

## ·药事管理·

## 新 药 报 批 概 述

第二军医大学新药评价中心(上海 2000433)

袁伯俊 方裕强 宓鹤鸣

我国借鉴发达国家的经验,根据“药品管理法”规定,从1985年正式实施《新药审批办法》,从而使我国的新药上市有了法规的监督,该办法在实施过程中不断改进和完善有力地促进了我国医药卫生事业的发展,并为我国有更多更好的新药打进国际市场奠定了基础。

### 一、新药报批的重要性

药品的安全性至关重要,由于审批工作不严格而引起的药害事件已是屡见不鲜,1937年美国 Mussengill 公司用乙二醇代替丙二醇做溶剂制成一种磺胺配剂,未经动物试验即行上市(当时美国法律是允许的),结果引起107人死亡。50年代法国有有机锡胶囊事件(207人中毒 102人死亡)。60年代初,西德生产的反应停,致上万名婴儿畸形,震惊世界。70年代,日本8-羟基喹啉致8000多人失明或瘫痪。尽管药品管理越来越受重视,也越来越严格,但药害事件仍时有发生,抗动脉硬化药三苯乙醇致病人白内障;非甾体类抗炎药 Benoxaprofen 以万分之一的发生率致61人中毒死亡。因此,药品审批管理应尽可能的严肃、谨慎、马虎不得。

我国的药物研制长期在仿制国外,创制性新药较少,也无严重药害事件产生。作为我国特色的中药,一般均认为无副作用,其实不然。如野百合花抗肿瘤发生延迟性肝损伤;野金针菜治血吸虫,引起病人失明;黄连素注射液,引起过敏反应、肾小管堵塞、尿闭和死亡。而中药致过敏等不良反应报道更是屡见不鲜。

我国《药品管理法》第21条规定,研制新

药必须按规定向国家卫生部或省市级卫生部门报送研制方法,质量指标,药理及毒理试验结果等有关资料和样品,经批准后方可进行临床试验或验证。第22条规定,生产新药必须经卫生部批准并发给批准文号。国家卫生部则根据此法规制定了“新药审批方法”,因此,我国的药物研制,已是依法可依。现行科技评奖条件规定,新药研究若要评奖必须得到临床研究批准文号,要申报国家发明奖则需有生产文号。因此,从个人、单位、社会三方面的利益出发,新药报批势在必行。我们应做到有法必依。

### 二、新药报批的内容

新药报批内容按“新药审批方法”,西药全部为26项(中药23项)和0号资料(为新药各项实验研究工作的综合性概要,内容包括研究项目、工艺、药理、毒理、临床等各项实验及试验结果的综述摘要)其中临床前资料项目为西药19项(中药18项)和0号资料。依新药的类别不同,申报项目资料多少不同,详见“新药审批办法”附件3—4。按学科其内容可分为:

(一)药学评价 包括名称、结构、分子式、理化性质、定性鉴别、定量测定、处方依据、制剂工艺、稳定性试验、质量标准及说明书等。

(二)临床前药理评价 主要药效学、一般药理学、一般毒理学、特殊毒理学、药物依赖性试验和药代动力学。

(三)临床药理评价 I、II、III期临床试验或临床验证。

### 三、新药报批的技术要求

《新药审批办法》实施后,国家卫生部已先后颁发了与新药报批有关的一系列技术要求。主要有:

#### 1. 新药审批办法

附件五: 新药药理、毒理研究的技术要求

附件六: 新药(西药)临床研究的技术要求

附件七 新药(中药)临床研究的技术要求

2. 《新药审批办法》中有关中药问题的补充规定和说明

3. 关于新药审批管理的若干补充规定

4. 新生物制品审批办法

附件四: 新生物制品人体观察的技术要求

5. 新生物制品审批办法补充规定

6. 新药药理、毒理研究的技术要求的补充说明(讨论稿)

7. 新药(西药)理化、质量标准研究的技术要求

8. 有关新药报批若干问题的通知(1989年9月)

9. 关于中药新药标准品、对照品有关问题的通知(1989年12月7日)

此外,国家卫生部现已制定了“药物临床研究指导原则”,即将下发或正在制订的有: 新药(西药)毒理技术要求规范,药理学研究技术要求,分总论和各系统药物药效学研究技术要求,如降压药、抗肿瘤药药效学研究技术要求等。这些具体的技术要求属法规性文件,新药研究要以此为指导原则进行,否则事倍功半,资料不合要求,就不可能获得审批资格。

