

化学药品申报资料撰写格式与内容
技术指导原则

——药理毒理研究资料综述撰写格式和内容
(第二稿草稿)

二〇〇五年三月

目 录

一、概述.....	2
二、撰写格式与内容.....	2
(一) 前言.....	2
(二) 药理毒理研究总结.....	3
1、药效学试验及文献资料.....	3
2、药代动力学试验及文献.....	4
3、毒理学试验及文献资料.....	4
(三) 对药理毒理研究的分析和评价.....	6
1、研究项目选择的依据.....	6
2、药物的有效性.....	6
3、药物的安全性.....	7
4、综合评价.....	9
(四) 参考资料.....	9
三、参考文献.....	9
四、起草说明.....	10
五、著者.....	

一、概述

本指导原则是“化学药品申报资料撰写格式与内容”技术指导原则中的一部分，内容为对新药注册申报资料中药理毒理研究资料综述（申报资料项目 16）撰写格式与内容的要求。

本指导原则旨在通过规范药理毒理研究资料综述的撰写，提高药理毒理申报资料的质量；引导注册申请人在药物开发过程中树立分析和评价的理念，进而提高注册效率，规范药理毒理研究。

不同注册分类的药物药理毒理研究资料综述的撰写，可根据法规要求、药物特点和注册阶段等，在本文的基础上有所侧重和取舍。

药理毒理研究资料综述的内容分为前言、药理毒理研究总结、对研究的分析和评价、参考资料四部分。

二、撰写格式与内容

（一）前言

前言主要介绍与药理毒理研究和评价相关的药物开发背景，一般应包括以下内容：

- 简述药物的结构特点、理化性质、剂型。
- 明确药物临床拟用适应症，简述与药物相关的疾病发病机制、临床症状、病程、转归等，以及现有同类药物的治疗概况。
- 阐明药物可能的作用机制。
- 简述药物本身或同类药物在国内、外的研究开发进展，以及在非临床试验和临床使用中出现的主要安全性和有效性问题。
- 明确提出立题依据。

- 简述临床试验方案中与药理毒理研究有关的内容，如用药人群、用药剂量、用药途径、用药频率和期限等。
- 说明药物的注册分类、注册阶段（申请临床试验或上市）。

（二）药理毒理研究总结

本部分是对支持注册申请的药理毒理研究和文献资料的总结。注册申请人应按药效学、药代动力学和毒理学的顺序，依次总结各项试验或文献资料的试验方案和主要结果，并同时附带相应的图表。

1、药效学试验及文献资料

注册申请人应按照先体外研究、后体内研究的顺序简要总结主要药效学、作用机制研究及文献资料。体外试验应简述试验方法、药物浓度和主要试验结果。体内试验应简述动物模型、给药方案（包括剂量、途径、频率、期限等），以及主要试验结果。必要时，应包括对照组的试验结果。

注册申请人应同时以表格的形式（见表 1），总结药效学试验及文献资料的主要结果。

表 1. 药效学试验及文献资料总结

研究项目	试验系统	剂型或溶媒	剂量/浓度	给药途径	给药期限和频率	主要研究结果
XX						
XX						
XX						

申请临床试验时，对于已有国外临床试验数据的药物，还应同时简述临床试验的有效性结果。

2、药代动力学试验及文献资料

对药代动力学试验及文献资料的总结应包括：经确证的生物样品分析方法、受试物的剂型或溶媒、试验动物的种属品系、给药方案和试验结果。

试验结果一般包括以下内容：

- 吸收速度（达峰时间和峰浓度）和程度（药时曲线下面积和生物利用度）、吸收与剂量的关系
- 组织分布、血浆蛋白结合率和分布容积
- 代谢途径、与代谢相关的酶、主要代谢产物
- 排泄的途径和程度、清除率和半衰期
- 药物相互作用

注册申请人应同时提供药物浓度-时间曲线，以表格的形式列出主要药代动力学参数，以表格或图形的形式表示药物的组织分布。

申请临床试验时，对于已有国外临床试验数据的药物，还应同时简述临床药代动力学研究结果。

3、毒理学试验及文献资料

注册申请人应按以下顺序依次对毒理学试验及文献资料进行总结：

- 一般药理学试验及文献资料
- 急性毒性试验及文献资料
- 长期毒性（必要时包括毒代动力学）试验及文献资料
- 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

- 复方制剂中多种成分毒性相互影响的试验资料及文献资料
- 致突变试验及文献资料
- 生殖毒性试验及文献资料
- 致癌试验及文献资料
- 依赖性试验及文献资料

体外试验总结应包括试验方法、药物浓度和主要试验结果。体内试验总结应包括试验动物的种属品系、给药方案，及主要试验结果。

同时,应按照前述顺序对毒理学试验或文献资料结果按表 2 格式进行总结。

表 2. 毒理学试验及文献资料总结

研究项目	试验系统	剂型或溶媒	剂量/浓度	给药途径	给药期限和频率	主要研究结果
一般药理学试验						
急性毒性试验						
·						
·						
·						

