

(三)对照组选择：在本阶段临床试验中，必须十分强调设对照组的重要性，取得病人的密切合作。对照组病人在数量上以及病情轻重程度上都应和受试的新药组近似，要科学分组。由于病人和医生的主观精神因素都可能对药效的判断产生不小影响，因此，为了能有效地排除病人和医生对药物的主观偏见，尽量采用双盲法进行临床观察，只是在结束试验时才揭晓进行统计学分析。

对照组最好采用同类的确有疗效的传统药或已知药，或采取自身对照、疗效对照的方法。对于危急重症的对照组更应慎重，不允许采取空白对照的方式。

(四)剂量与疗程：药物的剂量可以根据Ⅰ期临床试验结果而定，或在本期试验设计时，根据中医药理论和临床经验而定。一般都是采用一种固定剂量。疗程应根据病证的具体情况而定，凡是有全国统一标准的均应按规定要求，若无统一规定也应根据医学上的一般规定，以能够判定其确切疗效的最低时限为起点。

(五)观察和记录：在用药期间，应按计划详细观察并记录各项指标，特别应当注意观察不良反应或未预料到的毒副作用。对于“辨证论治”的观察，应切实按照中医理论和证候标准的要求，用中医学术语对诊断时的证候项目前后对比观察和记录。

(六)疗效的判断：对于“病、证”的疗效判断，凡有全国统一标准者，均应按统一疗效标

准执行。对于尚未统一规定的病种和证候，应当按照中、西医学的各自要求，分别制定疗效标准。判断的结果一般分为四级：临床痊愈、显效、有效、无效。各级的判断标准应根据不同病证具体制订。在评价其疗效时应根据“病、证”的特点，主要判定其“显效”以上的疗效。对于特殊病种或疑难病证，可以观察其“有效”以上的疗效。此外，还应密切注意是否出现一些未意料到的不良反应，对此应做好记录并不断追踪观察。疗效的判定要经统计学处理。

(七) 试验总结：根据试验结果客观而详细地进行总结，并写出总结报告。

#### 第二阶段——扩大的对照治疗试验

第二阶段是第一阶段的延续。目的是在较大范围内对新药进行评价，通过扩大试验单位(不少于三个)和病例数，进一步观察新药的疗效和可能出现的不良反应。各项要求与第一阶段基本相同，但可不要求双盲法。

整个Ⅱ期临床试验的常见病、多发病证所需病例数，一般不能少于三百例，并另设对照组，其病例数根据专业和统计学要求而定。特殊病证或少见病证一般不少于一百例。对于恶性肿瘤、危重病例及其他特殊病种，所需病例数可根据具体情况而定。应严格按统计学要求，不得随意剔除受试病例。避孕药要求不少于一千例，每例观察时间不得少于十二个月经周期。

对于那些可能在临床长期使用的新药，在Ⅱ期临床试验中应积累用药半年至一年者至少五十至一百例，或原有受试者治疗组的1/3。

I、Ⅱ期临床试验总结：临床医院将Ⅱ期临床试验的所有结果汇总，进行统计学处理和评价，并做出相应的结论，与I期的试验结果一起写出正式的新药临床试验总结。

#### 三、Ⅲ期临床试验

新药得到卫生部正式批准试产后，应立即进行Ⅲ期临床试验。目的是对该新药进行社会性考察与评价，重点了解长期使用后出现的不良反应，考察新药的疗效。

## 临 床 验 证

主要考察新药的疗效和毒副反应，与原药品对照组进行对比验证。对照组可采用同类的确有疗效的传统中药或已知疗效确切的中药进行，或采取自身对照、疗程对照等方法。

验证设计：须由主治医师以上的医师拟订验证计划。计划中应包括：病例选择标准、对照组设置要求、各项检查指标、剂量与疗程以及给药方法、疗效标准和统计处理方法等。

病例选择：应选择适当的病例，根据病证的实际需要提出明确的临床诊断(包括必要的化验或其他物理检查)和中医证候的规范。一般采用住院病人，如选用门诊病例，必须符合验证设计中所规定的各种要求。所需病例数不应少于一百例(不包括对照组)。

### 新药须报送的临床研究资料

各类中药新药的临床试验研究和临床验证研究结束后，应根据新药分类的不同要求，按试验设计或验证设计报送全部临床资料。

#### 一、临床试验资料应包括：

(一) I期临床试验的全部正式记录及正式书面报告(包括试验例数、受试者的性别和年龄、所确定的单次剂量和给药途径、所观察到的临床不良反应、各项试验结果的统计学处理)。

(二) II期临床试验的全部正式记录及正式书面报告(包括病种例数、性别、年龄、病证诊断标准、病情分析、对照组情况、对照药物、对照方法(是否采取双盲法)、用药剂量、给药方法、疗程、用药期间的各种效应及不良反应、各项检查指标、统计学处理结果、疗效标准及判断、新药使用说明书等)。

(三) III期临床试验的书面报告(包括新药在试用期的各种不良反应结果的整理分析以及疗效分析)。

二、临床验证资料包括:

全部正式记录及正式书面报告:包括验证例数、受试者的性别、年龄、疾病诊断与辨证分析、药物剂量、给药方法、疗程、用药期间的各种疗效和不良反应、必要的检查指标、统计学处理结果、疗效标准及判断、新药使用说明书等。

## 临床研究中需注意的问题

(一) 中药新药的临床研究,要从中医理论体系和临床疗效出发,充分注意辨证论治与辨病论治的特点,特别应当重视辨证标准的研究。

(二) 在辨证论治过程中,应注意中医复方制剂的特点,认真观察该方药物间的相互作用。这对于保持和发扬中医药的特色是十分必要的。

(三) 在具体观察时,为了突出中药的疗效,在试验或验证期间应尽量避免同时使用其它药物或西药,但对于危重病种或病情恶化需要急救或配合治疗时例外。

(四) 在新药进行临床试验或临床验证期间,如果出现严重的毒副反应,确认后应当立即中断试验。若发生死亡病例,应及时向卫生厅(局)和卫生部作出全面而详尽的书面报告。

# 卫生部文件

(85)卫药字第63号

## 关于执行《新新药审批办法》有关事项的通知

各省、自治区、直辖市卫生厅(局)：

我部根据《药品管理法》制订的《新药审批办法》业以(85)卫药字第43号文下达各卫生厅(局)执行。为做好收归卫生部统一审批工作，现将有关事项通知如下：

一、各卫生厅(局)凡申请新药进行临床研究或生产的，应将全部应报的研制资料连同初审意见报卫生部药政局(一式一份，样品只报制剂小样)，抄送卫生部药品审评委员会办公室(一式三十份，样品按《新药审批办法》的要求报送)。

二、各卫生厅(局)要按我部(85)卫药字第43号文件的精神，指定一批有条件的医院承担新药的临床研究任务，具体医院请列表报我部药政局备案。

三、国外厂商拟在我国进行的新药临床研究，请按我部(81)卫药字第32号文办理。

凡同国外厂商合资，用国外原料在我国生产制剂并在国内销售的药品，如属国内未生产过的品种，按新药审批。

四、鉴于中成药门类品种比较多，在审批中存在着较为严重的混乱现象，需要进行整顿。为此确定：从文到之日起，除药典收载和本省、自治区、直辖市地方标准已收载的品种外，移植外省、自治区、直辖市地方标准的中成药暂停审批。

对于移植其他省、自治区、直辖市的西药，各地应严格参照新药审批办法的要求报送有关资料，符合要求的才能批准。无资料的不予审批。

五、我部(85)卫药字第43号文第四条曾规定，凡七月一日前已报省、自治区、直辖市卫生厅(局)审批的新药，仍由该省、自治区、直辖市卫生厅(局)审批，根据几个月来的执行情况和各地反映在审批中存在的问题，经研究确定：从十一月一日起各地停止审批新药，按《药品管理法》规定上报卫生部审批。