#### 四、新药审批组织

分国家级和地方省市级二级审批组织。省市级卫生部门的初审组织,主要是药审办与新药审评委员会,前者负责药物审批的日常工作,接受研制单位的咨询,必要时建议

介绍向上一级单位咨询,后者则主要负责新药的初步审评工作,提出初审意见。国家级的复审组织是卫生部药审办与新药审评委员会,委员会又具体分为西药、中药、生物制品三个分委会,其中西药分委会有11个专业组,中药和生物制品分委会各有4个专业组,卫生部药审办负责日常工作,组织对新药进行审评,审评委员会则是技术审查与咨询机构,负责对新药进行技术审评,提出咨询意见和建议。有条件的单位,组织相应机构进行预审,这对于保证申报资料符合规范和提高报批成功率均有一定的帮助。

#### 五、新药报批的程序

我国新药报批的程序具体可归纳为“三步申报、二级审批”:

二级审批:即省市级的初审和国家级的复审,初审主要是保证资料整齐、完整、标准、并保证上报新药的质量(新生物制品的初审与复审均在国家卫生部药审办进行)。复审是对新药的最终审评,由卫生部药审办组织进行并综合评委意见,报请主管领导批发。

三步申报:即申请临床研究、申请新药证书和申请正式生产。

新药研制单位按规定完成临床前各项研究之后,填写“新药临床研究申请表”,整理好规定项目的申报资料一式5份和连续3批样品,报省市级药审办进行书面形式审查和样品复检,合格者交审评委员会审评,综合审评意见,决定上报国家卫生部药审办,再次审查合格者,才能交国家新药审评委员会审评,参加会议审评的资料还另需一式15—20份,必须在会议前40天交卫生部药审办,正式受理后,发通知给初审单位和研究单位,作好准备参加审评答辩,必要时送样品复核,卫生部药审办综合评审意见,提出能否批准临床研究的意见,由药政局主管局长批准临床使用文号。I—III类新药和IV、V类中的麻醉药、精神药、放射性药品和计划生育药品申请

临床试验由国家卫生部批准,且均要经会议审评,Ⅳ、Ⅴ类新药临床验证可由省市级药审办批准,但需上报国家卫生部药审办备案,到申请新药证书和生产文号时要复审。

新药研究完成之后,填写新药证书申请表并重新整理资料,补充上报临床试验或临床验证有关资料,同样经初审后上报复审,等待审批。

获得新药证书后,试生产二年(Ⅳ、Ⅴ类新药是正式生产文号),试生产期间技术不能转让,药品也只能在临床医院使用或在指定的新药特药商店出售,不得全面上市,试生产期满后,按规定再次整理好资料,申请正式生产文号,经初审复审通过后,由卫生部主管部长签字发给正式生产文号。

## 六、审评方式

分为会议审评和书面审评二种。国家卫生部规定Ⅰ—Ⅲ类新药无论是申请临床研究还是申请新药证书,均需经会议审评,会议审评参加者主要是审评委员,也有特邀代表。首先是申报单位读申请报告,申述理由,然后是初审单位介绍初审情况和意见,最后是委员审评,药审办收集整理出综合意见,国家卫生部一般在审评后二月内作出审评决定,通知申报单位和初审单位。国家卫生部药品审评会议时间是每年3.7.11月下旬各一次。

书面审评是由药审办寄送资料给有关审评委员或专家,审定意见由药审办综合后提出审批意见。

## 七、一些值得注意的问题

对新药的总的要求是必须安全、有效和稳定,因此除对新药申报资料的一般技术要求进行审评外,主要对以下三方面进行严格审评:药品质量标准尤其是稳定性试验,临床前药理研究和临床药理研究。以上三方面的具体技术要求由另文详述,下面所说是审评中发现的一般问题。

1. 对报批的程序不明 新药报批必须

是初审→复审→裁定,试图通过其它途径是不可能的,只有将研制工作做好,实事求是,才能保证报批的成功。

2. 新药的概念不清 所谓新药指我国未生产过的药品;已生产的药品,凡增加新的适应症、改变给药途径和剂型的亦属新药。所以,新药不能理解为独一无二的,首创的才是新药,仿制药、复方药等均属新药,均应按需求报批。

3. 格式不符合规范 纸张应统一如16开稿纸大小,按新药审批办法统一编号,数字使用按人民日报1986年12月31日第三版进行,计量单位要用法定单位,不应写成论文形式,各个项目资料单一成册,不需报送的资料要有封面并说明不报理由,每份材料后面要注明负责人及其职称,资料保存地点、联系人,图表要按照中国药理学报要求绘制,参考文献要有角注。

