

《药品注册管理办法》（局令第 28 号）

第一章 总则

- 第一条 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》）、《中华人民共和国行政许可法》（以下简称《行政许可法》）、《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。
- 第二条 在中华人民共和国境内申请药物临床试验、药品生产和药品进口，以及进行药品审批、注册检验和监督管理，适用本办法。
- 第三条 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，对拟上市销售药品的安全性、有效性、质量可控性等进行审查，并决定是否同意其申请的审批过程。
- 第四条 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实行特殊审批。
- 第五条 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。
- 第六条 药品注册工作应当遵循公开、公平、公正的原则。国家食品药品监督管理局对药品注册实行主审集体负责制、相关人员公示制和回避制、责任追究制，受理、检验、审评、审批、送达等环节接受社会监督。
- 第七条 在药品注册过程中，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。行政许可直接涉及申请人与他人之间重大利益关系的，药品监督管理部门在作出行政许可决定前，应当告知申请人、利害关系人享有要求听证、陈述和申辩的权利。
- 第八条 药品监督管理部门应当向申请人提供可查询的药品注册受理、检查、检验、审评、审批的进度和结论等信息。
药品监督管理部门应当在行政机关网站或者注册申请受理场所公开下列信息：（一）药品注册申请事项、程序、收费标准和依据、时限，需要提交的全部材料目录和申请书示范文本；（二）药品注册受理、检查、检验、审评、审批各环节人员名单和相关信息；（三）已批准的药品目录等综合信息。
- 第九条 药品监督管理部门、相关单位以及参与药品注册工作的人员，对申请人提交的技术秘密和实验数据负有保密的义务。

第二章 基本要求

- 第十条 药品注册申请人(以下简称申请人),是指提出药品注册申请并承担相应法律责任的机构。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具有相应的专业知识,熟悉药品注册的法律、法规及技术要求。
- 第十一条 药品注册申请包括新药申请、仿制药申请、进口药品申请及其补充申请和再注册申请。境内申请人申请药品注册按照新药申请、仿制药申请的程序和要求办理,境外申请人申请进口药品注册按照进口药品申请的程序和要求办理。
- 第十二条 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。对已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应症的药品注册按照新药申请的程序申报。仿制药申请,是指生产国家食品药品监督管理局已批准上市的已有国家标准的药品的注册申请;但是生物制品按照新药申请的程序申报。进口药品申请,是指境外生产的药品在中国境内上市销售的注册申请。补充申请,是指新药申请、仿制药申请或者进口药品申请经批准后,改变、增加或者取消原批准事项或者内容的注册申请。再注册申请,是指药品批准证明文件有效期满后申请人拟继续生产或者进口该药品的注册申请。
- 第十三条 申请人应当提供充分可靠的研究数据,证明药品的安全性、有效性和质量可控性,并对全部资料的真实性负责。
- 第十四条 药品注册所报送的资料引用文献应当注明著作名称、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。
- 第十五条 国家食品药品监督管理局应当执行国家制定的药品行业发展规划和产业政策,可以组织对药品的上市价值进行评估。
- 第十六条 药品注册过程中,药品监督管理部门应当对非临床研究、临床试验进行现场核查、有因核查,以及批准上市前的生产现场检查,以确认申报资料的真实性、准确性和完整性。
- 第十七条 两个以上单位共同作为申请人的,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;申请人均为药品生产企业的,应当向申请生产制剂的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、直辖市药品监督管理部门提出申请。

第十八条 申请人应当对其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。对申请人提交的说明或者声明,药品监督管理部门应当在行政机关网站予以公示。药品注册过程中发生专利权纠纷的,按照有关专利的法律法规解决。

第十九条 对他人已获得中国专利权的药品,申请人可以在该药品专利期届满前 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》。

第二十条 按照《药品管理法实施条例》第三十五条的规定,对获得生产或者销售含有新型化学成份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,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。

第二十一条 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、生物组织等起始原材料的来源、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。

第二十二条 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》。

第二十三条 药物研究机构应当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,并保证所有试验数据和资料的真实性;所用实验动物、试剂和原材料应当符合国家有关规定和要求。

第二十四条 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、样品的试制等的,应当与被委托方签订合同,并在申请注册时予以说明。申请人对申报资料中的药物研究数据的真实性负责。

第二十五条 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》,且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。

- 第二十六条 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、页码的情况说明和证明该机构已在境外合法登记的经公证的证明文件。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。
- 第二十七条 药品监督管理部门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，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或方法学验证。
- 第二十八条 药物研究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，申请人采用其他评价方法和技术的，应当提交证明其科学性的资料。
- 第二十九条 申请人获得药品批准文号后，应当按照国家食品药品监督管理局批准的生产工艺生产。药品监督管理部门根据批准的生产工艺和质量标准对申请人的生产情况进行监督检查。

第三章 药物的临床试验

- 第三十条 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，且必须执行《药物临床试验质量管理规范》。药品监督管理部门应当对批准的临床试验进行监督检查。
- 第三十一条 申请新药注册，应当进行临床试验。仿制药申请和补充申请，根据本办法附件规定进行临床试验。
- 临床试验分为 I、II、III、IV 期。
- 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症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症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的审查提供充分的依据。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。

生物等效性试验,是指用生物利用度研究的方法,以药代动力学参数为指标,比较同一种药物的相同或者不同剂型的制剂,在相同的试验条件下,其活性成份吸收程度和速度有无统计学差异的人体试验。

第三十二条 药物临床试验的受试例数应当符合临床试验的目的和相关统计学的要求,并且不得少于本办法附件规定的最低临床试验病例数。罕见病、特殊病种等情况,要求减少临床试验病例数或者免做临床试验的,应当在申请临床试验时提出,并经国家食品药品监督管理局审查批准。

第三十三条 在菌毒种选种阶段制备的疫苗或者其他特殊药物,确无合适的动物模型且实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进行临床试验。

第三十四条 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。

第三十五条 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。
申请人对临床试验用药物的质量负责。

第三十六条 申请人可以按照其拟定的临床试验用样品标准自行检验临床试验用药物,也可以委托本办法确定的药品检验所进行检验;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,应当由国家食品药品监督管理局指定的药品检验所进行检验。
临床试验用药物检验合格后方可用于临床试验。
药品监督管理部门可以对临床试验用药物抽查检验。

第三十七条 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和受理该申请的省、自治区、直辖市药品监督管理部门。

第三十八条 申请人发现药物临床试验机构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,可以要求暂停或者终止临床试验,并将情况报告国家食品药品监督管理局和有关省、自治区、直辖市药品监督管理部门。

第三十九条 申请人完成临床试验后,应当向国家食品药品监督管理局提交临床试验总结报告、统计分析报告以及数据库。

第四十条 药物临床试验应当在批准后 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。

第四十一条 临床试验过程中发生严重不良事件的，研究者应当在 24 小时内报告有关省、自治区、直辖市药品监督管理部门和国家食品药品监督管理局，通知申请人，并及时向伦理委员会报告。

第四十二条 临床试验有下列情形之一的，国家食品药品监督管理局可以责令申请人修改试验方案、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) 有证据证明临床试验用药物无效的；
- (五) 临床试验用药物出现质量问题的；
- (六) 临床试验中弄虚作假的；
- (七) 其他违反《药物临床试验质量管理规范》的情形。

第四十三条 临床试验中出现大范围、非预期的不良反应或者严重不良事件，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。

第四十四条 境外申请人在中国进行国际多中心药物临床试验的，应当按照本办法向国家食品药品监督管理局提出申请，并按下列要求办理：

- (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；国家食品药品监督管理局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，可以要求申请人在中国首先进行 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中国进行药品注册申请的，应当符合本办法有关临床试验的规定并提交国际多中心临床试验的全部研究资料。

第四章 新药申请的申报与审批

第四十五条 国家食品药品监督管理局对下列申请可以实行特殊审批：(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份及其制剂，新发现的药材及其制剂；(二) 未在国内获准上市的化学原料药及其制剂、生物制品；(三) 治疗艾滋病、恶性肿瘤、罕见病等疾病且具有明显临床治疗优势的新药；(四) 治疗尚无有效治疗手段的疾病的新药。符合前款规定的药品，申请人在药品注册过程中可以提出特殊审批的申请，由国家食品药品监督管理局药品审评中心组织专家会议讨论确定是否实行特殊审批。特殊审批的具体办法另行制定。

第四十六条 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，其他单位不得重复申请；需要联合申请的，应当共同署名作为该新药的申请人。新药申请获得批准后每个品种，包括同一品种的不同规格，只能由一个单位生产。

第四十七条 对已上市药品改变剂型但不改变给药途径的注册申请，应当采用新技术以提高药品的质量和安全性，且与原剂型比较有明显的临床应用优势。改变剂型但不改变给药途径，以及增加新适应症的注册申请，应当由具备生产条件的企业提出；靶向制剂、缓释、控释制剂等特殊剂型除外。

第四十八条 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份的制剂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份的制剂在我国获准上市而发生变化。

第四十九条 药品注册申报资料应当一次性提交，药品注册申请受理后不得自行补充新的技术资料；进入特殊审批程序的注册申请或者涉及药品安全性的新发现，以及按要求补充资料的除外。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。申请人重新申报的，应当符合本办法有关规定且尚无同品种进入新药监测期。

第一节 新药临床试验

第五十条 申请人完成临床前研究后，应当填写《药品注册申请表》，向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门如实报送有关资料。

第五十一条 省、自治区、直辖市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，出具药品注册申请受理通知书；不符合要求的，

出具药品注册申请不予受理通知书，并说明理由。

第五十二条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当自受理申请之日起 5 日内组织对药物研制情况及原始资料进行现场核查，对申报资料进行初步审查，提出审查意见。申请注册的药品属于生物制品的，还需抽取 3 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。

