



索引号	GGTG-2014-10136	主题分类
标题	国家食品药品监督管理总局关于发布中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则的通告（第1号）	
发布日期	2014-03-07	

## 国家食品药品监督管理总局关于发布中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则的通告（第1号）



发布时间：2014-03-07

## 国家食品药品监督管理总局

## 通告

2014年 第1号

关于发布中药、天然药物  
改变剂型研究技术指导原则的通告

为指导和规范已上市中药改变剂型研究，国家食品药品监督管理总局组织制定了《中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则》（见附件），现予发布，供中药研制相关机构和人员参考。

特此通告。

附件：中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则

国家食品药品监督管理总局

2014年3月7日

附件

中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则

## 一、概述

根据《药品注册管理办法》、《中药注册管理补充规定》等相关要求制定本指导原则，其目的主要用于指导申请人开展改变国内已上市销售中药、天然药物剂型（简称改剂型，下同）的研究。

药品上市销售后，随着药品生产与临床使用，对其有效性、安全性、稳定性、质量可控性有了进一步认识，同时随着科学技术的发展以及药品生产技术的提高，为研制、生产更具临床应用优势的剂型提供了可能。

本指导原则主要阐述改剂型的立题依据、剂型选择及改剂型研究所涉及的药学、非临床有效性与安全性、临床试验等方面的要求。申请人应根据本指导原则的基本要求，以及药品注册管理的相关规定，对原剂型与新剂型进行比较研究，评价剂型改变后对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。

## 二、基本原则

## （一）客观认识原剂型

改剂型研究是在原剂型基础上的再研究。改剂型研究应充分了解原剂型选择的科学性合理性，及其安全性、有效性等临床应用情况，针对原剂型的缺陷与不足，明确改剂型研究所要解决的问题，赋予新剂型更丰富的合理性和科学性内涵，彰显新剂型的优势。

## （二）必要、科学、合理

剂型的改变应符合剂型选择的要求，体现剂型改变的必要性、科学性、合理性。申请人应结合临床应用及药物性质，与原剂型比较，开展工艺、质量、稳定性、有效性、安全性等方面的研究，阐述新剂型的优势与特点。

## （三）提高、创新

改剂型应当是在原剂型基础上的提高与创新，通过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。此处的新技术是指适合于药物性质，而原剂型不曾采用或较原剂型所用技术有所改进的生产工艺技术。

## （四）临床应用优势

改剂型研究应以临床需求为导向，新剂型与原剂型比较应具有明显的临床应用优势。“明显的临床应用优势”主要体现在以下方面：

1.提高临床有效性:新剂型的临床疗效优于原剂型，并且其受益/风险比不得降低。

2.提高临床安全性:新剂型在提高安全性的同时,其有效性不能降低。如某些外用制剂存在一定的皮肤刺激或者过敏反应,改剂型后,皮肤刺激或过敏反应发生率明显降低。

3.提高临床顺应性:原剂型顺应性差,以致患者难以使用或不愿坚持使用,而且原剂型不能通过改变工艺、规格、辅料等措施解决顺应性差的问题,新剂型在有效性、安全性不降低的情况下,能使其顺应性得到实质性的提高。

4.其他:新剂型与原剂型相比,在有效性、安全性不降低的前提下,在环境保护等方面具有明显优势,且该优势是原剂型通过改变工艺等不能达到的。

### 三、立题依据

改剂型的申报应提供体现临床应用方面优势的立题依据。立题依据的提出应基于原剂型与新剂型的比较,应符合上述基本原则。立题依据应从临床用药、药物性质等角度,对改变剂型可能带来的益处和可能引发的安全性问题进行全面评价,提供改变剂型合理性的充分依据。试验数据或相关依据与改剂型的目的之间应具有明显的逻辑关系。