六、民族药的新药审批同其他类药品亦应报部审批。

对于过去已经批准的健字号药品，仍按(85)卫药字第20号文办理，各地不应再移植生产、审批。

特此通知，望遵照执行。

中华人民共和国卫生部  
一九八五年十月四日

# 卫生部文件

卫药字(88)第3号

---

## 颁发《关于新药审批管理的若干 补充规定》的通知

各省、自治区、直辖市卫生厅(局)：

我部根据《中华人民共和国药品管理法》制定的《新药审批办法》实施已经两年，实践证明，《办法》对促进我国新药研制和医药工业的发展，提高新药审评的水平以及用药安全、有效，起了积极作用。为了逐步完善我国的新药审批管理工作，在《新药审批办法》的执行过程中，我们听取了各方面对新药审批管理的意见和建议，于去年上半年征求了全国各地的意见，并将这些意见汇总整理，在去年九月举行的“全国《药品管理法》研讨班”上进行了讨论。据此，我部制定了《关于新药审批管理的若干补充规定》，现予以颁发，请遵照执行。本补充规定包括一些新药研究技术方面的要求，将在进一步讨论修订后陆续发出。

附件：关于新药审批管理的若干补充规定

中华人民共和国卫生部

一九八八年一月二十日

# 关于新药审批管理的若干补充规定

(一九八八年一月二十日发布)

中华人民共和国卫生部



## 目 录

关于新药审批管理的若干补充规定.....	(53)
附件一：新辅料申报资料项目.....	(67)
附件二：新药申请表及申报资料注意事项.....	(69)
附件三：新药研制计划报表.....	(87)

## 关于新药审批管理的若干补充规定

### 一、新药的分类问题

1. “天然药物中提取的有效部位及其制剂”(原中药第二类), 凡按照现代医药理论体系进行研究的, 列入西药第二类新药管理。以其他非药用的动、植、矿物为提取原料的, 亦比照天然药物办理。

2. “国外已批准生产, 但未列入一国药典的原料药及其制剂”(西药第二类), 属卫生部批准进口并已在国内使用的品种(包括复方制剂中所含的成分), 一般列入西药第四类新药管理。

3. “中西药复方制剂”(原西药第三类), 凡按照中医药理论拟订处方并进行临床研究, 在处方中以中药起主要疗效的, 列入中药第三类新药管理。

4. 盐类药物, 为改变其溶解度、提高稳定性等而改变其酸根或碱基者, 或改变金属元素形成新的金属化合物, 但不改变其治疗作用的, 列入西药第四类新药管理。如结合的酸根或碱基系一本身能单独使用的有机药物, 或形成酯类、醚类、酰胺类, 则仍按《新药审批办法》中相应类别管理。

5. 已批准的药物, 属于光学结构改变的(如消旋体改变为光学活性体), 或由多组份提纯为较少的组份, 以提高疗效, 降低毒性, 但都不改变原治疗作用的, 列入西药第四类新药管理。

### 6. 涉及新药分类问题的二点说明

(1) 新药分类中所提“列入一国药典”, 一般指技术先进国家的现行药典, 包括国外政府卫生行政当局批准并公开发行的其他法定药品标准。

(2) 在新药申报过程中, 如果原来所报的新药类别有变化(如原仿制的二类新药因列入一国药典而改为四类新药等), 可以仍按原报类别进行研究和审批, 但如果研制单位提出要求, 亦可相应改变类别。

### 二、新药的临床研究问题

1. 西药第三类新药可不进行I期临床试验。

2. 西药第四类中改变剂型但不改变给药途径的新药, 除按第四类新药(西药)的要求报送资料外, 如其原料药或原制剂属地方标准的品种, 应进行临床验证; 如属国家标准, 可仅进行人体生物利用度的研究, 免做临床验证。

3. 避孕药的临床验证病例数一般不应少于300例(对照组另设)。其他计划生育药品的临床研究病例数与一般药品相同。

4. 新药的临床试验批准后, 临床研究的技术负责单位应在30天内制订出详细的临床研究计划, 并报卫生部药政局, 同时抄送卫生部药品审评委员会办公室和临床申请单位所在的省、自治区、直辖市卫生厅(局)。如在40天内卫生部药政局未对此方案提出意见, 临床研究单位即可开始临床研究。

5. 新药临床研究经费，由承担新药临床研究的单位根据所需成本及劳务费进行核算后，由新药研制单位按照《新药审批办法》第九条的规定提供。该项经费须专项用于新药的临床研究。为合理使用，按以下比例分配：50%作为科室开展新药临床研究工作经费，30%医院提成，20%用于参加该项研究工作人员的劳务补贴。

### 三、新药申报资料的问题

1. 从天然药物及其他动、植、矿物中提取的有效部位及其制剂，按西药第二类新药申报时，对用来提取有效部位的动、植、矿物，必须提供其名称和科、属、种的学名、产地及用来提取的部位，该类新药如确无法进行药代动力学研究的，可以免报该项资料，但应说明理由。

2. 中西药复方制剂按中药第三类新药申报时，须报送中、西药组份药效和毒性影响的试验资料。

3. 西药第三类复方制剂，其处方中各单味药应为已经批准的药物，如有新药，则应按相应类别连同复方制剂一并报批，如该新药单独在临床上使用，则应按相应的类别另行申报。西药复方制剂凡国外已批准生产的，可参照西药第四类新药的要求报送资料(含麻醉药品者除外)，其中复方氨基酸、复方维生素、复方电解质等如系参照国外处方试制的，亦可参照第四类新药的要求报送资料。

4. 对于改变剂型或改变给药途径的新药，以及复方制剂中的单味药，如其原料药或原制剂系地方标准，则须提供该原料药或原制剂的全部研究资料，作为审批新制剂的参考。

5. 对于仿制国外的药品，必须在申报资料项目1中说明该品的专利名称和国际非专利名称。

6. 《新药审批办法》新药(西药)申报资料目中的第21项，溶出度的试验资料及文献资料在申请临床研究时报送，生物利用度的试验资料及文献资料在申请生产时报送。

### 四、新药的质量标准问题

1. 经卫生部批准的各类新药，同一品种原则上只能制定一个部标准，并有两年的试行期。在标准试行期间，生产厂要进一步完善质量标准。第一、二类新药标准的试行期满(试产期满)，按《新药审批办法》的规定申报；第三、四类新药标准的试行期满，研制单位应申请转为正式标准，经省级药品检验所审查后报卫生部药政局，抄送药典委员会，符合要求的，转为或修订为正式部标准。

2. 两个或两个以上研制单位先后申报同一新药，则后申报的药品标准必须达到已申报的药品标准的水平，方可批准生产。若后申报的药品标准比已申报的药品标准先进，则按先进的药品标准修订原制定的标准。

3. 两个或两个以上研制单位在同一时期内申报同一新药，则对不同的药品标准进行统一，原则如下：

(1) 方法相同，指标不同的，按高指标制订。

(2) 由于生产工艺及条件的不同而造成杂质检查项目有不同的，可以并列。

### 五、进口原料药生产制剂问题

经卫生部批准进口的原料药在国内首次生产制剂或改变剂型，由省、自治区、直辖市卫生厅(局)按照新药第四类的要求初审后报卫生部。批准生产者，由卫生部发给批准文号，但不发给“新药证书”。该类新药的保护期同第四类新药，如国内研制同一原料药及其制剂，则

仍应按所属新药类别进行申报。

#### 六、中外合资企业申报新药问题

1. 中外合资企业(包括合资车间和合资项目)申报新药,按《新药审批办法》办理。但其临床前研究资料可用合资一方在国外研究所取得的资料。

2. 临床研究及技术审核检验用的样品,原则上应是在国内试制的样品。如果要由合资一方在国外生产的样品在国内进行临床研究,则必须保证以后生产的产品与所提供的样品在生产条件、质量保证、药品标准等方面完全相同,并须经卫生行政部门对提供临床研究样品的国外药厂的厂房、设备、工艺、处方、标准、检测条件、仓储等进行考查,认可后方准进行。

3. 如应用合资一方在国外生产的样品在国内进行临床研究,则该新药申请生产被批准后,一律试生产二年。在试生产期间,须与国外生产的样品进行临床对照验证,主要病种的病例数不应少于50例(对照组另设)。在申请正式生产时,应报送临床验证的总结报告。

