

中药、天然药物新药注册程序与要求说明

北京市药品审评中心

在《药品注册管理办法》(以下简称《办法》)中,中药、天然药物的注册分为9类,其中第1~8类为新药注册,第9类为已有国家标准药品的注册。此文笔者将针对中药、天然药物新药注册形式审查阶段中发现的问题,对该类药品注册程序及形式审查阶段对申报资料的要求作一归纳说明。

注册程序说明

目前国家对新药实施省级药品监督管理部门初审、国家食品药品监督管理局终审的两级审核,分临床试验和新药证书/生产两个注册审批阶段。

申请人向所在省、自治区、直辖市的食品药品监督管理局(以下简称省局)提出申请,省局对申报资料进行形式审查,符合要求的予以受理;不符合要求的通知申请人补正。受理后省局组织现场考核,对申报资料的完整性、规范性和真实性进行审核,并对申报药物的研制情况和条件进行核查,同时抽取样品通知省药检所进行复核检验。省局审查完成后将审查结论和全部申报资料上报国家食品药品监督管理局(以下简称国家局),国家局进行技术审评,视结果作出审批决定。

对申报资料(以下简称资料)的要求说明

1. 药品注册申请表(以下简称表)的填写说明

由于新药和已有国家标准药品的申请使用同一申请表,在填写申请分类(表第1项)和注册分类(表第3项)时应特别注意,以免选择错误。同时申请非处方药的,应当符合《办法》第一百一十九条(一)的规定,并应在资料3中阐明申请理由,并提供相关证明文件。

申请减免临床试验(表第4项)的,附加申请事项中应选择减或者免临床试验,并在临床试验资料综述中阐明理由。如附加申请事项(表第4项)选填“其它”事项的,应在其后以“:”相隔,注明具体附加或减免项目,并在表第37项“其他特别申明事项”中予以说明。

填写药品的汉语拼音(表第7项)时,应注意每个词的音节组成以及字母的大小写,同时要注意与资料中的拼写保持一致。

中药新药不可以使用商品名(表第10项)。

表第15、16项应当填写按1000制剂单位计算的处方量,即1000个制剂单位中所使用的原料药或辅料的量;处方内辅料不含包衣用物料。

如果处方中含有化学药品,则应明确该化学药品的来源,即应在表第17项中填写制剂中化学原料药来源,且需在资料2中分情况提供证明文件。一种情况为直接向原料药生产企业购买已取得药品批准文号原料药的,需提供:①营业执照、《药品生产许可证》、《药品GMP证书》。②原料药的批准证明文件:如《药品注册批件》、《药品注册证》、统一换发药品批准文号文件等。③原料药的质量标准及原料药出厂检验报告,检验标准应与提供的标准一致。④购货发票。原料药属于赠送的,应提供原料药生产企业出具的相关证明。⑤购销合同或供货协议复印件。此外,原料药为从原料药经销单位购买的,除提供上述文件外,还需提供经销商的合法登记文件,经销商与原料药生产企业的供货协议复印件,并应注意有无对销售对象的特别限制。另一种为使用进口原料药的,应提供以下文件:①进口原料药供货商合法登记证明文件:营业执照和《药品经营许可证》复

印件。②《进口药品注册证》或《医药产品注册证》复印件。③口岸药检所的进口检验报告书复印件。检验报告书上的注册证号应与《进口药品注册证》或《医药产品注册证》上的一致。④购货发票复印件:发票日期和购买数量与现场核查报告的日期和试制量不能出现矛盾。⑤购销合同或供货协议复印件。⑥报验单位与进口原料药供货商不一致的,还需提供进口报验单位与进口原料药供货商之间的供货协议复印件。此外,如原料药为实施批准文号管理的中药提取物,资料2亦应提供相关的证明性文件。

如有专利(本申请人的专利或他人的专利)应逐条详细填写(表第23项),并在资料2中提供详细的证明性文件。

表第26项如果选填“再次申请”,应说明原申请未获批准的原因。

表第28项中的注册地址应与其机构登记证明性文件(如营业执照、事业法人登记证等)中的住所一致;药品生产地址应与《药品生产许可证》中相应剂型的生产地址一致;申请临床试验阶段的品种可以不填写第28项机构1,可在报生产时确定生产企业;新开办企业或新建车间、新增剂型的,填写是否持有相应《药品生产质量管理规范》认证证书时,应选填“未持有”。