第五十三条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当在规定的时限内将审查意见、核查报告以及申报资料送交国家食品药品监督管理局药品审评中心，并通知申请人。

第五十四条 接到注册检验通知的药品检验所应当按申请人申报的药品标准对样品进行检验，对申报的药品标准进行复核，并在规定的时间内将药品注册检验报告送交国家食品药品监督管理局药品审评中心，并抄送申请人。

第五十五条 国家食品药品监督管理局药品审评中心收到申报资料后，应在规定的时间内组织药学、医学及其他技术人员对申报资料进行技术审评，必要时可以要求申请人补充资料，并说明理由。完成技术审评后，提出技术审评意见，连同有关资料报送国家食品药品监督管理局。国家食品药品监督管理局依据技术审评意见作出审批决定。符合规定的，发给《药物临床试验批件》；不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

第二节 新药生产

第五十六条 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、直辖市药品监督管理部门报送申请生产的申报资料，并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及有关标准物质的研究资料。

第五十七条 省、自治区、直辖市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，出具药品注册申请受理通知书；不符合要求的，出具药品注册申请不予受理通知书，并说明理由。

第五十八条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当自受理申请之日起 5 日内组织对临床试验情况及有关原始资料进行现场核查，对申报资料进行初步审查，提出审查意见。除生物制品外的其他药品，还需抽取 3 批样品，向药品检验所发出标准复核的通知。省、自治区、直辖市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送交国家食品药品监督管理局药品审评中心，并通知申

请人。

第五十九条 药品检验所应对申报的药品标准进行复核，并在规定的时间内将复核意见送交国家食品药品监督管理局药品审评中心，同时抄送通知其复核的省、自治区、直辖市药品监督管理部门和申请人。

第六十条 国家食品药品监督管理局药品审评中心收到申报资料后，应当在规定的时间内组织药学、医学及其他技术人员对申报资料进行审评，必要时可以要求申请人补充资料，并说明理由。经审评符合规定的，国家食品药品监督管理局药品审评中心通知申请人申请生产现场检查，并告知国家食品药品监督管理局药品认证管理中心；经审评不符合规定的，国家食品药品监督管理局药品审评中心将审评意见和有关资料报送国家食品药品监督管理局，国家食品药品监督管理局依据技术审评意见，作出不予批准的决定，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

第六十一条 申请人应当自收到生产现场检查通知之日起 6 个月内向国家食品药品监督管理局药品认证管理中心提出现场检查的申请。

第六十二条 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心在收到生产现场检查的申请后，应当在 30 日内组织对样品批量生产过程等进行现场检查，确认核定的生产工艺的可行性，同时抽取 1 批样品（生物制品抽取 3 批样品），送进行该药品标准复核的药品检验所检验，并在完成现场检查后 10 日内将生产现场检查报告送交国家食品药品监督管理局药品审评中心。

第六十三条 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，其样品生产过程应当符合《药品生产质量管理规范》的要求。

第六十四条 药品检验所应当依据核定的药品标准对抽取的样品进行检验，并在规定的时间内将药品注册检验报告送交国家食品药品监督管理局药品审评中心，同时抄送相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门和申请人。

第六十五条 国家食品药品监督管理局药品审评中心依据技术审评意见、样品生产现场检查报告和样品检验结果，形成综合意见，连同有关资料报送国家食品药品监督管理局。国家食品药品监督管理局依据综合意见，作出审批决定。符合规定的，发给新药证书，申请人已持有《药品生产许可证》并具备生产条件的，同时发给药品批准文号；不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。改变剂型

但不改变给药途径，以及增加新适应症的注册申请获得批准后不发给新药证书；靶向制剂、缓释、控释制剂等特殊剂型除外。

第三节 新药监测期

第六十六条 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品种设立监测期。监测期自新药批准生产之日起计算，最长不得超过 5 年。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、改变剂型和进口。

第六十七条 药品生产企业应当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、直辖市药品监督管理部门报告。药品生产企业未履行监测期责任的，省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当责令其改正。

第六十八条 药品生产、经营、使用及检验、监督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时，应当及时向省、自治区、直辖市药品监督管理部门报告。省、自治区、直辖市药品监督管理部门收到报告后应当立即组织调查，并报告国家食品药品监督管理局。

第六十九条 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，并重新对该新药进行监测。

第七十条 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，符合规定的，国家食品药品监督管理局批准该新药的生产或者进口，并对境内药品生产企业生产的该新药一并进行监测。

第七十一条 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予以退回；新药监测期满后，申请人可以提出仿制药申请或者进口药品申请。

第七十二条 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，符合规定的，国家食品药品监督管理局批准其进行生产；申请人也可以撤回该项申请，重新提出仿制药申请。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予以退回，申请人可以提出仿制药申请。

第五章 仿制药的申报与审批

- 第七十三条 仿制药申请人应当是药品生产企业，其申请的药品应当与《药品生产许可证》载明的生产范围一致。
- 第七十四条 仿制药应当与被仿制药具有同样的活性成份、给药途径、剂型、规格和相同的治疗作用。已有多家企业生产的品种，应当参照有关技术指导原则选择被仿制药进行对照研究。
- 第七十五条 申请仿制药注册，应当填写《药品注册申请表》，向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报送有关资料和生产现场检查申请。
- 第七十六条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门对申报资料进行形式审查，符合要求的，出具药品注册申请受理通知书；不符合要求的，出具药品注册申请不予受理通知书，并说明理由。已申请中药品种保护的，自中药品种保护申请受理之日起至作出行政决定期间，暂停受理同品种的仿制药申请。
- 第七十七条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当自受理申请之日起 5 日内组织对研制情况和原始资料进行现场核查，并应当根据申请人提供的生产工艺和质量标准组织进行生产现场检查，现场抽取连续生产的 3 批样品，送药品检验所检验。样品的生产应当符合本办法第六十三条的规定。
- 第七十八条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当在规定的时限内对申报资料进行审查，提出审查意见。符合规定的，将审查意见、核查报告、生产现场检查报告及申报资料送交国家食品药品监督管理局药品审评中心，同时通知申请人；不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由，同时通知药品检验所停止该药品的注册检验。
- 第七十九条 药品检验所应当对抽取的样品进行检验，并在规定的时间内将药品注册检验报告送交国家食品药品监督管理局药品审评中心，同时抄送通知其检验的省、自治区、直辖市药品监督管理部门和申请人。
- 第八十条 国家食品药品监督管理局药品审评中心应当在规定的时间内组织药理学、医学及其他技术人员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，并说明理由。
- 第八十一条 国家食品药品监督管理局药品审评中心依据技术审评意见、样品生产现场检查报告和样品检验结果，形成综合意见，连同相关资料报送国家食品药品监督管理局，国家食品药品监督管理局依据综合意

见，做出审批决定。符合规定的，发给药品批准文号或者《药物临床试验批件》；不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

第八十二条 申请人完成临床试验后，应当向国家食品药品监督管理局药品审评中心报送临床试验资料。国家食品药品监督管理局依据技术意见，发给药品批准文号或者《审批意见通知件》。

第八十三条 已确认存在安全性问题的上市药品，国家食品药品监督管理局可以决定暂停受理和审批其仿制药申请。

第六章 进口药品的申报与审批

第一节 进口药品的注册

第八十四条 申请进口的药品，应当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，但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，其生产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。

第八十五条 申请进口药品注册，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局提出申请。

第八十六条 国家食品药品监督管理局对申报资料进行形式审查，符合要求的，出具药品注册申请受理通知书，并通知中国药品生物制品检定所组织对 3 个生产批号的样品进行注册检验；不符合要求的，出具药品注册申请不予受理通知书，并说明理由。国家食品药品监督管理局可以组织对其研制和生产情况进行现场检查，并抽取样品。

第八十七条 中国药品生物制品检定所收到资料和样品后，应当在 5 日内组织进行注册检验。

第八十八条 承担进口药品注册检验的药品检验所在收到资料、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应当在 90 日内完成。

第八十九条 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。

第九十条 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送交国家食品药品监督管理局药品审评中心，并抄送申请人。

第九十一条 国家食品药品监督管理局药品审评中心应当在规定的时间内组织药理学、医学及其他技术人员对申报资料进行审评，必要时可以要求申请人补充资料，并说明理由。

第九十二条 国家食品药品监督管理局药品审评中心依据技术审评意见和样品检验结果等，形成综合意见，连同相关资料报送国家食品药品监督管理局，国家食品药品监督管理局依据综合意见，做出审批决定。符合规定的，发给《药物临床试验批件》；不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

第九十三条 临床试验获得批准后，申请人应当按照本办法第三章及有关要求进行试验。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。

第九十四条 国家食品药品监督管理局药品审评中心应当在规定的时间内组织药理学、医学及其他技术人员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，并说明理由。国家食品药品监督管理局依据综合意见，做出审批决定。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，符合要求的，发给《医药产品注册证》；不符合要求的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

第九十五条 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规范的研究资料。

第二节 进口药品分包装的注册

第九十六条 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，在境内由大包装规格改为小包装规格，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。

第九十七条 申请进口药品分包装，应当符合下列要求：（一）该药品已经取得《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1年前提出。

第九十八条 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》。

第九十九条 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、直辖市药品监督管理部门对申报资料进行形式审查后, 符合要求的, 出具药品注册申请受理通知书; 不符合要求的, 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报送国家食品药品监督管理局审批, 同时通知申请人。

第一百条 国家食品药品监督管理局对报送的资料进行审查, 符合规定的, 发给《药品补充申请批件》和药品批准文号; 不符合规定的, 发给《审批意见通知件》, 并说明理由。