缓释、控释制剂应根据普通制剂的人体药代动力学参数及临床实际需要作为其立题依据。

### 四、剂型选择

新剂型的选择应在深入了解原剂型的临床使用情况及有效性、安全性、药物成分、作用等的基础上进行,并符合《中药、天然药物制剂研究技术指导原则》中有关剂型选择的要求。

剂型选择中,需要特别注意以下问题:

(一)临床应用优势:新剂型的选择和确定,应围绕临床应用优势从药物的理化性质及生物学性质、临床治疗需要、患者用药的顺应性等方面考虑。应充分考虑原剂型在临床应用上的缺陷与不足,并注意加以改进,通过研究,证明与已有制剂相比新剂型具有明显的优势。

(二)制剂原料的性质与用量:在选择剂型时,应考虑制剂原料的性质是否符合所选剂型的特点,了解其与辅料的相互作用,必要时还应了解其生物学性质,综合考虑不同剂型的载药量、需要加入的辅料种类与用量、临床用药剂量、患者的顺应性等来选用适宜的剂型。

### 五、药学研究

改剂型的药学研究应符合相关法规的要求,参照相关技术指导原则,并结合改剂型研究的特点开展研究工作。基于中药制剂的特点,改剂型药学研究应符合以下要求:

#### (一)原辅料

1.处方药味应与原剂型一致,应根据质量控制的要求,完善其质量标准,必要时增加相关质量控制项目。所用药材一般应固定基原、药用部位、产地、采收期及详细的加工炮制方法。无法定标准的原料,应研究建立质量标准,附于制剂质量标准后,并提供确证资料说明与原剂型所用原料的一致性。

2.所用辅料应符合药用辅料管理的相关规定和要求,一般应具有法定药用辅料标准。如使用新辅料应提供相关研究资料,并按新辅料申报要求,随制剂一起申请注册。

#### (二)制备工艺

选择的制备工艺应具有充分的合理性,并考虑工艺对药品安全性、有效性及质量可控性的影响。制备工艺步骤及条件均应明确,并提供充分的研究资料及工艺验证资料,说明其合理性。应注意以下几个方面:

1.在改剂型的工艺研究中,对于可能导致物质基础较原剂型发生改变的工艺,需要进一步从有效性与安全性的角度,阐述工艺选择的合理性。

2.对所用原料或中间体的理化性质应进行充分的研究,为制剂处方设计提供依据。所用辅料的种类、规格及用量等的确定应有充分的合理性。制剂处方设计还应结合制备工艺、稳定性影响因素等研究,对制剂处方进行优选。

3.应进行合适的中试以上规模的工艺验证研究,以保证确定的工艺与实际大生产的工艺相一致。

#### (三)质量研究与质量标准研究

1.质量研究工作中,应进行新剂型与原剂型的质量比较研究。对于可能发生药物成分变化的,应进行药物成分方面的比较研究,为工艺评价与工艺控制、制定质量标准、临床用药评价提供参考。

2.质量标准应符合新剂型的特点,并能体现控制产品安全性、有效性及质量的均一性、稳定性方面的要求。质量标准应达到目前中药新药质量控制要求。

#### (四)稳定性研究

稳定性研究应根据处方、工艺及其所含成分的理化性质、剂型的特点和质量控制的要求等选择能灵敏反映药品稳定性的指标进行,必要时应进行新剂型与原剂型的稳定性比较研究。

### 六、非临床有效性、安全性试验研究

应根据药学研究结果,依据相关法规要求,参照相关技术指导原则,开展改剂型的非临床试验研究。

改剂型的非临床有效性、安全性试验应根据立题依据进行合理的设计。如果是通过剂型因素影响药物的吸收、利用,则应采用制剂选择合适的动物进行相关的试验,以说明立题依据是否合理。如果是通过改剂型达到减少药物不良反应,则应通过非临床安全性试验说明是否初步达到了减少药物不良反应的目的。