注：表中研究项目并不是完全固定的，注册申请人应根据法规要求和品种特点填写研究项目。

申请临床试验时，对于已有国外临床试验数据的药物，还应同时简述临床试验的安全性结果。

（三）对药理毒理研究的分析和评价

本部分是在总结研究内容的基础上，对研究项目选择、试验设计、试验方法和结果进行系统、客观的分析和评价。重点评价试验方法的适用性、试验设计的合理性、药理毒理研究结果间的关联性、药理毒理研究结果与药学和临床之间的关联性，进而结合立项依据权衡药物与现有临床药物相比的潜在效益/风险，判断药物能否进入临床试验或生产上市，并为其临床试验或临床应用提供信息。

本部分内容不是对研究结果的复述，而应充分体现注册申请人对药物的综合认识。

1、研究项目选择的依据

注册申请人应列举所有用以支持注册申请的药理毒理研究项目，包括试验研究项目和文献资料项目。由于药物特点、注册阶段等不同，注册申请人提交的药理毒理研究项目不一定与法规要求完全吻合。此时，注册申请人应从立项依据、药物临床适应症、临床试验方案、用药人群等方面提供依据，说明申报资料中研究项目选择的合理性。

2、药物的有效性

2.1 对试验设计和方法的评价

注册申请人应对各项试验方法（试验模型、主要检测和分析方法等）的可靠性和针对性进行评价，阐明是否存在影响试验结果的因素。同时结合药物特点和立项依据等评价试验设计的合理性。

2.2 对结果的分析和评价

注册申请人应分析药物的药效特点（起效和维持时间、作用强度、量

效关系、有效剂量等)及可能的作用机制。根据非临床有效性试验结果和相关临床文献信息,预测药物在临床上的有效性,并结合立题依据评价其与现有药物相比在有效性方面的优势和不足。

在分析和评价的过程中,一般应关注以下问题:

- 在药物开发过程中,药物的质量控制是一个逐步完善的过程。理化性质、化学组成和杂质等药学方面的差异,可能影响药理毒理研究的结果。注册申请人应对非临床有效性研究用药物、临床试验用药物和上市药品药学方面的差异进行分析,并评价上述差异可能对药物非临床和临床有效性带来的影响。

- 注册申请人应分析不同药效学试验或文献资料之间、药效学与药代动力学试验或文献资料之间的关系,有助于解释药效学试验结果或阐明药物的有效性特点。

- 在某些情况下,不同试验或文献资料结果并不完全一致,此时注册申请人应阐明不同试验或文献资料结果之间的差异,并分析产生差异的原因及其对药物有效性评价的影响。

- 对于申请临床试验的药物,注册申请人应评价药效学研究结果对临床有效性的预测作用,以及与国内、外相同/同类药物临床有效性之间的相关性。对于申请上市的药物,注册申请人还应对在临床试验期间进行的非临床有效性研究结果进行评价。

3、药物的安全性

3.1 对试验设计和过程的评价

注册申请人应说明毒理学试验是否执行《药品非临床研究质量管理规

范》。对于没有执行《药品非临床研究质量管理规范》的部分试验，应解释原因，说明是否对试验结果产生影响。同时结合药物特点和立项依据等评价试验设计的合理性。

3.2 对结果的分析 and 评价

注册申请人应分析药物在试验动物中的毒性靶器官或靶组织，毒性反应的性质、程度、动态变化和可逆性，并确定无毒性反应剂量（NOAEL）；预测药物在临床上可能的毒性靶器官或靶组织，毒性反应的性质、程度和可逆性、动态变化、监测指标，以及安全范围等。并结合立项依据预测其与现有治疗药物相比在安全性方面的优势和不足。

在分析和评价过程中应关注以下内容：

- 注册申请人应对药理毒理研究用药物、临床试验用药物和上市药品在理化性质、化学组成和杂质等药学方面的差异进行分析，评价这些差异可能对药物非临床和临床安全性带来的影响。

- 注册申请人应分析不同毒理学试验或文献资料之间，毒理学和药效学、药代/毒代动力学（暴露量和/或组织分布）试验或文献资料结果之间的关系，以助于解释毒理学研究结果或阐明药物的安全性特点。

- 在某些情况下，不同试验或文献资料结果并不完全一致，此时注册申请人应阐明不同试验或文献资料结果之间的差异，并分析产生差异的原因及其对药物安全性评价的影响。

- 申请临床试验的药物，注册申请人应评价毒理学研究结果对临床安全性的预测作用，或与相同/同类药物临床用药安全性之间的相关性。申请上市的药物，注册申请人还应评价在临床试验期间进行的非临床安全性

研究结果。

4、综合评价

注册申请人应结合药物的药学特点、推荐的临床适应症和用药人群，根据动物研究或已有的临床试验信息，总结药物在临床试验或临床使用中可能的安全性和有效性特点，评价立题的合理性。结合已有药物的治疗现状，权衡药物在临床上的潜在效益/风险，判断药物能否进入临床试验或生产上市。