4. 合资企业申报新的制剂,需同时报送原料药的质量标准及按此标准检验的数据,并有合资企业所在地省级药品检验所检验合格的报告。

5. 对合资企业生产的新药进行检验时所需的试剂等如国内无供应时,由合资的国外一方提供。

#### 七、新的药用辅料审批问题

1. 新辅料是指生产药品和调配处方时除主药以外,在我国首次生产并应用的赋形剂和附加剂等。根据《药品管理法》第七条关于生产药品所需的辅料必须符合药用要求的规定,对新辅料均须进行审批。

2. 新辅料的申报和审批程序按照《新药审批办法》办理。新辅料的分类及必须报送的资料如下:

第一类:我国创制的或国外仅有文献报道的药用辅料,以及已有的化学物质首次作为辅料应用于制剂的。该类辅料报送“新辅料申报资料项目”(附件一)的全部资料。

第二类:国外已批准生产并应用于制剂的药用辅料,以及已有的食品添加剂首次作为辅料应用于制剂的。该类辅料报送“新辅料申报资料项目”中的1—7、12—15项资料,并尽可能提供8—11项的文献资料。

3. 申报新辅料时,应同时报送加有该辅料的制剂资料。如该制剂属新药,按《新药审批办法》及本补充规定相应类别申请,新辅料和新制剂应分别填写申请表;如该制剂系已批准生产的药品,当加入新辅料后,可参照第四类新药的要求进行审批,并列为部标准。其中凡影响到剂量、生物利用度或安全性的,须进行临床验证。

4. 新辅料经卫生部批准后,发给证书及批准文号。新辅料的保护及技术转让参照卫生部《关于新药保护及技术转让的规定》执行。其保护期为:第一类辅料四年,第二类辅料三年。新辅料质量标准的试行期与药品相同。在申请新辅料时同时报送的制剂,如系已批准的药品,当加入新辅料后,由卫生部审批并发给批准文号,但不发给“新药证书”,该制剂的保护期为二年。

5. 第一类新辅料按照第三类新药的收费标准收取审批费和技术审核检验费,第二类新辅料按照第四类新药的收费标准收取审批费和技术审核检验费。

6. 新辅料经卫生部批准后,已生产的制剂如加入该辅料,属国家标准的,由卫生部审

批；属地方标准的，由省、自治区、直辖市卫生厅(局)审批。

#### 八、再次申请“新药证书”副本问题

新药研制单位需再次申请“新药证书”副本，应同时报送该药质量考核、临床疗效与不良反应以及市场需求情况等有关资料，经省、自治区、直辖市卫生厅(局)审查后，转报卫生部审核。对第三、四类新药，研制单位原则上在正式批准生产一年后，方可再次申请“新药证书”副本。

#### 九、新药申报资料规范化及补报资料问题

研制单位申报新药或新辅料，必须按附件二所列格式及注意事项填写申请表并整理资料，新药或新辅料的申请表由省、自治区、直辖市卫生厅(局)统一印制。凡向卫生部申报的新药，经审查提出补充或修改资料的意见后，申请单位应在半年内一次补齐，逾期未报者，按退审处理。研制单位如需再申请该新药，须重新办理新药申报手续。

#### 十、报送新药研制计划问题

为做好新药申报和审查的协调工作，新药研制单位必须在每年的十月底前向所在省、自治区、直辖市卫生厅(局)报送下一年内预计将要申请临床研究或生产的新药及新辅料的计划，由省、自治区、直辖市卫生厅(局)汇总整理后，按附件三所列统一格式报卫生部药政局，抄送卫生部药品审评委员会办公室和药典委员会。

#### 十一、新药的批准文号问题

经卫生部批准生产的新药，其批准文号格式如下：

试生产的新药：(年号)卫药试字 号

正式生产的新药：(年号)卫药准字 号

其中编号前注“X”者为西药，注“Z”者为中药，注“S”及生产企业所在地简称的为生物制品，注“J”者为进口原料药生产的制剂，注“F”者为辅料。

附件一：新辅料申报资料项目

附件二：新药申请表及申报资料注意事项

附件三：新药研制计划报表

## 附件一

### 新辅料申报资料项目

1. 辅料名称(包括正式品名、化学名、拉丁名、外文名、汉语拼音等)以及命名的依据,国内外有关该辅料在制剂中应用情况的综述。
2. 确证其化学结构或组份的试验数据、图谱、对图谱的解析及有关文献资料。
3. 制备的工艺路线、反应条件、精制方法,以及所用化学原料的规格标准,动、植、矿物原料的来源、学名。凡制备工艺与主要参考文献不同者,应提出修改的依据。
4. 理化常数、纯度检验、含量测定等质量研究工作的试验资料及文献资料。
5. 证明该辅料作用的试验资料及文献资料。
6. 一般药理研究和生物活性的试验资料及文献资料,包括对神经系统、心血管系统、呼吸系统的影响及刺激性试验。
7. 动物急性毒性试验资料及文献资料。
8. 动物长期毒性试验资料及文献资料。
9. 致突变试验资料及文献资料。
10. 生殖毒性试验资料及文献资料。
11. 致癌试验资料及文献资料(是否进行该项研究参见《新药审批办法》中有关申报资料项目的说明)。
12. 稳定性试验资料及文献资料,并须考查在制剂中的稳定性。
13. 供生产制剂用的辅料质量标准草案及起草说明。
14. 连续生产的三批样品及检验报告书(每批样品数量至少应为全检需要量的三倍)。
15. 产品使用说明书,包括辅料名称、化学结构式或分子式、用途、注意事项、包装(规格、含量)等,有效期的,须注明有效期,并应明显标注“药用辅料”的字样。

附件二

## 新药申请表及申报资料注意事项

编号：( )药申临字第

号

## 新药临床研究申请表

新药名称：

类别：西药第 类

中药第 类

式 样

中华人民共和国卫生部药政管理局制



## 研 制 单 位 填 报 项 目

新药名称	中文名		
	拉丁名		
	化学名		
	外文名或 国外商品名		
原料/制剂剂型		规 格	
化学结构 或 处 方	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;"> <p style="font-size: 2em; margin: 0;">式 样</p> </div>		
制备工艺			
主要药效学 研究项目 及结论			

## 研制单位填报项目

一般药理 研究项目 及结论			
毒 理 研究项目 及结论			
动物药代 动力学研究 项目及结论	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;"> <p style="font-size: 2em; margin: 0;">式 样</p> </div>		
临床研究 推荐的适应症、 用法及用量			
申请单位	(盖章)		
申请单位地址		电 话	
研制负责人	(签名)	日 期	

## 卫生厅(局)初审意见

药 学 审 查 附省、自治区、直辖市药检所 技术审核及检验报告书			
医 学 审 查	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;">                     式 样                 </div>		
意 见 和 结 论			
经 办 人	(签名)	初 审 单 位	(盖章)
负 责 人 药政处(局)	(签名)	日 期	

编 号：( ) 辅申产字第 号  
原申请临床编号：( ) 辅申临字第 号

# 新 药 证 书 申 请 表

新药名称：

类 别：西药第 类  
          中药第 类

式 样

中华人民共和国卫生部药政管理局制

## 研 制 单 位 填 报 项 目

新药名称	中文名		
	拉丁名		
	化学名		
	外文名或 国外商品名		
原料/制剂剂型		规格	
化学结构 或 处 方	式 样		
适应症		用 法 与 用 量	
毒 理 研究项目 及 结 论 (长期毒性及 致 癌 试 验)			
临 床 药代动力学 研究项目 及 结 论			

## 研制单位填报项目

临床研究 结 论			
不良反应及 注意事项		式 样	
稳定性试验 研究项目及 结 论			
申请新药证书 单 位		(盖章)	
地 址		电 话	
申请生产单位		(盖章)	
地 址		电 话	
研 制 负责人	证书	(签名)	日 期
	生产	(签名)	

## 卫生厅(局)初审意见

药 学 审 查  附省、自治区、直辖市药检所 技术审核及检验报告书			
医 学 审 查	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;">                     式 样                 </div>		
意 见 和 结 论			
经 办 人	(签名)	初审单位	(盖章)
药政处(局) 负 责 人	(签名)		
卫生厅(局) 负 责 人	(签名)	日 期	