申请中药8类且属工艺无质的变化者,免临床试验直接报生产,规定不再发给新药证书,故不能填写第29项机构2。

若为一家以上单位共同申报的,则需指定联系机构,并填写第34项。

如果有与申报品种相关的原料药(药材)或制剂也在申报过程中(包括在其他省局)时,应填写第35项。

第38项需要由非法定代表人签名的,应当由法定代表人授权的负责人签名,并提供有效的委托签字授权书原件。

多家机构共同申报的,申请机构的名称、公章、法定代表人签字、日期各机构均应填写。

《药品注册申请表》各页的数据核对码必须一致,并加盖骑缝章(多家共同申报的,加盖一个申请人的公章即可)。

2. 申报资料准备说明

申请人应提供的证明性文件:①申请人机构合法登记证明文件,证明申请人资质的文件包括《企业营业执照》、《药品生产许可证》及变更记录页、《GMP证书》复印件。应注意文件载明的经营范围、生产范围应包括所注册的品种。此外注册品种是在新开办企业或新建车间中生产的,或为新增剂型时,也应当提供具有相应生产范围的《药品生产许可证》。②专利及其权属状态相关文件,申请人必须提供相关机构出具的该药品的专利查询文件,以证明该注册申请不涉及侵犯他人已有的专利权。对查到他人在中国有专利的,应提供相关文件并详细说明有关情况,解释不侵权的理由。不论是否自身有中国专利,都应当提供相关查询情况,并保证不侵犯他人专利权,承诺对可能的侵权后果承担全部法律责任。③品种的申报资格,申请人需提供近1个月之内从国家食品药品监督管理局网站上对药品名称和处方进行查询的结果,以确定该注册品种是否重名、重方及有无申报限制。④药包材注册证明文件,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》复印件或《进口药品包装材料和容器注册证》复印件。尚未批准注册的药包材,应提供注册受理通知书。⑤委托试验证明文件,应提供申请人与被委托机构的合同书,并附研究机构合法登记证明、必要的资质证明。⑥申请新药证书/生产的应提供《药物临床试验批件》的复印件。⑦原料药合法来源的证明性文件,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。

药品说明书及包装、标签的设计说明:药品说明书包括正文、设计样稿、起草说明及参考文献。说明书起草说明应阐明制订的依据,并对制订的项目及内容逐一进行解释。包装、标签设计样稿包括内标签、外标签的设计样稿。药品说明书及标签的设计应符合国家局“药品说明书和标签管理规定”(24号令)的要求。

药材来源及鉴定依据说明:非现行版《中国药典》正文收载的药材应注明标准的来源,并提供标准的复印件。法定标准未收载的药材应按《药品注册管理办法》中的相关规定申报。

生产工艺的研究资料及文献资料,辅料来源及质量标准说明:该项资料含处方、制法、工艺流程图及工艺研究四部分内容。处方应列出全部药味和用量(以g或ml为单位),各药味量应以制成1000个制剂单位的成品量为准。国家药品标准中未公布完整处方、制法或有制法而无制成量的,应提供其来源依据,并提供由国家药典委员会对申报的处方、制法与所依据的完整处方及制成量进行审核的相关文件。工艺流程图应列出全部生产工序的工艺条件和主要技术参数。申报中药8类的应提供现剂型与原剂型处方中各药味的换算并阐明口服生药量是否相当。非现行版《中国药典》收载的辅料应提供该辅料质量标准的复印件。

药品标准草案及起草说明:包括原料药来源标准、制剂质量标准及起草说明。制剂质量标准应按现行版《中国药典》格式规范化整理。质量标准起草说明应按正文逐项说明,确立每一项目的依据,并附研究的图谱、数据。

注意事项

1. 申报资料中的相关性、一致性

申报品种的同一事项,如药品名称、规格、标准来源依据、研究数据等,在各份资料中应保持一致性,相互关联,避免出现前后矛盾的情况。同时,相关文件、资料产生的时间顺序要合理,相互关联。

如原料药、实验动物购销合同、发票、检验(疫)等的时间,委托试验合同签订时间等应与各项试验研究的起止时间相关联,具有合理性。此外,相关事项之间,如各项试验研究的起止时间之间,投料量与产出量之间,申报品种剂型与所具有的生产范围之间,人员、设备、资源的配置等要相互关联一致,具有合理性。

2. 资料的有效性

各种证明文件、授权委托书、动物合格证及标准均应为有效文件。

3. 资料的可追溯性、完整性

各研究资料、试验数据、证明性文件要有可追溯性,即各资料、数据、文件之间的相互关系明确,来源清楚了,变更之处应提供相应的说明或相关的证明文件。研究过程、实验记录清楚完整。特别应注意的是,证明性文件、标准颁布件除提供首页外,有变更的还应提供变更页或修改件,标明有附件的应附全文;非处方药除提供涉及本申报品种的目录外,还应提交公布该品种目录文件的首页;标明签字的位置均应由相关人员签字,并注明日期。

4. 申报资料应字迹清晰,编排装订规范

申报资料所用字号应适中,使用常规字体,字迹清晰。全部申报资料应当使用中文,其他文种的资料应翻译成中文,并附原文。选用A4纸打印资料,编排页码。各资料项目应按照国家局规定的格式加封面,注明相关信息,加盖公章,并且要单独、侧面装订。

药品注册是一项复杂的工作,其间涉及许多步骤环节以及文件资料。申报人在实际工作中应根据不同注册分类特点和具体规定要求进行相关的试验研究工作,并根据各项试验结果或文献整理资料。