注册申请人应根据药物特点和已有药理毒理信息推荐临床适应症，为临床试验方案（如用药剂量、用药途径、用药频率和期限等）提供相关信息，提示药物在临床上可能出现的安全性问题，及需重点监测的指标，必要时限定临床试验受试人群或上市后临床使用人群。申请上市时，应关注药理毒理研究和临床试验结果之间的相关性，按相关指导原则的要求，提供撰写说明书所需的非临床有效性和安全性信息。

（四）参考资料

药理毒理研究资料综述中引用申报资料数据和参考文献处均应注明。引用申报资料数据者，应在正文引用处注明申报资料项目名称和对应页码；引用参考文献者，应在“参考资料”部分按引用顺序列出参考文献。

三、参考文献

1、U. S. Department of Health and Human Services & Food and Drug Administration: Guidance for Reviewers: Pharmacology/Toxicology Review Format. May, 2001.

2、ICH/M4S: The CTD - Safety. August, 2001.

四、起草说明

（一）起草背景

《药品注册管理办法》（试行）附件二“化学药品注册分类及申报资料要求”规定，化学药品申请注册时应提交药理毒理研究资料综述（申报资料项目16）。目前，药品注册管理部门没有对新药注册申报资料的撰写提出具体要求，注册申请人在撰写申报资料的过程中一直无章可循。申报资料撰写的不规范已成为制约新药注册效率的瓶颈之一。另一方面，在药物开发中，药理毒理研究仍存在一些问题，主要包括系统性不强，不同试验的设计和结果往往缺少关联、相互割裂，注册申请人在药物研发缺少评价的观念。

在这种情况下，本指导原则的起草目的在于通过规范药理毒理研究资料综述的撰写，提高药理毒理申报资料的质量；通过对申报资料格式和内容的要求促进药理毒理研究系统性的提高；引导注册申请人在药物研发过程中树立分析和评价的观念。

（二）指导原则起草的指导思想和一般原则

本指导原则在撰写过程中吸取了以往国内新药注册申报资料药理毒理研究综述的撰写经验，同时也借鉴了 ICH/CTD 指导原则的科学理念。在规范药理毒理综述资料格式与内容的同时，着力通过对格式与内容的要求，引导注册申请人重视药理毒理研究与立题依据的关系；强调药理毒理研究中药效学、药代/毒代动力学、毒理学之间关联性，药理毒理研究与药学、临床试验之间的关联性；以及对药物安全性和有效性的综合评价。

指导原则重点强调了药品注册申请人对药理毒理研究内容的分析和

评价，希望最终能够达到引导和规范新药研究的目的。

（三）与其它指导原则的关联性及适用范围

本指导原则是“化学药品申报资料撰写格式与内容”技术指导原则中的一部分。其内容主要针对化学药品药理毒理研究综述资料的格式与内容，不同于具体试验研究的技术指导原则。每一项药理毒理研究的具体内容，注册申请人可参照其它相关技术指导原则。

（四）内容设置的说明

本指导原则分为概述、撰写格式与内容、参考文献和起草说明四部分。其中第二部分是对药理毒理研究综述资料撰写格式和内容的具体要求，包括前言、药理毒理研究总结、对药理毒理研究的分析和评价和参考资料四部分，以下做详细说明。

“前言”是对与药理毒理研究和评价有关的新药开发背景的简要介绍。考虑到评价的需要，其中并不仅包含药理毒理内容，也包括药学、临床和管理方面的内容，这些内容与药理毒理研究结果共同构成对药物进行综合评价的基本要素。

“药理毒理研究总结”是对支持注册申报的试验及文献资料的方法和结果的摘要。考虑到药理毒理专业在新药开发中的主要作用是为临床试验服务，故本部分也要求注册申请人简述药物已有的临床有效性和安全性研究的结果。

“对研究内容的分析和评价”是本指导原则的重点，内容分为研究项目的选择依据、有效性评价、安全性评价和综合评价。重点评价试验方法的适用性、试验设计的合理性、不同药理毒理研究结果间的关联性、药理

毒理研究结果与药学质量控制之间的关联性。并强调结合立题依据权衡药物与现有临床药物相比的潜在效益/风险，进而判断药物能否进入临床试验或生产上市，以及为临床试验或临床应用提供的信息。

“参考资料”是对综述中引用的申报资料数据和参考文献的书写提出要求。

（五）有关数据和资料来源的说明

本指导原则内容主要来自对以往国内药品注册申报资料的分析 and 总结，也借鉴了ICH/M4S: The CTD — Safety中的科学的评价理念。由于国情的不同，本指导原则的要求与ICH相比仍有一定差距。随着国内新药研发整体水平的提高，及指导原则的不断修订和完善，这种差距必将趋于消除。

五、著者

化学药物药理毒理研究综述的格式和要求指导原则课题研究组