

化学药物申报资料撰写的格式与内容 技术指导原则

——药理毒理研究资料综述

目 录

一、概述	3
二、资料格式与内容	4
(一) 前言	4
(二) 药理毒理研究总结	4
(三) 对药理毒理研究的综合分析和评价	7
(四) 参考资料	11
三、参考文献	11
四、著者	12
起草说明	错误! 未定义书签。

化学药物申报资料撰写的格式与内容技术指导原则

——药理毒理研究资料综述

一、概述

本指导原则是“化学药物申报资料撰写的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（《药品注册管理办法》附件二申报资料项目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，引导注册申请人重视药理毒理研究与立题依据的关系；药理毒理研究中药效学、药代/毒代动力学、毒理学之间的关联性；药理毒理研究与药学、临床试验之间的关联性。通过对药物有效性和安全性的综合评价，引导申请人在药物研发过程中树立综合分析和评价的理念，提高药理毒理申报资料的质量，规范药理毒理研究，进而提高注册效率。

不同注册分类药物的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，在本指导原则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、资料格式与内容

(一) 前言

前言部分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：

- 药物活性成分的名称（包括中文名和英文名）、结构类型或特点。
- 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临床使用概况。
- 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有效性和安全性问题。
- 明确提出立题依据。
- 药物的剂型、规格。申请临床试验的药物应简述初拟的临床方案以及与国内外已上市同品种情况的比较。
- 药物的注册申请人，注册目的，注册分类及需要特别强调的问题。

(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，依次总结各项试验和 / 或文献资料的试验方案和主要结果。

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。

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，对于已有国内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

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、主要代谢产物、与代谢相关的酶。
- 排泄的途径和程度、清除率、半衰期，物料平衡。
- 药代动力学基础上的药物相互作用。

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，对于已有国内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（安全性药理学）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	给药途径	剂量 / 浓度	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适当调整。

申请临床试验时，对于已有国内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）对药理毒理研究的综合分析和评价

本部分是在总结研究内容和结果的基础上，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。

本部分内容不是对各部分药理毒理研究结果的复述，不应将各部分资料的详细摘要简单组合，而应充分体现注册申请人对所申请药物的综合认识。

1、研究项目选择的依据

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，注册申请人应从立题依据、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、主要检测指标和分析方法等）的适用性和可靠性进行评价，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题依据等评价试验设计的合理性。

2.2 对结果的分析 and 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）及可能的作用靶点和机制。根据有效性试验结果和相关临床资料，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潜在优势和不足。

在分析和评价的过程中，一般应关注以下问题：

- 药物的理化性质、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受试物、临床试验用药物和上市药品药学方面的差异进行比较，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，以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。对于申请生产上市的药物，申请人还应对在临床试验期间获得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题依据等评价试验设计的合理性。

3.2 对结果的分析 and 评价

注册申请人应综合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、动态变化和可恢复性，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、可恢复性、动态变化、监测指标，以及安全范围等。并结合立题依据预测其与现有药物相比在安全性方面的潜在优势和不足。

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受试物、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比较，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/或组织分布等）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。

- 对于申请临床试验的药物，注册申请人应根据毒理学研究结果，预测其临床安全性，并评价其与相同/同类药物临床用药安全性之间的相关性。对于申请上市的药物，申请人还应评价在临床试验期间获得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，根据非临床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

中可能的有效性和安全性特点，评价立题的合理性。结合已有药物的应用现状，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等推荐临床适应症，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。

申请生产上市时，注册申请人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目录。

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、著者

《化学药物申报资料撰写的格式和内容技术指导原则》课题调研组