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**](#2)[**...............................................................................................................**](#2) [**3**](#2)

[**二、资料格式与内容**](#3)[**...........................................................................................**](#3) [**4**](#3)

[（一）前言](#3) [........................................................................................................](#3)  [4](#3)

[（二）药理毒理研究总结](#3) [................................................................................](#3)  [4](#3)

[（三）对药理毒理研究的综合分析和评价....................................................](#6)  [7](#6)

[（四）参考资料](#10) [..............................................................................................](#10)  [11](#10)

[**三、参考文献**](#10)[**.....................................................................................................**](#10) [**11**](#10)

[**四、著者**](#11)[**.............................................................................................................**](#11) [**12**](#11)

**起草说明 .............................................................................**  错误！未定义书签。

2

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。

3

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

4

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 试 验 剂型或 剂 量 / 给 药 给 药 期 限

项目 系统 溶媒 浓度 途径 和频率

XX

XX

XX

主要研究结果

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。

5

● 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

6

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，进而结合立题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

7

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

8

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 对结果的分析和评价

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

9

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

10

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.

11

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》课题研究组

12