编号：( ) 辅申临字第 号

# 新辅料临床研究申请表

辅料名称：

类别：第 类

式 样

中华人民共和国卫生部药政管理局制



## 研 制 单 位 填 报 项 目

新辅料名称	中 文 名
	拉 丁 名
	化 学 名
	外 文 名 或 国 外 商 品 名
化 学 结 构	
制 备 工 艺	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;">             式 样         </div>
理 化 性 质	
证明该辅料 作用的试验 项目及结论	

## 研制单位填报项目

一般药理 生物活性 研究项目及 结论			
毒理研究 项目及结论	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;">                     式 样                 </div>		
用 途			
申请单位	(盖章)		
申请单位地址		电 话	
研制负责人	(签名)	日 期	

## 卫生厅(局) 初审意见

药 学 审 查  技术审核及检验报告书 附省、自治区、直辖市药检所			
医 学 审 查	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;">                     式 样                 </div>		
意 见 和 结 论			
经 办 人	(签名)	初审单位	(盖章)
药政处(局) 负 责 人	(签名)	日 期	

编 号：( ) 辅申产字第 号  
原申请临床编号：( ) 辅申临字第 号

# 新 辅 料 证 书 申 请 表

辅料名称：  
类 别：第 类

式 样

中华人民共和国卫生部药政管理局制

## 研 制 单 位 填 报 项 目

新辅料名称	中文名		
	拉丁名		
	化学名		
	外文名或 国外商品名		
化学结构	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;"> <p style="font-size: 2em; margin: 0;">式 样</p> </div>		
作 用 及 用 途		用 量	
毒 理 研究项目 及结论 (长期毒性及 致癌试验)			

## 研制单位填报项目

稳定性试验  研究项目及  结 论			
临床使用    情况及结论	<div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 30px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <span style="font-size: 24px; font-weight: bold;">式 样</span> </div>		
申请新药证书 (辅料)单 位	(盖章)		
地 址		电 话	
申请生产单位	(盖章)		
地 址		电 话	
研 制 负责人	证 书	(签名)	日 期
	生 产	(签名)	

## 卫生厅(局)初审意见

药 学 审 查  附省、自治区、直辖市药检所 技术审核及检验报告书			
医 学 审 查	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 0 auto;">                     式 样                 </div>		
意 见  和  结 论			
经 办 人	(签名)	初 审 单 位	(盖章)
药政处(局) 负 责 人	(签名)		
卫生厅(局) 负 责 人	(签名)	日 期	

## 新药(辅料)申报资料注意事项

一、新药申请临床研究或生产,原料药和制剂应分别填写申请表,并分别附上申报资料。制剂的申报资料如有与原料药相同者,可不再另附,但须注明。

二、新药(辅料)申请表中“申请单位”一栏应填写清楚,并加盖公章;研制负责单位应署名在前。

三、申报资料应有目录表。每一资料前均分别置一封面,并编上页码,资料编号写在封面右上角,标题写在封面中央,在封面下部写明研究单位(格式附后)。

四、申报资料的编号按《新药审批办法》中所规定的项目编成资料1、资料2……等,如遇有不需报送的资料时,也应列出该项资料的封面,但说明不需报送;应报而未报送的资料,必须详细说明理由。

五、为了便于补报、更正或重写申报资料的内容,申报的技术资料不必装订成册。

六、影印的文献资料或参考文献的字迹要清楚,可分别附在相应的技术资料之后,或集中一本附上,统一编文献号,并在申报资料的引用处用“〔 〕”注明文献号。参考文献的格式等应按规定书写,内部资料或待发表的资料,不能只在参考文献项下列出文章的标题,应将原文附上。

七、各项申报资料的用纸大小应一致,一般用16K纸(图谱等除外),纸的左边留出3厘米宽,以便装订存档。

八、各项申报资料必须清楚、整洁、字迹工整,对于数字、符号、计量单位、图表等,应予特别注意。资料中数字的用法应按《关于出版物上数字用法的试行规定》书写,计量单位一律使用法定计量单位。

九、凡报卫生部审批的新药,应将资料送卫生部药政局一份,抄送部药品审评委员会办公室三份。经初步审核认为可正式收审所需的资料份数,再由药品审评委员会办公室通知卫生厅(局)。正式收审的资料必须是打印件。凡在审核过程中补报的资料,均须同时报部药政局。

十、新药(辅料)申请表由卫生厅(局)按《新药审批办法》附件中的要求填写、编号,并将正本报我部。



资料编号 1

新药名称，选题目的与依据，国内外有关该品研究现状  
或生产、使用情况的综述

研究单位：

附件三

新药研制计划报表  
 省(自治区、直辖市) 年申请新药  
 临床生产计划

编号	名称	化学结构/ 复方制剂处方	品种 (原料/制剂剂型)	用途	申请单位	进度	备注
	中文名 英文名 化学名						
			式样				

1. 编号以 I、II、III、IV、V 表示新药类别, 后接该类别药的序号, 如 I 类新药按顺序编号为 I-01, I-02.....。
2. 进度指拟进行临床或生产的时间(年月)。

# 卫 生 部

## 关于下达《新生物制品审批办法》的通知

(85)卫药字第52号

根据《中华人民共和国药品管理法》第二十一条、第二十二条的规定，我部制订了《新生物制品审批办法》，现予下达，一九八五年七月一日后申报审批的新生物制品按本办法执行。(79)卫防字第86号《生物制品新制品管理办法》同时作废。

附件：新生物制品审批办法

一九八五年九月二十五日

# 新生物制品审批办法

(一九八五年七月一日起施行)

中华人民共和国卫生部制定发布

## 目 录

新生物制品审批办法.....	(91)
附件一：新生物制品人体观察申请表.....	(94)
附件二：新生物制品生产申请表.....	(100)
附件三：新生物制品申报资料项目.....	(106)
附件四：新生物制品人体观察的技术要求.....	(108)

# 新生物制品审批办法

## 第一章 总 则

第一条 根据《中华人民共和国药品管理法》第二十一条、第二十二条规定，特制订本办法。

第二条 新生物制品系指我国未生产过的制品和未经批准生产的制品。已批准生产的制品，凡有重大的生产工艺改革或改换用于制备活疫苗、活菌苗的毒种或菌种亦属本办法管理范围。

第三条 凡在国内进行新生物制品研究、生产、检定、经营、使用、监督管理的单位和个人都必须遵守本办法。

## 第二章 新生物制品的分类和命名

第四条 新生物制品按生物制品管理要求分以下几类：

第一类：减毒的活菌苗、活疫苗。

第二类：死菌苗、死疫苗、类毒素、抗毒素、抗血清、特异性免疫球蛋白、噬菌体及用于人体内的诊断用品。

第三类：人血液制品及由人和动物血液或组织等加工制成的免疫制品。

第四类：体外试验用的属于血清学和免疫学的诊断用品。

第五条 新生物制品应按生物制品统一名称规程有关规定命名。

## 第三章 新生物制品的研究

第六条 新生物制品研究的内容，包括选种、生产方法和工艺路线、质量标准、人体观察或临床试验。应对菌毒种的抗原性、免疫原性、毒性、基因的稳定性、生产工艺和生产条件(小量及中间试制)，制品的安全性、有效性、稳定性、保存条件以及有关生物学、理化学、免疫学、检定方法和质量标准进行研究，按第四章的要求从小量到大量进行人体观察或临床试验，提出制造及检定规程和使用说明书草案。

第七条 研制一、二、三类制品，应将其研究计划报卫生部，并抄送所在省、自治区、直辖市卫生厅(局)及卫生部药品生物制品检定所。

## 第四章 新生物制品的人体观察

第八条 研制单位申报人体观察前，必须完成该新制品的中间试制，用于人体观察的制

品必须是中间试制的产品。

第九条 一、二类新制品进行人体观察，必须向卫生部提出书面申请(见附件一)，抄送省、自治区、直辖市卫生厅(局)，并按附件三的规定将有关资料及样品送至卫生部药品审评委员会办公室和药品生物制品检定所审核及检定。根据审核、检定结果，经卫生部批准后，试制单位应与商定的防疫或临床机构，按附件四的要求协作进行。未经批准不得进行人体观察。

第十条 一、二类新制品在完成第一、二阶段人体观察并取得可靠结果后，根据制品不同情况，可进行第三阶段人体观察。试制单位应会同承担人体观察的部门将第一、二阶段人体观察结果报卫生部及有关省、自治区、直辖市卫生厅(局)，并抄送卫生部药品生物制品检定所备案。