第一百零一条 进口分包装的药品应当执行进口药品注册标准。

第一百零二条 进口分包装药品的说明书和标签必须与进口药品的说明书和标签一致, 并且应当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。

第一百零三条 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。包装后产品的检验与进口检验执行同一药品标准。

第一百零四条 提供药品的境外制药厂商应当对分包装后药品的质量负责。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》。

第七章 非处方药的申报

第一百零五条 申请仿制的药品属于按非处方药管理的, 申请人应当在《药品注册申请表》的“附加申请事项”中标注非处方药项。

第一百零六条 申请仿制的药品属于同时按处方药和非处方药管理的, 申请人可以选择按照处方药或者非处方药的要求提出申请。

第一百零七条 属于以下情况的, 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, 符合非处方药有关规定的, 按照非处方药审批和管理; 不符合非处方药有关规定的, 按照处方药审批和管理。(一) 经国家食品药品监督管理局确定的非处方药改变剂型, 但不改变适应症或者功能主治、给药剂量以及给药途径的药品; (二) 使用国家食品药品监督管理局确定的非处方药活性成份组成的新的复方制剂。

第一百零八条 非处方药的注册申请, 其药品说明书和包装标签应当符合非处方药的有关规定。

第一百零九条 进口的药品属于非处方药的, 适用进口药品的申报和审批程序, 其技术要求与境内生产的非处方药相同。

第八章 补充申请的申报与审批

第一百一十条 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, 应当提出补充申请。申请人应当参照相关技术指导原则, 评估其变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响, 并进行相应的技术研究工作。

第一百一十一条 申请人应当填写《药品补充申请表》, 向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报送有关资料和说明。省、自治区、直辖市药品监督管理部门对申报资料进行形式审查, 符合要求的, 出具药品注册申请受理通知书; 不符合要求的, 出具药品注册申请不予受理通知书, 并说明理由。

第一百一十二条 进口药品的补充申请, 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, 符合要求的, 出具药品注册申请受理通知书; 不符合要求的, 出具药品注册申请不予受理通知书, 并说明理由。

第一百一十三条 修改药品注册标准、变更药品处方中已有药用要求的辅料、改

变影响药品质量的生产工艺等的补充申请，由省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出审核意见后，报送国家食品药品监督管理局审批，同时通知申请人。修改药品注册标准的补充申请，必要时由药品检验所进行标准复核。

第一百一十四条 改变国内药品生产企业名称、改变国内生产药品的有效期、国内药品生产企业内部改变药品生产场地等的补充申请，由省、自治区、直辖市药品监督管理部门受理并审批，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；不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

第一百一十五条 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，报省、自治区、直辖市药品监督管理部门备案。

第一百一十六条 进口药品的补充申请，由国家食品药品监督管理局审批。其中改变进口药品制剂所用原料药的产地、变更进口药品外观但不改变药品标准、根据国家药品标准或国家食品药品监督管理局的要求修改进口药说明书、补充完善进口药说明书的安全性内容、按规定变更进口药品包装标签、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。

第一百一十七条 对药品生产技术转让、变更处方和生产工艺可能影响产品质量等的补充申请，省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当根据其《药品注册批件》附件或者核定的生产工艺，组织进行生产现场检查，药品检验所应当对抽取的 3 批样品进行检验。

第一百一十八条 国家食品药品监督管理局对药品补充申请进行审查，必要时可以要求申请人补充资料，并说明理由。符合规定的，发给《药品补充申请批件》；不符合规定的，发给《审批意见通知件》，并说明理由。

第一百一十九条 补充申请获得批准后，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；增发药品批准证明文件的，原批准证明文件继续有效。

第九章 药品再注册

第一百二十条 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。

第一百二十一条 在药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》有效期内，申请人应当对药品的安全性、有效性和质量控制情况，如监测期内的相关研究结果、不良反应的监测、生产控制和产品质量的均一性等进行系统评价。

第一百二十二条 药品再注册申请由药品批准文号的持有者向省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出，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。

第一百二十三条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门对申报资料进行审查，符合要求的，出具药品再注册申请受理通知书；不符合要求的，出具药品再注册申请不予受理通知书，并说明理由。

第一百二十四条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当自受理申请之日起 6 个月内对药品再注册申请进行审查，符合规定的，予以再注册；不符合规定的，报国家食品药品监督管理局。

第一百二十五条 进口药品的再注册申请由国家食品药品监督管理局受理，并在 6 个月内完成审查，符合规定的，予以再注册；不符合规定的，发出不予再注册的通知，并说明理由。

第一百二十六条 有下列情形之一的药品不予再注册：（一）有效期届满前未提出再注册申请的；（二）未达到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局再评价属于疗效不确、不良反应大或者其他原因危害人体健康的；（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情形。

第一百二十七条 国家食品药品监督管理局收到省、自治区、直辖市药品监督管理部门意见后，经审查不符合药品再注册规定的，发出不予再注册的通知，并说明理由。对不予再注册的品种，除因法定事由被撤销药品批准证明文件的，在有效期届满时，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》。

第十章 药品注册检验

第一百二十八条 药品注册检验,包括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或者国家食品药品监督管理局核定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。

第一百二十九条 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。

第一百三十条 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)本办法第四十五条(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。

第一百三十一条 获准进入特殊审批程序的药品,药品检验所应当优先安排样品检验和药品标准复核。

第一百三十二条 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。

第一百三十三条 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。

第一百三十四条 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,对药物的药品标准、检验项目等提出复核意见。

第一百三十五条 要求申请人重新制订药品标准的,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。

第十一章 药品注册标准和说明书

第一节 药品注册标准

第一百三十六条 国家药品标准,是指国家食品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,其内容包括质量指标、检验方法以及生产工艺等技术要求。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。药品注册标准不得低于中国药典的规定。

第一百三十七条 药品注册标准的项目及其检验方法的设定,应当符合中国药典的基本要求、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。

第一百三十八条 申请人应当选取有代表性的样品进行标准的研究工作。

第二节 药品标准物质

第一百三十九条 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。

第一百四十条 中国药品生物制品检定所负责标定国家药品标准物质。中国药品生物制品检定所可以组织有关的省、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。

第一百四十一条 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,并作出可否作为国家药品标准物质的结论。

第三节 药品名称、说明书和标签

第一百四十二条 申请注册药品的名称、说明书和标签应当符合国家食品药品监督管理局的规定。

第一百四十三条 药品说明书和标签由申请人提出,国家食品药品监督管理局药品审评中心根据申报资料对其中除企业信息外的内容进行审核,在批准药品生产时由国家食品药品监督管理局予以核准。申请人应当对药品说明书和标签的科学性、规范性与准确性负责。

第一百四十四条 申请人应当跟踪药品上市后的安全性和有效性情况,及时提出修改药品说明书的补充申请。

第一百四十五条 申请人应当按照国家食品药品监督管理局规定的格式和要求、根据核准的内容印制说明书和标签。

第十二章 时 限

第一百四十六条 药品监督管理部门应当遵守《药品管理法》、《行政许可法》及《药品管理法实施条例》规定的药品注册时限要求。本办法所称药品注册时限，是药品注册的受理、审查、审批等工作的最长时间，根据法律法规的规定中止审批或者申请人补充资料等所用时间不计算在内。药品注册检验、审评工作时间应当按照本办法的规定执行。有特殊情况需要延长时间的，应当说明理由，报国家食品药品监督管理局批准并告知申请人。

第一百四十七条 药品监督管理部门收到申请后进行形式审查，并根据下列情况分别作出处理：（一）申请事项依法不需要取得行政许可的，应当即时告知申请人不受理；（二）申请事项依法不属于本部门职权范围的，应当即时作出不予受理的决定，并告知申请人向有关行政机关申请；（三）申报资料存在可以当场更正的错误的，应当允许申请人当场更正；（四）申报资料不齐全或者不符合法定形式的，应当当场或者在 5 日内一次告知申请人需要补正的全部内容，逾期不告知的，自收到申报资料之日起即为受理；（五）申请事项属于本部门职权范围，申报资料齐全、符合法定形式，或者申请人按照要求提交全部补正资料的，应当受理药品注册申请。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专用印章和注明日期的书面凭证。

第一百四十八条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当在受理申请后 30 日内完成对研制情况及原始资料的核查、对申报资料的审查、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。

第一百四十九条 药品注册检验的时间按照以下规定执行：（一）样品检验：30 日；同时进行样品检验和标准复核：60 日；（二）特殊药品和疫苗类制品的样品检验：60 日；同时进行样品检验和标准复核：90 日。按照本办法第三十六条的规定由药品检验所进行临床试验用样品检验的，应当按照前款样品检验的时间完成。

第一百五十条 技术审评工作时间按照下列规定执行：（一）新药临床试验：90

日；获准进入特殊审批程序的品种：80 日；（二）新药生产：150 日；获准进入特殊审批程序的品种：120 日；（三）对已上市药品改变剂型和仿制药的申请：160 日；（四）需要进行技术审评的补充申请：40 日。进口药品注册申请的技术审评时间参照前款执行。

第一百五十一条 在技术审评过程中需要申请人补充资料的，应当一次性发出补充资料通知，申请人对补充资料通知内容提出异议的，可以当面听取申请人的陈述意见。申请人应当在 4 个月内按照通知要求一次性完成补充资料，进入特殊审批程序的，按照特殊审批程序的要求办理。收到补充资料后，技术审评时间应当不超过原规定时间的 1/3；进入特殊审批程序的，不得超过原规定时间的 1/4。药品注册过程中申请人自行提出撤回申请的，其审批程序自行终止。