4. 内容方面实事求是,说明问题就行。不能写成论文形式,也不能开题报告、鉴定材料、经济效益、社会效益等内容全写上,这些资料对审批无用。

5. 新药分类要准 这是申报资料中关键问题之一,分类不准,申报资料肯定不合格。首先要分清什么是单方制剂,什么是复方制剂,并不是所有二种以上成分就算复方,不能把制剂中的防腐剂、保护剂、抗氧剂等当成复方成分,如西药加白蛋白保护剂当成复方就错了。其次是中药Ⅲ类和Ⅳ类搞不清,Ⅳ类新中药是改变剂型的中成药,因此,药典已收载的药材大黄、水蛭等水提酒沉后制成的制剂,应是Ⅲ类而非Ⅳ类。第三是生化药品与生物制品分不开。我国的生化药品是指用生化方法研制的用于治疗药品,如抗生素、激素等;生物制品是指用微生物(细菌、噬菌体、立克次体、病毒等)、微生物代谢产物、动物毒素、人或动物的血液或组织等经加工而制成,作为预防,诊断,治疗用的制剂,如干扰素、胸腺素等。而在国

外, 这两类药统称为 **Biologic Products**。

6. 关于使用说明书的问题许多上报资料这项内容不合要求, 现将格式、内容叙述如下: [品名与结构式], 品名, 英文名, 拉丁名。[性状][药理作用], [吸收、分布、消除], [适应症], [用法与用量], [不良反应], [禁忌症], [规格], [贮藏], [包装][使用期限], [批准文号], [生产厂家]。以上各项需逐项写清, 且按序进行。有不少研究单位不愿在说明书上写出不良反应, 这是不对的, 如动物实验或临床已出现不良反应而没有在说明书上写明, 则有问题出现时, 要追究责任。

7. 转让与保护期问题, 主要研制单位拿到“新药证书”副本才有批准生产文号, 才能转让, 接受单位必须有“药品生产许可证”, 并按工艺生产 3—5 批样品, 报药检所检查合格后才能生产。“新药证书”正本只是一种荣誉, 不能转让, 且参加研制单位均可

有一本, 而付本却只有一本, 正式生产一年后, 若有必要, 可报送该药的质量考核、临床疗效、不良反应与市场要求情况等有关资料, 经省市级卫生部门初审后, 转国家卫生部复审, 申请第二个副本。

新药保护期已批准的新药, 其它单位在保护期内不得移植, 按新药证书颁发之日起: I 类 8 年, II 类 6 年, III 类 4 年, IV 类 3 年。

8. 补报资料及其它问题 凡向国家卫生部申报的新药, 经审查提出补充和修改意见后, 申请单位在规定期限内一次补齐, 逾期按退审处理, 退审后再次申报需重新从头开始。

同一产品几家申请时, 在未批准发放“新药证书”前均可受理, 以卫生部长签字日期为准, 已受理的审评完成, 一旦发放新药证书, 不再受理同一新药。

## 加强对病人的用药指导工作

空军兰州医院(兰州 730070) 宋江新

临床医药学的任务是保证用药安全、合理、有效, 为了达到这一目的, 需要进行多方面的工作。其中, 对患者进行必要的用药指导工作是一个重要方面。经常发生这样的情况, 病人将药物拿回去后, 却不知道怎样使用, 只好凭经验随意使用, 这不利于药效的发挥, 而且容易发生不良后果。另外由于多种原因病人往往并不按医嘱用药, 这类病人据国外调查多达 30%。而不依从医嘱, 再好的药物也可能无效, 甚至引起不良反应。因此, 做好用药指导工作, 是保证药物发挥最佳效果的重要前提, 是病人得到良好

治疗效果的必要条件, 并且将会大大减少药物毒副作用的发生, 减少服药错误的发生。特别是门诊病人没有医护人员的监护, 加强用药指导工作就显得更为重要。

一、用药与饮食 病人的饮食对药物的作用有一定的影响。食物能延缓胃排空, 因而能延缓口服药物的吸收, 推迟药效的出现, 并可能影响药物作用的强度和持续时间。如四环素饭后服用的血药浓度要比空腹时服用低 50~80%, 故应饭前服用; 抗酸药在饭后服用对胃酸缓冲作用仅保持半小时, 而空腹服用, 抗酸作用可维持 3~4 h; 一般