第十一条 凡研制一、二类制品，在菌、毒种选种阶段即需进行人体观察，或于小量试制后中间试制前需进行人体观察者，必须向卫生部提出特殊申请，由卫生部药品审评委员会生物制品分委员会审评，认为确属必要，经卫生部批准后方得进行。观察人数及要求根据具体情况确定。

第十二条 第三类新制品的临床试验按《新药审批办法》第四章有关规定进行，均由所在省、自治区、直辖市卫生厅(局)初审后转报卫生部审核批准。

## 第五章 新生物制品的生产

第十三条 一、二类新制品投产前，研制单位必须向卫生部提出申请(见附件二)，报送有关资料(见附件三)，由卫生部药品审评委员会生物制品分委员会审评，提出结论性意见报卫生部审批。批准后发给《新生物制品证书》。

第十四条 一、二类新生物制品批准后就一律为试生产，试产期为一至三年，批准文号为“卫制试字××号”。

第十五条 凡不具备生产条件的研究单位，在新制品人体观察结束后可按第十三条规定申请《新生物制品证书》，并可凭此证书转让技术。接受技术转让的生产单位可凭此证书向卫生部申请生产，经卫生部审核后按第十四条办理。

第十六条 一、二类新制品在试产期内，生产单位要会同研究及使用部门继续考核制品的质量、效果、反应、稳定性、免疫持久性等。卫生部药品生物制品检定所要抽样检查，发现问题要及时报告。如有严重反应或效果不确者，卫生部可停止其生产和使用。

第十七条 新制品试产期满，生产单位要按照第十六条的要求，总结有关方面的材料，向卫生部提出转为正式生产的报告，经卫生部审查，批准后发给生产批准文号。批准文号为“卫制准字××号。”

第十八条 第三类新生物制品的审批和生产均按《新药审批办法》第五章的规定办理。

第十九条 第四类新生物制品生产前，研制单位应向卫生部提出申请，报送有关材料(见附件三)，经卫生部审查批准后发给《新生物制品证书》及生产批准文号。

第二十条 取得第四类《新生物制品证书》的单位，可凭此证书转让技术。接受技术转让的生产单位可凭此证书向卫生部申请生产并提供样品，经卫生部审核发给生产批准文号。

## 第六章 附 则

第二十一条 凡新生物制品的研究、生产、使用、检验、审批等单位或个人违反本办法有关规定，弄虚作假，出具伪证者，按《中华人民共和国药品管理法》及有关法律的规定处理。

第二十二条 本办法涉及的申请单位申报的各种技术资料及药品审评委员会审评情况，受理单位及个人有责任予以保密。

第二十三条 研制单位在申请新生物制品人体观察或生产时，应按规定交纳样品检定费及新生物制品审批费。

第二十四条 本办法中有关技术方面的规定和要求由卫生部制订。

第二十五条 中国人民解放军所属研究、生产单位研制特需新生物制品的管理办法，由国家军事主管部门制订，但供应民用的制品仍按本办法办理。

第二十六条 本办法修改及解释权属中华人民共和国卫生部。



附件一

编号( ) 制申体字第 号

## 新生物制品人体观察申请表

类别： 类

中华人民共和国卫生部制

## 研制单位填报项目

新制品名称  (附英文名称)		剂 型	
		规 格	
组成成份、  含量或配方			
制 备 工 艺			
用法与用量			
实验室效力指标			

研究项目及结论 免疫或治疗效果			
项目及结论 安全及毒性研究			
项目及结论 实验动物模型研究			
研制负责人	(签名)	申请单位	(盖章)
单位地址		申请日期	

实 验 室 检 定 审 查  
(附卫生部药品生物制品检定所检验报告)

检 验 人	(签名)	检 验 单 位	(盖章)
负 责 人	(签名)	日 期	

# 卫生部审批意见

药品审评委员会生物制品 分委员会意见			
负责人	(签名)	日期	
结论 意见			
经办人	(签名)	审批单位	(盖章)
负责人	(签名)	日期	

## 编 号 说 明

本表封面编号由卫生部填写，括弧内为年号，括弧后依次为卫生部、申报单位的简称和顺序号。例如：上海生物制品研究所一九八五年向卫生部报送第一份新生物制品人体观察申请表，其编号为：(85)卫沪制申体字第1号。

附件二

编号：( )

制申产字第 号

原申请人体观察编号：( )

制申体字第 号

## 新生物制品生产申请表

类 别： 类

中华人民共和国卫生部制

## 研制单位填报项目

新制品名称 (附英文名称)			剂 型	
			规 格	
组成成份、 含量或配方				
制 备 工 艺				
作 用 与 用 途			用 法 与 剂 量	
实验室效力、安全及 毒性研究项目及结论				



实验动物模型 研究项目及结论			
人体观察研究 项目及结论			
不良反应及 注意事项			
稳定性实验项目 及结论			
研制负责人	(签字)	申请单位	(盖章)
单位地址	申请日期		

实 验 室 检 定 审 查  
(附卫生部药品生物制品检定所检验报告)

检 验 人	(签名)	检 验 单 位	(盖章)
负 责 人		日 期	

## 卫生部审批意见

药品审评委员会生物制品 分委员会意见			
负责人	(签名)	日期	
结论意见			
经办人	(签名)	审批单位	(盖章)
负责人	(签名)	日期	

## 编 号 说 明

1. 本表封面编号由卫生部填写，括弧内为年号，括弧后依次为卫生部、申报单位的简称和顺序号。例如：上海生物制品研究所一九八五年向卫生部报送第一份新生物制品生产申请表，其编号为：(85)卫沪制申产字第1号。

2. “原申请人体观察编号”指该制品在申请进行人体观察时在新生物制品人体观察申请表上的编号。

## 附件三

### 新生物制品申报资料项目

1. 新制品名称(应按《生物制品统一名称规程》命名)。选题的目的和依据,国内外有关这方面的研究现状或生产使用情况的综述。
2. 新制品的生产工艺路线、所用的菌毒种、培养基质、精制方法、原材料的来源和规格要求、实验室的各项检定等有关资料、数据和结果。
3. 连续中间试制的样品三批及其制检记录。
4. 新制品的稳定性试验及其有效期的有关数据和资料。
5. 拟进行人体观察的各阶段实施方案。
6. 人体观察负责单位整理的人体观察总结资料。
7. 新制品制造及检定规程草案、使用说明书草案,并提供标准品(对照品)或其原料。
8. 新制品科研鉴定会的评议意见。

## 新生物制品申报资料项目

报 送 资 料	项 目 编 号	新 制 品 类 别			
		第一类	第二类	第三类	第四类
申 请 进 行 人 体 观 察	1	+	+	按 新 药 审 批 管 理 办 法 进 行	
	2	+	+		
	3	+	+		
	5	+	+		
	4	+	+		1 +
申 请 投 产	6	+	+		2 +
	7	+	+		3 +
	8	+	+		4 +
				7 +	
				8 ±	

## 附件四

### 新制品人体观察的技术要求

新制品的人体观察，视研制阶段和制品的性质，可选疫区、非疫区或临床适宜人群或病人作为观察对象。

1. 范围 包括《新生物制品审批管理办法》中的第一类和第二类制品。

2. 内容

(1) 评价新制品对人体的安全性。

(2) 评价新制品用于人体的效果(包括免疫持久性)。

3. 人体观察共分三个阶段进行。

(1) 第一阶段

重点观察人体对新制品的耐受程度。须由有经验的研制人员和有经验的临床或防疫医师，根据动物试验结果作出周密的设计，根据制品性质选择健康易感人群观察，选择对象按自愿原则参加，总人数不得超过二十人。剂量必须十分谨慎，确保安全。

试验过程中，必须自始至终对受试者进行观察，备有应急药物，凡出现不良反应，立即救治。试验结束，应及时总结，提出下一阶段试验的意见。

(2) 第二阶段

在第一阶段的基础上，除进一步观察制品的反应外，同时进行血清学效果观察，必要时设对照组。本阶段观察应在保证安全的基础上逐步扩大，观察总人数不得超过一千人。

对照组的人数和情况应与试验组基本相近，用双盲法和随机抽样进行分组和接种。设立对照组的办法有二：用已知有效制品作对照或安慰剂对照，但所用安慰剂不能对人造成损害。在疫情严重地区的人或垂危病人不得作为对照。