第一百五十二条 国家食品药品监督管理局应当在 20 日内作出审批决定；20 日内不能作出决定的，经主管局领导批准，可以延长 10 日，并应当将延长时限的理由告知申请人。

第一百五十三条 国家食品药品监督管理局应当自作出药品注册审批决定之日起 10 日内颁发、送达有关行政许可证件。

第十三章 复审

第一百五十四条 有下列情形之一的，国家食品药品监督管理局不予批准：

（一）不同申请人提交的研究资料、数据相同或者雷同，且无正当理由的；（二）在注册过程中发现申报资料不真实，申请人不能证明其申报资料真实的；（三）研究项目设计和实施不能支持对其申请药品的安全性、有效性、质量可控性进行评价的；（四）申报资料显示其申请药品安全性、有效性、质量可控性等存在较大缺陷的；（五）未能在规定的时限内补充资料的；（六）原料药来源不符合规定的；（七）生产现场检查或者样品检验结果不符合规定的；（八）法律法规规定的不应当批准的其他情形。

第一百五十五条 药品监督管理部门依法作出不予受理或者不予批准的书面决定，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。

第一百五十六条 申请人对国家食品药品监督管理局作出的不予批准决定有异议的，可以在收到不予批准的通知之日起 60 日内填写《药品注册

复审申请表》，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。复审的内容仅限于原申请事项及原申报资料。

第一百五十七条 国家食品药品监督管理局接到复审申请后，应当在 50 日内作出复审决定，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。

第一百五十八条 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。

第十四章 法律责任

第一百五十九条 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。

第一百六十条 药品监督管理部门及其工作人员违反本法的规定，有下列情形之一的，由其上级行政机关或者监察机关责令改正；情节严重的，对直接负责的主管人员和其他直接责任人员依法给予行政处分：
(一) 对符合法定条件的药品注册申请不予受理的；
(二) 不在受理场所公示依法应当公示的材料的；
(三) 在受理、审评、审批过程中，未向申请人、利害关系人履行法定告知义务的；
(四) 申请人提交的申报资料不齐全、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) 未依法说明不予受理或者不批准药品注册申请理由的；
(六) 依法应当举行听证而不举行听证的。

第一百六十一条 药品监督管理部门及其工作人员在药品注册过程中索取或者收受他人财物或者谋取其他利益，构成犯罪的，依法追究刑事责任；尚不构成犯罪的，依法给予行政处分。

第一百六十二条 药品监督管理部门在药品注册过程中有下列情形之一的，由其上级行政机关或者监察机关责令改正，对直接负责的主管人员和其他直接责任人员依法给予行政处分；构成犯罪的，依法追究刑事责任：
(一) 对不符合法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；
(二) 对符合法定条件的申请作出不予注册决定或者不在法定期限内作出准予注册决定的；
(三) 违反本办法第九条的规定未履行保密义务的。

第一百六十三条 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。

第一百六十四条 药品监督管理部门擅自收费或者不按照法定项目和标准收费

的，由其上级行政机关或者监察机关责令退还非法收取的费用；
对直接负责的主管人员和其他直接责任人员依法给予行政处分。

第一百六十五条 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》第七十九条的规定处罚。

第一百六十六条 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，药品监督管理部门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，1 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，撤销批准该药物临床试验的批件，并处 1 万元以上 3 万元以下罚款，3 年内不受理该申请人提出的该药物临床试验申请。药品监督管理部门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。

第一百六十七条 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，1 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，5 年内不受理其申请，并处 1 万元以上 3 万元以下罚款。

第一百六十八条 根据本办法第二十七条的规定，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，不予批准其申请。

第一百六十九条 具有下列情形之一的，由国家食品药品监督管理局注销药品批准文号，并予以公布：（一）批准证明文件的有效期限届满，申请人自行提出注销药品批准文号的；（二）按照本办法第一百二十六条的规定不予再注册的；（三）《药品生产许可证》被依法吊销或者缴销的；（四）按照《药品管理法》第四十二条和《药品管理法实施条例》第四十一条的规定，对不良反应大或者其他原因危害人体健康的药品，撤销批准证明文件的；（五）依法作出撤销药品批准证明文件的行政处罚决定的；（六）其他依法应当撤销或者撤回药品批准证明文件的情形。

第十五章附则

第一百七十条 中药和天然药物、化学药品、生物制品、补充申请、再注册的申报资料和要求分别见本办法附件 1、附件 2、附件 3、附件 4、附件 5，监测期的规定见附件 6。

第一百七十一条 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 代表中药，S 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。

第一百七十二条 本办法规定由省、自治区、直辖市药品监督管理部门承担的受理、补充申请的审批、再注册的审批，均属国家食品药品监督管理局委托事项。国家食品药品监督管理局还可以委托省、自治区、直辖市药品监督管理部门承担药品注册事项的其他技术审评或者审批工作。

第一百七十三条 国家食品药品监督管理局对批准上市的药品实行编码管理。药品编码管理的规定另行制定。

第一百七十四条 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。

第一百七十五条 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局另行制定。

第一百七十六条 药品技术转让和委托生产的办法另行制定。

第一百七十七条 本办法自 2007 年 10 月 1 日起施行。国家食品药品监督管理局于 2005 年 2 月 28 日公布《药品注册管理办法》(国家食品药品监督管理局令第 17 号)同时废止。

附件 1:

中药、天然药物注册分类及申报资料要求

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。

一、注册分类及说明

(一) 注册分类

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份及其制剂。
2. 新发现的药材及其制剂。
3. 新的中药材代用品。
4. 药材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。
6. 未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂。
7. 改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂。
8. 改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂。
9. 仿制药。

(二) 说明

注册分类 1~6 的品种为新药，注册分类 7、8 按新药申请程序申报。

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份及其制剂”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份及其制剂，其单一成份的含量应当占总提取物的 90%以上。
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。
3. “新的中药材代用品”是指替代国家药品标准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。
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单一植物、动物、矿物等物质中提取的一类或数类成份组成的有效部位及其制剂，其有效部位含量应占提取物的 50%以上。

6. “未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂”包括：

- 6.1 中药复方制剂；
- 6.2 天然药物复方制剂；
- 6.3 中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂。

中药复方制剂应在传统医药理论指导下组方。主要包括：来源于古代经典名方的中药复方制剂、主治为证候的中药复方制剂、主治为病证结合的中药复方制剂等。

天然药物复方制剂应在现代医药理论指导下组方，其适应症用现代医学术语表述。

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. “改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂”是指不同给药途径或吸收部位之间相互改变的制剂。
- 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。
- 9. “仿制药”是指注册申请我国已批准上市销售的中药或天然药物。

二、申报资料项目及说明

(一) 申报资料项目

综述资料：

- 1. 药品名称。
- 2. 证明性文件。
- 3. 立题目的与依据。
- 4. 对主要研究结果的总结及评价。
- 5. 药品说明书样稿、起草说明及最新参考文献。
- 6. 包装、标签设计样稿。

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，植物标本应当包括花、果实、种子等。
- 12. 生产工艺的研究资料、工艺验证资料及文献资料，辅料来源及质量标准。

13. 化学成份研究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及有关资料。
16. 样品检验报告书。
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。

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、粘膜、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. 遗传毒性试验资料及文献资料。
26. 生殖毒性试验资料及文献资料。
27. 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。

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。

(二) 说明

1. 申报资料项目说明

综述资料:

(1) 资料项目 1 药品名称包括:

- ① 中文名;
- ② 汉语拼音名;
- ③ 命名依据。

(2) 资料项目 2 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、用途等在中国的专利及其权属状态的说明, 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、医用毒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(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, 还应提供:

- 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、公证文书; 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、公证文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) 资料项目 3 立题目的与依据: 中药材、天然药物应当提供有关古、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, 以及对该品种创新性、可行性、剂型的合理性和临床使用的必要性等的分析, 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) 资料项目 4 对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, 以及从安全性、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) 资料项目 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。

药学研究资料:

- (6) 资料项目 16 样品检验报告书: 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。

药理毒理研究资料:

- (7) 资料项目 24 过敏性(局部、全身和光敏毒性)、溶血性和局部(血管、皮肤、粘膜、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: 根据药物给药途径及制剂特点提供相应的制剂安全性试验资料。具有依赖性倾向的新药, 应提供药物依赖性试验资料。
- (8) 资料项目 25 遗传毒性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), 应报送遗传毒性试验资料。
- (9) 资料项目 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、保胎药以及遗传毒性试验阳性或有细胞毒作用等的新药), 应根据具体情况提供相应的生殖毒性研究资料。
- (10) 资料项目 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。

2. 申报资料的具体要求

- (1) 申请新药临床试验, 一般应报送资料项目 1~4、7~31。
- (2) 完成临床试验后申请新药生产, 一般应报送资料项目 1~33 以及其他变更和补充的资料, 并详细说明变更的理由和依据。
- (3) 申请仿制药(中药、天然药物注射剂等需进行临床试验的除外), 一般应报送资料项目 2~8、12、15~18。
- (4) 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) 由于中药、天然药物的多样性和复杂性, 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份及其制剂，当有效成份或其代谢产物与已知致癌物质有关或相似，或预期连续用药 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。

申请“未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等中提取的有效成份及其制剂”，如有由同类成份组成的已在国内上市销售的从单一植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂，则应当与该有效部位进行药效学及其他方面的比较，以证明其优势和特点。

(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份，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可替代的功能范围内。

(9) 对于“注册分类 5”未在国内上市销售的从单一植物、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份研究资料及文献资料；

②由数类成份组成的有效部位，应当测定每类成份的含量，并对每类成份中的代表成份进行含量测定且规定下限（对有毒性的成份还应该增加上限控制）；

③申请由同类成份组成的未在国内上市销售的从单一植物、动物、矿物等物质中提取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份，则应当与该有效成份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中药复方制剂，根据处方来源和组成、功能主治、制备工艺等可减免部分试验资料，具体要求另行规定；

②天然药物复方制剂应当提供多组份药效、毒理相互影响的试验资料及文献资料；

③处方中如果含有无法定标准的药用物质，还应当参照相应注册分类中的要求提供相关的申报资料；

- 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，以及中药、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症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。
- (12) 对于“注册分类 9”仿制药应与被仿制品种一致，必要时还应当提高质量标准。
- (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：I 期为 20~30 例，II 期为 100 例，III 期为 300 例，IV 期为 2000 例；
- ③属注册分类 1、2、4、5、6 的新药，以及 7 类和工艺路线、溶媒等有明显改变的改剂型品种，应当进行 IV 期临床试验；
- ④生物利用度试验一般为 18~24 例；
- ⑤避孕药 I 期临床试验应当按照本办法的规定进行，II 期临床试验应当完成至少 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；
- ⑥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 2 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；
- ⑦改剂型品种应根据工艺变化的情况和药品的特点，免除或进行不少于 100 对的临床试验；
- ⑧仿制药视情况需要，进行不少于 100 对的临床试验；
- ⑨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症的，每个主要适应症的病例数不少于 60 对。

三、申报资料项目表及说明

(一) 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 | 9 |
| | | | | | | | 6.1 | 6.2 | 6.3 | | | |
| 综述资料 | 1 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| | 2 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 3 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 4 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 5 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 6 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 药学资料 | 7 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 8 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 9 | - | + | + | - | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | - | - | - |
| | 10 | - | + | + | + | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | - | - | - |
| | 11 | - | + | + | - | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | - | - | - |
| | 12 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 13 | + | + | ± | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 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 |
| | | | | | | | 6.1 | 6.2 | 6.3 | | | |
| 药学资料 | 14 | + | + | ± | + | + | + | ± | ± | ± | ± | - |
| | 15 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 16 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 17 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 18 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 药理 | 19 | + | + | * | + | + | + | + | + | + | ± | - |

| | | | | | | | | | | | | |
|------|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 毒理资料 | 20 | + | + | * | + | + | ± | + | + | + | ± | - |
| | 21 | + | + | * | + | + | ± | + | + | - | - | - |
| | 22 | + | + | * | + | + | + | + | + | + | ± | - |
| | 23 | + | + | ± | + | + | + | + | + | + | ± | - |
| | 24 | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| | 25 | + | + | ▲ | + | * | * | * | * | * | - | - |
| | 26 | + | + | * | * | * | * | * | * | * | - | - |
| | 27 | * | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - |
| | 28 | + | - | * | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 临床资料 | 29 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| | 30 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | * | - |
| | 31 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | * | - |
| | 32 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | * | - |
| | 33 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | * | - |

(二) 说明

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或按规定可减免试验研究的资料;
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资料具体要求。

附件 2:

化学药品注册分类及申报资料要求

一、注册分类

1. 未在国内上市销售的药品:

(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份药物制备为较少组份的药物; (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症。

2. 改变给药途径且尚未在国内上市销售的制剂。

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外国上市销售的制剂; (4) 国内上市销售的制剂增加已在外国批准的新适应症。

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。

二、申报资料项目

(一) 综述资料

1. 药品名称。
2. 证明性文件。
3. 立题目的与依据。
4. 对主要研究结果的总结及评价。
5. 药品说明书、起草说明及相关参考文献。
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. 原料药生产工艺的研究资料及文献资料; 制剂处方及工艺的研究资料及文献资料。
9. 确证化学结构或者组份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。
11. 药品标准及起草说明, 并提供标准品或者对照品。

12. 样品的检验报告书。
 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。
 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。
 17. 主要药效学试验资料及文献资料。
 18. 一般药理学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、粘膜、肌肉等)刺激性等特殊安全性试验资料和文献资料。
 22. 复方制剂中多种成份药效、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。
 29. 临床试验计划及研究方案。
 30. 临床研究者手册。
 31. 知情同意书样稿、伦理委员会批准件。
 32. 临床试验报告。

三、申报资料项目说明

1. 资料项目 1 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. 资料项目 2 证明性文件:
 - (1) 申请人机构合法登记证明文件(营业执照等)、《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, 申请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、精神药品和放射性药品需提供研制立项批复文件复印件;
 - (4) 完成临床试验后申报生产时应当提供《药物临

床试验批件》复印件及临床试验用药的质量标准；(5) 申请制剂的，应提供原料药的合法来源证明文件，包括原料药的批准证明文件、药品标准、检验报告、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、销售发票、供货协议等的复印件；(6) 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。

3. 资料项目 3 立题目的与依据：包括国内外有关该品研发、上市销售现状及相关文献资料或者生产、使用情况，制剂研究合理性和临床使用必需性的综述。
4. 资料项目 4 对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. 资料项目 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、说明书各项内容的起草说明、相关文献。
6. 资料项目 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。
7. 资料项目 8 原料药生产工艺的研究资料：包括工艺流程和化学反应式、起始原料和有机溶媒、反应条件（温度、压力、时间、催化剂等）和操作步骤、精制方法、主要理化常数及阶段性的数据积累结果等，并注明投料量和收得率以及工艺过程中可能产生或引入的杂质或其他中间产物，尚应包括对工艺验证的资料。
制剂处方及工艺研究资料：应包括起始物料、处方筛选、生产工艺及验证资料。
8. 资料项目 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及阶段性的数据积累结果等。
9. 资料项目 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。
10. 资料项目 12 样品的检验报告书：指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。

11. 资料项目 14 药物稳定性研究的试验资料：包括影响因素试验、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。
12. 资料项目 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。
13. 资料项目 27 非临床药代动力学试验资料及文献资料：是指所申请药物的体外和体内（动物）药代动力学（吸收、代谢、分布、排泄）试验资料和文献资料。
14. 资料项目 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。
15. 资料项目 29 临床试验计划及研究方案：临床试验计划及研究方案应对拟定的适应症、用法用量等临床试验的重要内容进行详细描述，并有所报送的研究资料支持。临床试验计划及研究方案应科学、完整，并有对与拟定试验的潜在风险和收益相关的非临床和临床资料进行的重要分析的综合性摘要。
16. 资料项目 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试验资料的摘要汇编，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试验方案。研究者手册应当简明、客观。

四、申报资料项目表及说明

(一) 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 | + | *4 | + | + | *4 | *4 |
| | 9 | + | + | + | + | + | + |
| | 10 | + | + | + | + | + | + |
| | 11 | + | + | + | + | + | + |
| | 12 | + | + | + | + | + | + |
| | 13 | + | + | + | + | + | + |
| | 14 | + | + | + | + | + | + |
| | 15 | + | + | + | + | + | + |
| 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 |
| 药理毒理研究资料 | 16 | + | + | + | + | + | + |
| | 17 | + | *14 | ± | *16 | — | — |

| | | | | | | | |
|----------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 18 | + | *14 | ± | *16 | — | — |
| | 19 | + | *14 | ± | *16 | — | — |
| | 20 | + | *14 | ± | *16 | — | — |
| | 21 | *17 | *17 | *17 | *17 | *17 | *17 |
| | 22 | *11 | — | — | — | — | — |
| | 23 | + | ± | ± | ± | — | — |
| | 24 | + | ± | ± | ± | — | — |
| | 25 | *6 | — | *6 | *6 | — | — |
| | 26 | *7 | — | — | — | — | — |
| | 27 | + | *18 | *18 | + | *18 | — |
| 临床 试验 资料 | 28 | + | + | + | + | + | + |
| | 29 | + | + | + | + | + | △ |
| | 30 | + | + | + | + | + | △ |
| | 31 | + | + | + | + | + | △ |
| | 32 | + | + | + | + | + | △ |

注：1. “+”指必须报送的资料和/或试验资料。

2. “±”指可以用文献资料代替试验资料。

3. “—”指可以无需提供的资料。

4. “*”指按照说明的要求报送资料，如*6，指见说明之第 6 条。

5. “△”指按照本附件“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。

(二) 说明

1. 申请注册分类 1~5 的品种，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。

2. 申请注册分类 6 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。
3. 申请注册分类 6 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/或修订。
4. 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。
5. 对用于育龄人群的药物, 应当根据其适应症和作用特点等因素报送相应的生殖毒性研究资料。
6. 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, 需根据其适应症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。
7. 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。
8. 属注册分类 1 的, 一般应在重复给药毒性试验过程中进行毒代动力学研究。
9. 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、适应症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)。
10. 属注册分类 1 中“由已上市销售的多组份药物制备为较少组份的药物”,如其组份中不含本说明 6 所述物质,可以免报资料项目 23~25。
 11. 属注册分类 1 中“新的复方制剂”,应当报送资料项目 22。
 12. 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。
 13. 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。
 14. 属注册分类 2 的,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和/或局部毒性试验)。
 15. 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。
 16. 属注册分类 4 的,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)而制成的药物已在境外上市销售,则按注册分类 3 的申报资料要求办理。
 17. 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。
 18. 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。

五、临床试验要求

1. 属注册分类 1 和 2 的,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, 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。多个适应症的, 每个主要适应症的病例数不少于 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, 可以免于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, 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 至 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) 注射剂应当进行必要的临床试验。需要进行临床试验的, 单一活性成份注射剂, 临床试验的病例数至少为 100 对; 多组份注射剂, 临床试验的病例数至少为 300 例(试验药); 脂质体、微球、微乳等注射剂, 应根据注册分类 1 和 2 的要求进行临床试验。
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为 100 对。
5. 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《药品注册管理办法》规定可以减免临床试验的情况外, 一般不再批准减免试验。如完成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。
6. 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) 活性成份和给药途径相同, 但剂型不同的品种;