第二阶段试验结束，用数理统计整理分析资料，写出正式书面报告。对制品的安全性与效果作出初步评价。

(3) 第三阶段

为进一步评价制品的安全与效果(包括保护率)，观察人数可扩大至一千人以上进行人群观察。为使试验结果明确可靠，试验设计应考虑到1)观察地区的选择，2)试验组与对照组的一致性，3)临床诊断标准，4)血清学检测方法。

试验观察应有统一的表格，建立各案病例详细记录，所得资料应用数理统计整理，写出书面报告，对制品作出评价。

对发病率较低的疾病，无法于研制阶段取得第三阶段人体观察结果者，可于第二阶段观察和中间试制结束后按本办法申请，经卫生部药品审评委员会生物制品分委员会审评同意后，可在试生产阶段进行第三阶段人体观察。

# 新生物制品审批办法补充规定

(一九八八年一月起施行)

中华人民共和国卫生部制定发布



# 新生物制品审批办法补充规定

根据《药品管理法》和《新生物制品审批办法》实施的经验，现作如下补充规定：

第一条 新生物制品与新药品难以区分者按以下办法处理。原则上按其用途，用作免疫预防者属生物制品；用作临床治疗者属药品；但该产品的生产工艺，质量控制标准及其检测方法接近生物制品者，虽属治疗用品仍按新生物制品审批程序申报，申报时需参考《新药审批办法》中有关技术要求。

在申请临床研究时所报资料除符合《新生物制品审批办法》要求外，尚需根据不同制品增加必要的新药申请临床研究的资料，并需在卫生部指定的临床基地或卫生部认可的单位进行临床研究，完成临床研究后需同时请西药分委员会的有关临床专家审评。

第二条 关于基因工程产品：

在未成立基因工程专门委员会之前，属于预防用疫苗、菌苗类基因工程制品，归生物制品分委员会审评；属于临床治疗用的激素、抗生素等类基因工程药品归西药审评分委员会审评。根据审评技术需要邀请有关专家参予审评，划分不明确的制品可参考补充规定第一条。

第三条 同一生物制品，不同单位申请审评或生产时，按以下不同情况办理：

1. 同一制品在批准前，由几个单位几乎同时进行研究，虽然其工艺、质量标准大体相同，只要是各自独立研究的成果，均允许申报；

2. 国内已批准的新制品，如有其他单位要求申报，应在生产工艺上有重大改进，并且其质量指标需明显地优于已批准的制品，否则不予受理；

3. 如某生产单位采用国内已批准的新制品的生产工艺，首先需经卫生部同意，可通过技术转让办法获得该制品的新生物制品证书，然后按《新生物制品审批办法》第五章第十五条、二十条办理。

4. 如某生产单位拟生产《药品管理法》执行前批准的制品或已过保护期的新制品，经卫生部同意后，向中国药品生物制品检定所(以下简称检定所)报送有关资料及连续生产的三批样品，经检定所复检和技术审核后，报部发给生产批准文号，抄送药审办。

第四条、对《新生物制品审批办法》中有些规定不明确部分，作如下解释：

1. 《新生物制品审批办法》第二条“已批准生产的制品，凡有重大的生产工艺改革亦属本办法管理范围”。关于“重大的生产工艺改革”的涵义，因其情况多样，难以明确具体规定。凡属于此类情况者，由生产单位向检定所报送生产工艺改革和制品检定等有关资料，由检定所审核提出是否需按新制品审批。

2. 《新生物制品审批办法》第五章第十五、二十条规定“接受技术转让单位可凭此证书向卫生部申请生产”。现规定接受转让的生产单位在申请生产文号时应向卫生部药审办提供以下资料：

(1) 具备《药品管理法》第二章所规定的条件；

(2) 新生物制品证书付本及技术转让的合同书；

(3)接受技术转让后扩大试生产的技术总结及连续生产的三批中间试制产品制检记录和样品,经检定所检定或认可。

3.《新生物制品审批办法》第四章第十一条规定“凡研制一、二类制品,在菌毒种选种阶段即需进行人体观察或于小量试制后中间试制前需进行人体观察者,必须向卫生部提出特殊申请……”,对此“特殊申请”须提供以下资料。

(1)进行人体观察的特殊申请报告(包括研究的进展,申请目的,进行人体观察依据,国内外情况);

(2)新生物制品的菌毒种或小试制品的抗原性、免疫原性、毒性、安全性、有效性、初步制备方法和初步稳定性等实验室资料及动物实验研究数据;

(3)准备进行人体观察的该制品全部原始制造及检定记录;

(4)拟进行人体观察的实施方案;

(5)填写新生物制品人体观察申请表。一般情况下特殊申请可不必附检定所检定报告。但凡申报单位有专门质量检定机构者必须有其检定部门的检定审查意见,否则不予受理;其他无专门检定部门的单位,需由检定所酌情做部分检定或审核认可。

4.《新生物制品审批办法》规定人体观察或申请生产的申请表中均需填写实验室检定审查并附检定所检验报告。申请表中实验室检定审查一栏,凡申报单位有专门质量检定机构者,由该检定部门负责对新制品进行全面检定后填写,签署意见,加盖检定专用章并附检定所检定报告;凡申报单位无专门质量检定机构者,可直接送检定所检定,或由检定所委托有关单位检定,“实验室检定审查”一栏由检定所负责填写并盖章。送检样品数量至少应为全检量的三倍。

5.申报第四类新生物制品生产者,需填写《体外诊断用品生产申请表》,申请时除按《新生物制品审批办法》的附件三申报资料要求外,其中资料二应包括诊断用品的生产工艺,质量控制标准(灵敏度、特异性、假阳性、假阴性、阳性预示值等,详见申请表及评价诊断试剂试验的标准)与国内外同类产品比较,及其临床或现场考核数据,并提供一定数量的制品,由检定所或检定所指定单位进行复核。

新生物制品分委员会一般仅对肝炎、出血热、艾滋病等重要传染病以及妊娠免疫诊断、肿瘤、血型和新发现的重要病原体的诊断用品进行审评。

除上述提到的诊断用品以外的一般体外免疫诊断用品按同样要求将资料报卫生部药审办,经审核并由检定所检定连续生产的三批中间试制产品,认为该制品符合规程要求,可不经生物制品分委员会讨论,由药审办直接报部,经卫生部审批后发给新生物制品证书或生产批准文号。

第五条、国外生产的生物制品(包括国际组织或其他国家无偿赠送),拟在我国进行人体观察或推广使用时,按相应规定直接报卫生部审批。中外合作研究的新制品在国内者仍按我国新生物制品程序报批。

第六条、新生物制品审评过程中保密问题:

《新生物制品审批办法》第六章附则第22条对保密问题已作了规定,为此,凡申报新制品时不得向卫生部和药审办保密。为确保审评过程中申报单位的研究成果不致泄露,可将必须保密的内容(仅限于生产工艺中的关键技术)另写成一份资料,注明“绝密”字样,仅限在一定范围内审评,并由药审办负责保存和保密。

第七条、第一、二、三类制品申报人体观察及第四类体外诊断用品申报生产时一般以书面征求意见方式进行审评，必要时再召开审评会审评。

第八条、《新生物制品审批办法》规定第三类制品按新药办理。现考虑到此类制品的生产工艺、质量检定等要求，将这类制品改为按生物制品程序申报，其中临床研究部分按本补充规定“关于第三类新生物制品临床研究的技术要求”执行。在卫生部临床基地或卫生部认可的单位进行临床研究，正式投产后仍按(82)卫防字第35号文执行。但当这类制品中其生产工艺、质量控制标准及其检测方法基本符合生化药品者，仍按《新药审批办法》申报。

第九条、凡治疗用的新生物制品(包括基因工程产品)临床研究参照本补充规定第八条执行。

编号

：( )