(4) 作用机制相似, 适应症相同的其他品种。

六、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。也可以报送 ICH 规定的 CTD 资料, 但“综述资料”部分应按照化学药品《申报资料项目》要求报送。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 1 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机构代理申报的, 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构公证

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, 应当提供制剂厂或包装厂所在国家或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。
 - (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允许该原料药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。也可提供欧洲药典适用性证明文件 (CEP, Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopeia) 与附件, 或者该原料药主控系统文件 (DMF, Drug Master File) 的文件号以及采用该原料药的制剂已在国外获准上市的证明文件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。
 - (5) 申请国际多中心临床试验的, 应提供其临床试验用药物在符合药品生产质量管理规范的情况下制备的情况说明。
 - (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 ISO9000 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。申请已有国家药品标准的原料药不需进行临床试验。
 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。

七、放射性药品申报资料和要求

(一) 申报资料项目要求

1. 申报放射性药品：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》要求分别组织申报资料。其中资料项目 22、26 可以免报。
2. 申报诊断用放射性药品：可免报资料 24、25。
3. 申报放射化学品、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，药盒中各组份原料的质量标准。若某一组份为自行制备，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份及其用量，并说明各组份在药盒中的作用。自行制备的组份，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, 主要组份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症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)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

基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、分离剂等组份的总称。

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。

附件 3:

生物制品注册分类及申报资料要求

第一部分 治疗用生物制品

一、注册分类

1. 未在国内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份制品。
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、申报资料项目

(一) 综述资料

1. 药品名称。
2. 证明性文件。
3. 立题目的与依据。
4. 研究结果总结及评价。
5. 药品说明书样稿、起草说明及参考文献。
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. 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) 生产用其它原材料的来源及质量标准。

9. 原液或原料生产工艺的研究资料, 确定的理论和实验依据及验证资料。

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。

11. 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。

12. 临床试验申请用样品的制造和检定记录。

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. 遗传毒性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. 溶血性和局部刺激性研究资料及文献资料。

27. 复方制剂中多种组份药效、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。

(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草案。

31. 临床研究者手册。

-
32. 知情同意书样稿及伦理委员会批准件。
 33. 临床试验报告。
 - (五) 其他
 34. 临床前研究工作简要总结。
 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，以及修改后的制造及检定规程。
 37. 稳定性试验研究资料。
 38. 连续 3 批试产品制造及检定记录。

三、申报资料要求

(一) 治疗用生物制品申报资料项目表 (资料项目 1~15, 29~38)

| 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 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 2 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 3 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 4 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 5 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 6 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 药学研究资料 | 7 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | - | + | - | + | |
| | 8 | + | + | | | + | - | + | + | + | + | - | - | - | + | |
| | 9 | + | + | | | + | - | + | + | + | + | - | - | - | + | |
| | 10 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | - | + | - | + | |
| | 11 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | - | + | - | + | |
| | 12 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | - | + | - | + | |
| | 13 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | - | + | - | + | |
| | 14 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | - | + | - | + | |
| | 15 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | - | + | - | + | |
| 临床试验资料 | 29 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| | 30 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| | 31 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| | 32 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| | 33 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| 其他 | 34 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| | 35 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| | 36 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | - | + | - | + | |
| | 37 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | - | + | - | + | |
| | 38 | + | + | | | + | + | + | + | + | + | - | + | - | + | |

注：1. “+”指必须报送的资料；
2. “-”指可以免报的资料；
3. “±”指根据申报品种的具体情况要求或不要求。

(二) 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)

| 分类 | 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 | 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. “±” 指根据申报品种的具体情况要求或不要求。

四、申报资料说明

(一) 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。

(二) 对综述资料的说明

1. 资料项目 1 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. 资料项目 2 证明性文件包括:
 - (1) 申请人机构合法登记证明文件(营业执照等)、《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和/或新药证书时应当提供《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. 资料项目 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. 资料项目 4 研究结果总结及评价, 包括: 研究结果总结, 安全、有效、质量可控以及风险/效益等方面的综合评价。
5. 资料项目 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。

(三) 对药学研究资料的说明

1. 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。
2. 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, 其生产工艺中应包含有效的病毒去除/灭活工艺步骤, 并提供病毒去除/灭活效果验证资料。
3. 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。
4. 资料项目 11 质量研究资料中包括: 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。生产工艺确定以后, 应根据测定方法验证结果及对多批试制产品的检定数据, 用统计学方法分析确定质量标准, 并结合制品安全有效性研

究结果及稳定性考察数据等分析评价拟定标准的合理性。

5. 按注册分类 15 申报的生物制品，原则上其质量标准不得低于已上市同品种。
6. 申报生产时连续三批试产品的生产规模应与其设计生产能力相符，上市前后的生产规模应保持相对的一致性；如上市后的生产规模有较大幅度变化，则需按照补充申请重新申报。

(四) 对药理毒理研究资料的说明

1. 鉴于生物制品的多样性和复杂性，药理毒理方面的资料项目要求可能并不适用于所有的治疗用生物制品。注册申请人应基于制品的作用机制和自身特点，参照相关技术指导原则，科学、合理地进行药理毒理研究。如果上述要求不适用于申报制品，注册申请人应在申报资料中予以说明，必要时应提供其他相关的研究资料。
2. 原则上，应采用相关动物进行生物制品的药理毒理研究；研究过程中应关注生物制品的免疫原性对动物试验的设计、结果和评价的影响；某些常规的研究方法如果不适用于申报制品，注册申请人应在申报资料中予以说明，必要时应提供其他相关的研究资料。
3. 常规的遗传毒性试验方法一般不适用于生物制品，因此通常不需要进行此项试验；但如果制品存在特殊的安全性担忧，则应报送相关的研究资料。
4. 对用于育龄人群的生物制品，注册申请人应结合其制品特点、临床适应症等因素对制品的生殖毒性风险进行评价，必要时应报送生殖毒性研究资料。
5. 常规的致癌试验方法不适用于大部分生物制品，但注册申请人应结合制品的生物活性、临床用药时间、用药人群等因素对制品的致癌风险进行评价。如果制品可能存在致癌可能，应报送相关的研究资料。
6. 注射剂、栓剂、眼用制剂、喷雾剂以及外用的溶液剂、软膏剂、乳膏剂和凝胶剂应报送局部刺激性研究资料。注射剂和可能引起溶血反应的生物制品应进行溶血性试验。
7. 对于存在药物依赖性担忧（如需反复使用、可作用于中枢神经系统）的制品，注册申请人应根据制品的作用机制评价其产生依赖性的可能，必要时应报送依赖性研究资料。
8. 注册分类 2 的制品（单克隆抗体）：
 - (1) 当抗原结合资料表明，灵长类为最相关种属时，应考虑采用此类动物进行单克隆抗体的主要药效学和药代动力学研究。
 - (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，可免报毒理研究资料，并需提供相关依据。
 - (3) 免疫毒性研究应考察单克隆抗体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。对具有溶细胞性的免疫结合物或者具有抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)的抗体，还应考虑进行一种以上动物重复剂量的动物毒性试验，在毒性试验设计和结果评价中尤其应关注其与非靶组织结合的潜在毒性反应。

9. 注册分类 3 的制品(基因治疗制品)的药理毒理研究应关注以下内容：
- (1) 研究应采用相关动物进行。原则上，基因治疗制品的相关动物对基因表达产物的生物反应应与人体相关；如果制品采用病毒载体，动物还应对野生型病毒易感。
 - (2) 常规的药代动力学研究方法并不适用于基因治疗制品。此类制品的药动学研究应重点考察导入基因的分布、消除，基因是否整合于宿主体细胞和生殖细胞基因组；基因表达产物的药代动力学行为；载体物质的分布和消除等。
 - (3) 应根据导入基因和基因表达产物的分布和消除数据，同时结合临床用药人群和用药时间等因素评价制品产生遗传毒性、致癌性和生殖毒性的可能，必要时提供相关研究资料。
10. 注册分类 5 中的人血液制品，如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，未使用特殊溶剂，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)。
11. 对注册分类 7、10 和 15 的生物制品，应首先从比较研究角度分析评价其制备工艺、质量标准和生物学活性(必要时包括药代动力学特征)与已上市销售制品的一致性。在上述方面与已上市制品基本相同，且已上市制品具有确切的临床安全性和有效性的前提下，毒理方面一般仅需采用一种相关动物进行试验研究，长期毒性试验的期限可仅为一个月；主要药效学方面可提供 1—2 项主要动物药效学试验，也可结合质量标准中的活性检测来综合考虑。注册申请人若能充分确证其与已上市制品的一致性，也可提出理由申请减免相应的药理毒理研究。
12. 对于注册分类 8 的制品，应考虑进行对正常菌群影响的研究。
13. 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理学和临床等方面的情况综合考虑，选择相应的试验项目。
- (1) 对于不改变原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，一般仅需提供溶血性和局部刺激性试验；根据处方变化情况，必要时需提供其他相关毒性研究资料；
 - (2) 脂质体等可能改变原制品药代动力学行为的特殊制剂，应在新旧剂型动物药代动力学比较研究数据的基础上，结合制品的性质、安全范围、临床适

应症和用药人群等因素设计药理毒理研究，并提交相关研究资料。

14. 对于注册分类 14 的制品，如果有充分的试验和/或文献依据证实其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的某些研究项目。

(五) 其他

1. 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并提供相关技术资料。
2. 生物制品增加新适应症的，按照该药品相应的新药注册分类申报并提供相关资料。如药学方面无改变且临床用药剂量和周期未增加，可免报相应的药理学、毒理和药代动力学研究资料。

五、关于临床试验的说明

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(试验组)要求为：I 期：20 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。
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。

六、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；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，按照注册分类 7 的规定报送资料；申请已在国内上市销售的生物制品，按照注册分类 15 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、公证文书及其中文译本。
申请未在国内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. 申请已在外国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。

第二部分 预防用生物制品

一、注册分类

1. 未在国内外上市销售的疫苗。
2. DNA 疫苗。
3. 已上市销售疫苗变更新的佐剂，偶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份疫苗。
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. 已在外国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。

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；采用新工艺制备并且实验室研究资料证明产品安全性和有效性明显提高的疫苗。
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。

二、申报资料项目

1. 综述资料：

- (1) 新制品名称；
- (2) 证明性文件；
- (3) 选题目的和依据；
- (4) 药品说明书样稿、起草说明及参考文献；
- (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) 菌（毒）种的来源、特性和鉴定资料；
- (2) 种子批的建立和检定资料；
- (3) 菌（毒）种传代稳定性研究资料；
- (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) 细胞基质的来源、特性和鉴定资料；
- (2) 细胞库的建立和检定资料；
- (3) 细胞的传代稳定性研究资料；
- (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) 培养液及添加成份的来源、质量标准等。

5. 生产工艺研究资料：

- (1) 疫苗原液生产工艺的研究资料，确定的理论和实验依据及验证资料；
- (2) 制剂的处方和工艺及其确定依据，辅料的来源及质量标准。

6. 质量研究资料，临床前有效性及安全性研究资料：

- (1) 质量研究及注册标准研究资料；
- (2) 检定方法的研究以及验证资料；
- (3) 与同类制品比较研究资料；
- (4) 产品抗原性、免疫原性和动物试验保护性的分析资料；

-
- (5) 动物过敏试验研究资料；
 - (6) 动物安全性评价资料。
 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、研究方案及知情同意书草案。
 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，包括临床试验方案、知情同意书样稿、伦理委员会批准件等。
 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，以及修改后的制造及检定规程。
 18. 连续三批试产品的制造及检定记录。

三、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. “-”指毋须报送的资料；
3. “±”指根据申报品种的具体情况要求或不要求。

四、申报资料的说明

1. 申请临床试验报送资料项目 1~11; 完成临床试验后报送资料项目 1、2 和 12~18。

2. 资料项目 1:

(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:

① 申请人机构合法登记证明文件(营业执照等)、《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的说明, 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、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。

3. 资料项目 3:

(1) 菌(毒)种的来源、特性和鉴定资料包括: 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)及保护力试验等研究;

(2) 种子批的建立和检定资料包括: 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; 主代种子批菌毒种还须进行基因序列测定;

(3) 菌(毒)种传代稳定性研究资料包括: 确定限定代次的研究资料, 检定项目参见种子批的检定项目。

4. 资料项目 4:

(1) 细胞基质的来源、特性和鉴定资料包括: 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;对于更换细胞基质生产的疫苗,原则上所用细胞基质的安全性风险不可高于已上市疫苗;

- (2) 细胞库的建立和检定资料包括: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) 细胞的传代稳定性研究资料包括:确定使用的限定代次,检定项目参照细胞库的检定项目,并增加致肿瘤试验;
- (4) 培养液及添加成份中涉及牛源性物质的,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;
- (5) 细菌疫苗一般可免报本项资料。

5. 资料项目 5:

- (1) 疫苗原液生产工艺的研究资料包括:优化生产工艺的主要技术参数,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及去除效果验证、偶合疫苗中抗原与载体的活化、偶合和纯化工艺、联合疫苗中各活性成份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;检验分析和验证在该生产工艺条件下产品的质量情况;
- (2) 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。

6. 资料项目 6 (1):

- (1) 对于纯化疫苗等,质量研究一般包括抗原组份、含量、分子量、纯度、特异性鉴别等的检测,同时应进行非有效成份含量(或者有害杂质残留量)分析并制定相应的限量标准;
- (2) 联合疫苗、偶合疫苗和多价疫苗中各单组份的质量研究和检定结果;
- (3) 生产工艺确定以后,应根据多批试制产品的检定结果,用统计学方法分析确定产品的注册标准;
- (4) 按注册分类 15 申报的疫苗,原则上其质量标准不得低于已上市同品种;
- (5) 采用 DNA 重组技术生产的疫苗,应参照治疗用生物制品要求提供相应资料。

7. 资料项目 6 (3):

如已有同类疫苗上市, 需与已上市疫苗进行比较研究; 如在已上市疫苗的基础上进行相应变更, 需与原疫苗进行质量比较研究; 对于联合疫苗, 需与各单独疫苗进行质量比较研究。

8. 资料项目 6 (6):

- (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. 资料项目 9 和 16:

疫苗的稳定性试验一般需将三批以上样品放置拟定贮存条件下, 每隔一定时间检测效力/活性等指标, 分析变化情况, 在重要时间点需进行全面检测。此外, 尚需进行加速稳定性研究。

10. 资料项目 18:

申报生产时连续三批试产品的生产规模应与其设计生产能力相符, 上市前后的生产规模应保持相对的一致性; 如上市后的生产规模有较大幅度变化, 则需按照补充申请重新申报。

五、关于临床试验的说明

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(试验组)要求: I 期: 20 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。
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. 每期的临床试验应当在设定的免疫程序完成后进行下一期的临床试验。
10. 对于首次申请在中国上市的疫苗, 应进行流行病学的保护力试验。

六、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。申请未在国内上市销售的疫

苗, 按照注册分类 1 的规定报送资料; 申请已在国外上市销售但尚未在中国上市销售的疫苗, 按照注册分类 6 规定报送资料; 申请已在国内上市销售的疫苗, 按照注册分类 15 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、公证文书及其中文译本。

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。对于首次申请在中国上市的疫苗，应进行流行病学的保护力试验。

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

附件 4:

药品补充申请注册事项及申报资料要求

一、注册事项

(一) 国家食品药品监督管理局审批的补充申请事项:

1. 持有新药证书的药品生产企业申请该药品的批准文号。
2. 使用药品商品名称。
3. 增加中药的功能主治、天然药物适应症或者化学药品、生物制品国内已有批准的适应症。
4. 变更用法用量或者变更适用人群范围但不改变给药途径。
5. 变更药品规格。
6. 变更药品处方中已有药用要求的辅料。
7. 改变影响药品质量的生产工艺。
8. 修改药品注册标准。
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。
10. 进口药品、国内生产的注射剂、眼用制剂、气雾剂、粉雾剂、喷雾剂变更直接接触药品的包装材料或者容器; 使用新型直接接触药品的包装材料或者容器。
11. 申请药品组合包装。
12. 新药的技术转让。
13. 修订或增加中药、天然药物说明书中药理毒理、临床试验、药代动力学等项目。
14. 改变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、药品有效期、包装规格等。
15. 改变进口药品的产地。
16. 改变进口药品的国外包装厂。
17. 进口药品在中国国内分包装。
18. 其他。

(二) 省级食品药品监督管理局批准国家食品药品监督管理局备案或国家食品药品监督管理局直接备案的进口药品补充申请事项:

19. 改变国内药品生产企业名称。
20. 国内药品生产企业内部改变药品生产场地。
21. 变更直接接触药品的包装材料或者容器(除上述第 10 事项外)。
22. 改变国内生产药品的有效期。
23. 改变进口药品制剂所用原料药的产地。

24. 变更进口药品外观, 但不改变药品标准的。
25. 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进口药品说明书。
26. 补充完善进口药品说明书安全性内容。
27. 按规定变更进口药品包装标签。
28. 改变进口药品注册代理机构。
29. 其他。

(三) 省级食品药品监督管理部门备案的补充申请事项:

30. 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国内生产药品说明书。
31. 补充完善国内生产药品说明书安全性内容。
32. 按规定变更国内生产药品包装标签。
33. 变更国内生产药品的包装规格。
34. 改变国内生产药品制剂的原料药产地。
35. 变更国内生产药品外观, 但不改变药品标准的。
36. 其他。

二、申报资料项目及其说明

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、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药品注册代理机构代理申报的, 应当提供委托文书、公证文书及其中文译本, 以及中国药品注册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、公证文书及其中文译本。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。除

变更药品规格、改变产地、改变制药厂商和注册地址名称外，生产国家或者地区药品管理机构不能出具有关证明文件的，可以依据当地法律法规的规定做出说明。

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原注册申请相关资料，申报资料项目按照附件 1~3 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 1~3 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 1~3 中相应的申报资料项目要求，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。