制申产字第 号

## 体外诊断用品生产申请表

类别：

类

中华人民共和国卫生部制

## 研 制 单 位 填 报 项 目

新制品名称  (附英文名称)		规 格	
组成成份			
制 备 工 艺			
用 途		用 法	
各 组 成 成 份  的 规 格 标 准			

成品质量 控制标准*			
临床及现场考 核项目 研究结论			
稳定性实 验项目 结论			
注意事项			
研制负责人	(签字)	申请单位	(盖章)
单位地址	申请日期		

\* 成品质量控制标准系指该产品的灵敏度，特异性，假阳性，假阴性，阳性预示值，阴性预示值，Youden指数，一致性(粗一致性，调整一致性)可靠性(重复性变异系数)。

实 验 室 检 定 审 查  
(附中国药品生物制品检定所检验报告)

检验人	(签名)	检验单位	(盖章)
负责人		日 期	

卫生部药品审评委员会生物制品分委员会  
意 见

生物制品分委会 主 任	(签名)	日 期	



# 评价诊断试剂试验的标准

评价诊断试剂试验标准应包括两方面：真实性(Validity)和可靠性(reliability)。

1. 真实性(Validity)：真实性指测量值与实际值符合的程度。(诊断试验应能提供哪些人确实有病(真阳性)和哪些人确实无病(真阴性)的指标，这是试验的真实性)。评价真实性的两个指标：灵敏度(Sensitivity)及特异度(Specificity)。(在考核一种试验标准时，通常用同一试验方法分别对一组已知有病(真阳性)和另一组已知无病(真阴性)的人进行检查，然后比较二者的结果而确定这两个指标)。

灵敏度是试验检出有病(即阳性)的人占病人总数的比例，即真阳性率。特异度指试验检出无病(即阴性)的人占无病者总数的比例，即真阴性率。

表：评价一个试验真实性的资料归纳表

试 验	有病(真阳性)	无病(真阴性)	合 计
阳 性	A	B	A + B
阴 性	C	D	C + D
总 数	A + C	B + D	A + B + C + D

用下列公式表示：

$$\text{灵敏度(真阳性率)} = \frac{A}{A + C} \times 100\%$$

$$\text{特异度(真阴性率)} = \frac{D}{B + D} \times 100\%$$

$$\text{假阳性率} = \frac{B}{B + D} \times 100\%$$

$$\text{假阴性率} = \frac{C}{A + C} \times 100\%$$

除上述指标外，还可计算下列几种指标：

1) 粗一致性(Crude agreement)

$$= \frac{A + D}{A + B + C + D} \times 100\%$$

2) 调整一致性(adjusted agreement)

$$= \frac{1}{4} \left( \frac{A}{A + B} + \frac{A}{A + C} + \frac{D}{C + D} + \frac{D}{B + D} \right) \times 100\%$$

以上两个指标均说明诊断试验阳性与阴性结果均正确的百分比，亦反映试验的真实性。

3) 约登指数(youden'S index)

$$= \frac{A}{A+C} + \frac{B}{B+D} - 1$$

约登指数是将灵敏度与特异度之和减1，指数可从0~1。约登指数愈大，其真实性亦愈大。

2. 可靠性(reliability)：可靠性是指试验在相同条件下重复试验获得相同结果的稳定程度。如试验结果为均数，可用变异系数(coefficent of Variation)表示。公式为

$$CV = \frac{S}{\bar{X}} \times 100\%.$$

S为标准差， $\bar{X}$ 为平均值

3. 预示值(Predictive value)：预示值是说明试验的诊断价值。试验阳性的预示值是指试验阳性者中患病者(真阳性)的可能性；试验阴性的预示值是指试验阴性者中为非病人(真阴性)的可能性。可用下列公式表示：

$$\text{阳性试验的预示值} = \frac{A}{A+B} \times 100\%$$

$$\text{阴性试验的预示值} = \frac{D}{C+D} \times 100\%$$

4. 试验可检出抗原或抗体的最低浓度及直线回归。

如有被检抗原或抗体的标准品，应列出诊断试验可检出抗原或抗体最低浓度，如 $\text{ng/ml}$ 或 $\text{mIU/ml}$ 等，同时对不同抗原或抗体浓度进行检测，绘制直线回归图并计算回归系数。例如用单向环状免疫扩散法测得IgG浓度与琼脂免疫板上沉淀环直径的数据见下表。

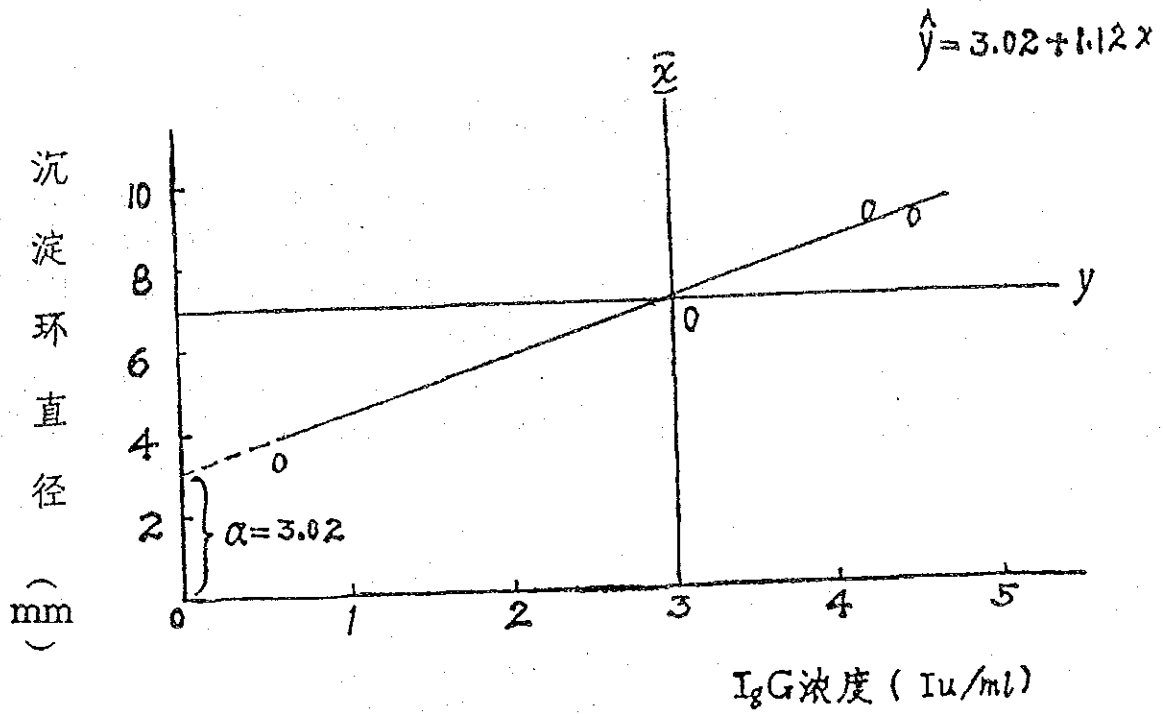
表 IgG浓度与沉淀环直径

IgG浓度 X(Iu/ml)	沉淀环直径 y(mm)
1	4.00
2	5.5
3	6.2
4	7.7
5	8.5

直线回归方程的一般表达式为

$$\hat{y} = a + bX$$

IgG浓度与沉淀环直径的散点图



具体计算方法请参考“卫生统计学”(杨树勤 主编,人民卫生出版社,1986年)第103页。

## 第三类 新生物制品临床研究的技术要求

第三类新生物制品是指人血液制品及由人和动物血液或组织等加工制成的免疫制剂。该类新制品在使用上虽然比较安全,但由于人的血液及组织,经过物理化学方法处理后,其原态可能有较大的变化;另外人血和组织本身也可能携带一些目前尚无法检测的病原,因此在制订临床研究计划及试验时应注意这方面可能带来的危险性。

新制品的临床研究包括临床试验和临床验证。我国创制或国外未批准生产,仅有文献报导的人血液制品、人和动物血液或组织加工的免疫制剂需进行临床试验;其他第三类新制品则进行临床验证。

### 临 床 试 验

新制品的临床试验分三期进行:

I期临床试验,是在人体上进行新制品研究的起始期。

II期临床试验,即对照治疗试验期及扩大的对照治疗试验期。

III期临床试验,即新制品试产后的安全性考察期。

#### 一 I期临床试验:

此期应根据需要与条件的可能逐步予以要求。

(一)目的意义:研究人对新制品的耐受程度并通过研究提出新制品安全有效的给药方案。

(二)I期临床试验的设计:必须由有经验的临床医生及研制人员根据实验室结果进行周密的试验设计和观察,并在有必要的设备条件下进行这一期试验。

(三)受试者:选择适宜的病人,以自愿为原则,男女数量最好相等,例数可在十至三十例,怀孕妇女和儿童(除非妇产科或儿科方面的特殊需要)不作为受试者。

必需自始至终对受试者的安全与健康负责,必须准备好应付意外的急救措施,对用新制品后出现的不良反应要给予有效的治疗。

(四)初试剂量的确定:确定新制品的初试剂量必须十分慎重,以保证安全为原则。应由临床和研制人员根据已进行的动物试验数据共同讨论估计出一个预测剂量,然后以该预测剂量的分数量(一般不超过预测剂量的十分之一)作为人用的起始剂量,并应事先规定耐受性试验的最大剂量,一般以临床应用该类新制品单次最大剂量为限。从起始量至最大量之间用几个剂量级别,需视新制品的安全范围大小,根据需要而定。在达到最大剂量仍无毒副作用一般即可终止试验。如在剂量递增过程中出现了某种不良反应,虽未达到规定的最大剂量,亦应终止试验。耐受性试验时,每名受试者只能接受一个剂量的试验,不得对同一受试者进行剂量递增与累积耐受性试验,以确保受试者安全。对有明显药理活性的新制品,起始剂量还应更小。

(五)给药途径:根据新制品的药理及用药目的选择给药途径。为安全起见,无论采用何种给药途径,均须准备好相应的抢救措施。

(六)药代动力学研究：应创造条件尽量采用灵敏的检测技术测定新制品的浓度，以研究单剂给药的药代动力学。药代动力学研究对于指导临床安全有效地使用制品具有特殊重要意义。

(七)结果的观察和记录：使用制品后必须仔细观察各项效应并作好详细记录，尽量采用灵敏的及性能良好稳定的实验仪器，由技术熟练的实验人员操作，以便得到可靠结果。

各项实验结果均应进行统计学处理。必须有完整详细的实验记录和写出正式书面报告。

## 二、II期临床试验

此期是新制品临床评价最重要的一期，应严格要求，可分两个阶段进行。

### 第一阶段：

(一)目的意义：在有对照组的条件下详细考察新制品的疗效、适应症和不良反应。

(二)试验设计：必须由有经验的临床医生和研制人员共同拟订周密细致的治疗试验计划。计划中应包括：病例选择标准，对照组的设置，各项检查指标，剂量与疗程以及使用方法，疗效标准和统计处理方法等。

(三)病例选择：确定病例选择的标准及试验过程中排出病例的标准，受试病例必须有明确的临床诊断和必要的化验检查及其它检查结果。一般应采用住院病人，在某些情况下也可采用门诊病人，但必须能满足试验设计中规定的各项要求，选择一个条件较好的医院进行。

(四)对照组：在本阶段临床试验中必须十分强调设对照组的重要性，取得病人的密切合作。对照组病人在数量上以及病情轻重程度上都应受试的新制品组近似。要做到随机分组。由于病人和医生的主观精神因素都可能对制品疗效的判断产生不小影响，因此，为了能有效地排除病人和医生对制品的主观偏见，尽量采用双盲法进行临床观察。这就要求对照制品的外形与受试新制品完全一样，使病人或进行具体观察疗效的医生无法区分，只是在结束试验时才揭晓进行统计学分析。对照组有两种：已知制品对照组和安慰剂对照组。已知制品采用常用的有效治疗用制品。使用安慰剂对照和双盲法试验是为了排除非制品本身的治疗效应。但采用安慰剂对照必须十分慎重，以对病人不造成损害为前提，通常只用于慢性轻症患者，急重病人不允许采用，而应选用已知有效制品为对照。

(五)剂量与疗程：新制品的剂量可根据I期临床试验结果而定，一般都是采用一种固定剂量。如需多次给药，可根据其血浆半衰期来确定给药间隔时间。治疗疗程长短视病情而定，急性疾病使用数日至一到二周，慢性疾病使用数周至数月不等。

(六)药代动力学研究：有可能时，由有经验的临床医生与研制人员密切合作进行药代动力学研究，观察体液中制品浓度与疗效及毒性关系。

(七)结果观察和记录：在制品使用期间应详细观察和记录各项指标，定期做化验检查及其它检查，采用灵敏的仪器并由技术熟练的实验人员进行操纵。此外，还应密切注意是否出现一些未意料到的不良反应，对此应做好抢救和记录，并不断追踪观察。

(八)疗效判断：一般分四级，痊愈，显效，有效，无效。各级的判断标准应根据不同病种具体制订。

### 第二阶段：

这是第一阶段的延续，目的是在较大范围内对新制品进行评价。要求在第一阶段基础上除增加临床试验的病例数之外，还应扩大临床试验单位使之不少于三个。对此阶段的各项要求与第一阶段基本相似，但一般不要求双盲法。

Ⅱ期临床试验所需病例数：为证明新制品的疗效所需的Ⅱ期临床试验的病例数（一般应不少于200例，其主要病种不少于100例）。应严格按照统计学要求，不得随意剔除受试病例。必须另设对照组，其病例数根据专业和统计学要求而定。特殊病种及其他特殊情况所需病例数可视情况而定。

为了获得新制品安全性的初步概念，对那些可能在临床上长期使用的新制品，在Ⅱ期临床试验中，应积累使用半年至一年的适量病例。

I～Ⅱ期临床试验的总结：临床医院将Ⅱ期临床试验的所有结果进行统计学处理和评价，并做出相应的结论，与Ⅰ期结果一起，写出正式的新制品临床试验总结。

### 三、Ⅲ期临床试验

新制品得到卫生部门批准试产之后，即应进行第Ⅲ期临床试验，目的是对该新制品进行社会性考察与评价，重点了解长期使用后出现的不良反应以及继续考察新制品的疗效。

## 临 床 验 证

目的意义：主要考察新制品疗效和毒副反应，与原用制品对照组进行对比验证。在原制品无法解决时，亦可与同疗效的制品进行对比。

验证设计：必须由有经验的临床医生拟订验证计划，计划中应包括：病例选择标准，对照组设置要求，各项检查指标，剂量与疗程以及使用方法，疗效标准和统计处理方法等。

病例选择：应选择合适的病人，有明确的临床诊断和必要的化验检查及其他检查结果。一般应采用住院病人，在某些情况下也可采用门诊病人，但必须能满足验证设计中所规定的各项要求。所需病例数一般应不少于50例（其主要病种不少于30例）或视情况而定。必须另设对照组，其病例数根据专业及统计学要求而定。

### 新制品须报送的临床研究资料

#### 一、临床试验资料应包括：

（一）Ⅰ期临床试验的全部正式实验记录及正式书面报告（包括试验例数，受试者的性别和年龄，所确定的单次剂量和使用途径，所观察到的各项药理效应包括不良反应，药代动力学的实验结果的统计学处理）。

（二）Ⅱ期临床试验的全部正式记录及正式书面报告（包括病种，病情轻重程度的分析，病例数，病人的性别和年龄，对照组的类别，采用何种标准治疗制品作对照，是否采用双盲法，使用方法和剂量，疗程，使用期间的各种效应包括不良反应，各种检查指标，药代动力学的实验结果，统计学处理，疗效的判断，新制品使用说明书等）。

（三）Ⅲ期临床试验的书面报告（包括新制品在试用期的各种不良反应的结果整理分析及疗效分析）。

#### 二、临床验证资料应包括：

全部正式记录及正式书面报告（包括验证例数，病人的性别和年龄，病种，病情轻重程度的分析，使用方法和剂量，疗程，使用期间的各种效应包括不良反应，各项检查指标，统计学处理，疗效的判断，新制品使用说明书等）。

## 临床研究中需注意的问题

(一)在对新制品进行临床研究期间，不应同时对受试者使用其它药品。但受试病人因病情严重使用其它药品者例外。

(二)在对新制品进行临床研究期间，如发现严重的毒副反应需要考虑中断试验；如出现死亡病例，应及时报告卫生部。