三、申报资料项目表

| 注册事项 | 申报资料项目 | | | | | | | | |
|--|--------|---|-----|---|----|----|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | | | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| | | ① | ② | ③ | | | | | |
| 持有新药证书的药品生产企业申请该药品的批准文号 | + | + | - | - | - | + | *1 | - | - |
| 使用药品商品名称 | + | + | *2 | + | + | + | - | - | - |
| 增加中药的功能主治或者化学药品、生物制品国内已有批准的适应症 | + | + | - | + | + | + | - | # | # |
| 变更用法用量或者变更适用人群范围但不改变给药途径 | + | + | - | + | + | + | - | # | # |
| 变更药品规格 | + | + | - | + | + | + | + | - | *3 |
| 变更药品处方中已有药用要求的辅料 | + | + | - | + | *4 | *4 | + | ± | ± |
| 改变影响药品质量的生产工艺 | + | + | - | + | *4 | *4 | + | # | # |
| 修改药品注册标准 | + | + | - | + | *4 | *4 | *5 | - | - |
| 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 | + | + | + | # | # | # |
| 变更直接接触药品的包装材料或者容器 | + | + | - | + | *4 | *4 | *7 | - | - |
| 申请药品组合包装 | + | + | - | + | + | + | - | *8 | *8 |
| 新药的技术转让 | *9 | + | *10 | - | + | + | *1 | - | *11 |
| 修订或增加中药、天然药物说明书中药理毒理、临床试验、药代动力学等项目 | + | + | - | ± | + | + | - | ± | ± |
| 改变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、药品有效期、包装规格等 | + | + | - | + | + | + | *4 | - | - |
| 改变进口药品的产地 | + | + | - | + | + | + | + | - | - |
| 改变进口药品的国外包装厂 | + | + | *12 | + | + | + | *13 | - | - |
| 进口药品在中国国内分包装 | + | + | *14 | - | + | + | *15 | - | - |
| 改变进口药品制剂所用原料药的产地 | + | + | - | + | - | - | + | - | - |
| 改变国内药品生产企业名称 | + | + | *16 | - | + | + | - | - | - |
| 国内药品生产企业内部改变药品生产场地 | + | + | *17 | - | *4 | *4 | *1 | - | - |
| 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 | + | + | *18 | - | + | + | - | - | - |
| 补充完善药品说明书的安全性内容 | + | + | - | + | + | + | - | *19 | *20 |
| 按规定变更药品包装标签 | + | + | *21 | + | - | + | - | - | - |
| 变更国内生产药品的包装规格 | + | + | - | - | + | + | *4 | - | *3 |
| 改变国内生产药品的有效期 | + | + | - | + | + | + | *22 | - | - |
| 改变国内生产药品制剂的原料药产地 | + | + | - | - | - | *4 | *23 | - | - |
| 变更药品外观,但不改变药品标准的 | + | + | - | + | + | *4 | + | - | - |
| 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、天然药物、化学药品、生物制品注册分类中已在外国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。其中药理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原件。
- *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. 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。
- *13. 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。
- *14. 提供进口药品分包装合同（含使用进口药品商标的授权）。
- *15. 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。
- *16. 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。
- *17. 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。
- *18. 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。
- *19. 可提供毒理研究的试验资料或者文献资料。
- *20. 可提供文献资料。
- *21. 按规定变更药品包装标签者，应提供有关规定的文件内容。

- *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、公证文书及其中文译本, 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“四、注册事项说明及有关要求”。

四、注册事项说明及有关要求

1. 注册事项 1, 持有新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的, 在具备相应生产条件以后, 申请生产该新药。
2. 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, 应当提供药理毒理试验资料或者文献资料。经批准后应当进行临床试验, 临床试验按中药新药要求;
 - (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症者, 须进行至少 60 对临床试验, 或者进行以使用此适应症的同品种为对照的生物等效性试验。
3. 注册事项 4, 变更用法用量或者变更适用人群范围但不改变给药途径, 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, 进行至少 100 对临床试验。
4. 注册事项 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 4 的要求提供相应资料, 必要时进行临床试验。
5. 注册事项 7, [JP3] 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。中药如有改变药用物质基础的, 应当提供药理学、药理毒理等方面的对比试验研究资料, 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。

6. 注册事项 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, 是指申请人自行要求进行替代或减去药材的申请, 不包括国家规定进行统一替代或减去药材的情形。

- (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, 必要时提供药理、毒理和临床试验资料。其替代药材若为毒性药材, 则还应当提供考察药品安全性的资料, 包括毒理对比试验资料, 必要时提供药效学试验资料, 并进行临床试验。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, 还应当进行药效、毒理的对比试验及相关制剂的临床等效性研究。
- (3) 申请减去毒性药材的, 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、药理实验资料, 并进行临床试验。
- (4) 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: 药材替代或减去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。减去毒性药材后, 应当与原药品针对主要病症进行主要药效学的比较研究。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。

7. 注册事项 11, 药品组合包装是指两种或者两种以上具有独立的适应症和用法用量的药品组成的包装。其不包括下列情形:

- (1) 已有相同活性成份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、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。
8. 注册事项 13，指根据试验资料或文献资料修订或增加中药、天然药物说明书中药理毒理、临床试验、药代动力学项目，不包括对功能主治、用法用量等项目的增加或修订。
 9. 注册事项 19，改变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。
 10. 注册事项 20，国内药品生产企业内部改变药品产地，包括原址改建或异地新建。
 11. 注册事项 25 和 30，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。除有专门规定或要求外，不包括修改适应症或功能主治、用法用量、规格等项目。
 12. 注册事项 26 和 31，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。不包括对适应症或功能主治、用法用量等项目增加使用范围。
 13. 注册事项 27 和 32，按规定变更药品包装标签，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。
 14. 注册事项 33，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媒的包装的，不得另行命名，所配注射器、输液器或者溶媒必须已获准注册，且注射器、输液器的灭菌有效期或者溶媒的有效期不得短于药品的有效期。
 15. 注册事项 23 和 34，改变原料药产地，是指改换或增加生产药品制剂所用原料药的生产厂。国内生产药品制剂改变原料药产地的，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。

-
16. 申报注册事项 1、5~10、12、15、20、21，应当对 3 个批号药品进行药品注册检验。申报注册事项 34，应当对 1 个批号药品进行药品注册检验。

附件 5:

药品再注册申报资料项目

一、境内生产药品

1. 证明性文件:

- (1) 药品批准证明文件及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作出说明。

3. 五年内药品临床使用情况及不良反应情况总结。

4. 有下列情形之一的, 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) 首次申请再注册药品需要进行 IV 期临床试验的, 应当提供 IV 期临床试验总结报告;
- (3) 首次申请再注册药品有新药监测期的, 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, 应当注明具体改变内容, 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、进口药品

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、公证文书及其中文译本;
- (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、公证文书及其中文译本;
- (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、公证文书及其中文译本, 以及中国代理机构的《营业执照》复印件。

-
2. 五年内在我国进口、销售情况的总结报告，对于不合格情况应当作出说明。
 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. 首次申请再注册药品有下列情形之一的，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. 在我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。

附件 6: 新药监测期 期限表 (说明: 除以下情形的 新药不设立监测期) (表 1~3)

表 1: 以下情形的 新药设立 5 年的监测期

| 中药、天然药物 | 化学药品 | 治疗性生物制品 | 预防用生物制品 |
|-------------------------------------|--|--------------------|------------------|
| 1. 未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取有效成份的制剂。 | 1. 未在国内外上市销售的药品中: 1.1 通过合成或者半合成的方法制得原料药的制剂; 1.2 天然物质中提取或者通过发酵提取的新有效单体的制剂; 1.3 用拆分或者合成等方法制得的已知药物中光学异构体的制剂; | 1. 未在国内外上市销售的生物制品。 | 1. 未在国内外上市销售的疫苗。 |

表 2：以下情形的新药设立 4 年的监测期

| 中药、天然药物 | 化学药品 | 治疗性生物制品 | 预防用生物制品 |
|---|--|---|---|
| <p>2. 新发现药材的制剂。</p> <p>4. 药材新药用部位的制剂。</p> <p>5. 未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取有效部位的制剂。</p> <p>6. 未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂中：</p> <p>6.1 中药复方制剂；</p> <p>6.2 天然药物复方制剂；</p> <p>6.3 中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂。</p> | <p>1. 未在国外上市销售的药品中：</p> <p>1.4 由已上市销售的多组份药物制备为较少组份的药物；</p> <p>1.5 新的复方制剂；</p> <p>2. 改变给药途径且尚未在国内上市销售的制剂。</p> <p>3. 已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的药品中：</p> <p>3.1 已在国外上市销售的制剂，和/或改变该制剂的剂型，但不改变给药途径的制剂；</p> | <p>2. 单克隆抗体。</p> <p>3. 基因治疗、体细胞治疗及其制品。</p> <p>4. 变态反应原制品。</p> <p>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份制品。</p> <p>6. 由已上市销售生物制品组成新的复方制品。</p> <p>7. 已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的生物制品。</p> <p>8. 含未经批准菌种制备的微生态制品。</p> <p>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）。</p> <p>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）。</p> <p>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）。</p> <p>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。</p> | <p>2. DNA 疫苗。</p> <p>3. 已上市销售疫苗变更的佐剂，偶合疫苗变更的载体。</p> <p>4. 由非纯化或全细胞（细菌、病毒等）疫苗改为纯化或者组份疫苗。</p> <p>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）。</p> <p>6. 已在国外上市销售但未在国内上市销售的疫苗。</p> <p>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。</p> <p>8. 与已上市销售疫苗保护性抗原谱不同的重组疫苗。</p> |

表 3：以下情形的新药设立 3 年的监测期

| 中药、天然药物 | 化学药品 | 治疗性生物制品 | 预防用生物制品 |
|---|--|---------------------------------|---|
| <p>7. 改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂。</p> <p>8. 改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂中采用特殊制剂技术者，如靶向制剂、缓释制剂、控释制剂。</p> | <p>3. 已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的药品中：</p> <p>3.2 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；</p> <p>3.3 改变给药途径并已在外国上市销售的制剂；</p> <p>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的制剂。</p> <p>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中采用特殊制剂技术者，如靶向制剂、缓释制剂、控释制剂。</p> | <p>14. 改变给药途径的生物制品（不包括 12）。</p> | <p>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；采用新工艺制备并且实验室研究资料证明产品安全性和有效性明显提高的疫苗。</p> <p>10. 改变灭活剂（方法）或者脱毒剂（方法）的疫苗。</p> <p>11. 改变给药途径的疫苗。</p> |