在进行比较研究时,应注意选择合适的试验项目及检测指标,在预试验的基础上,原剂型及新剂型均应选择合适的剂量组进行比较。最终应根据非临床有效性及安全性试验结果,综合判断其可能的临床意义。

### 七、临床试验研究

改剂型的临床试验研究应在药学研究与非临床有效性、安全性试验研究后,并初步评估了剂型改变对药物成分及其吸收利用与有效性、安全性的影响基础上,根据相关法规要求,参照相关技术指导原则,开展临床试验研究,以证明改剂型的合理性和必要性,以及临床应用方面的优势。

具体临床试验研究的设计应根据改剂型的立题目的和依据进行,如定位于提高临床疗效,临床试验研究应采用优效性设计,临床试验研究的病例数应同时符合统计学要求和法规规定最低病例数要求。

新剂型的功能主治或适应症原则上应与原剂型相同,其中无法通过临床试验验证的,应提供相应的资料。

临床试验需根据试验目的、科学合理性、可行性等原则选择对照药物,改剂型研究一般需选择原剂型作为对照药。

本站由国家药品监督管理局主办 版权所有：国家药品监督管理局

Copyright © NMPA All Rights Reserved

网站标识码bm35000001 备案序号:京ICP备13027807号 京公网安备11010202008311号

地址：北京市西城区展览路北露园1号 | 邮编：100037 | [联系我们](#)



# 中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则

二〇一四年三月

# 中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则

## 一、概述

根据《药品注册管理办法》、《中药注册管理补充规定》等相关要求制定本指导原则，其目的主要用于指导申请人开展改变国内已上市销售中药、天然药物剂型（简称改剂型，下同）的研究。

药品上市销售后，随着药品生产与临床使用，对其有效性、安全性、稳定性、质量可控性有了进一步认识，同时随着科学技术的发展以及药品生产技术的提高，为研制、生产更具临床应用优势的药物剂型提供了可能。

本指导原则主要阐述改剂型的立题依据、剂型选择及改剂型研究所涉及的药学、非临床有效性与安全性、临床试验等方面的要求。申请人应根据本指导原则的基本要求，以及药品注册管理的相关规定，对原剂型与新剂型进行比较研究，评价剂型改变后对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。

## 二、基本原则

### （一）客观认识原剂型

改剂型研究是在原剂型基础上的再研究。改剂型研究应充分了解原剂型选择的科学合理性，及其安全性、有效性等临床应用情况，针对原剂型的缺陷与不足，明确改剂型研究所要解决的问题，赋予新剂型更丰富的合理性和科学性内涵，彰显新剂型的优势。

### （二）必要、科学、合理

剂型的改变应符合剂型选择的要求，体现剂型改变的必要性、科学性、合理性。申请人应结合临床应用及药物性质，与原剂型比较，开展工艺、质量、稳定性、有效性、安全性等方面的研究，阐述新剂型的优势与特点。

### （三）提高、创新

改剂型应当是在原剂型基础上的提高与创新，通过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。此处的新技术是指适合于药物性质，而原剂型不曾采用或较原剂型所用技术有所改进的生产工艺技术。

### （四）临床应用优势

改剂型研究应以临床需求为导向，新剂型与原剂型比较应具有明显的临床应用优势。“明显的临床应用优势”主要体现在以下方面：

1. 提高临床有效性：新剂型的临床疗效优于原剂型，并且其受益/风险比不得降低。
2. 提高临床安全性：新剂型在提高安全性的同时，其有效性不能降低。如某些外用制剂存在一定的皮肤刺激或者过敏反应，改剂型后，皮肤刺激或过敏反应发生率明显降低。
3. 提高临床顺应性：原剂型顺应性差，以致患者难以使用或不愿坚持使用，而且原剂型不能通过改变工艺、规格、辅料等措施解决顺应性差的问题，新剂型在有效性、安全性不降低的情况下，能使其顺应性得到实质性的提高。

4. 其他：新剂型与原剂型相比，在有效性、安全性不降低的前提下，在环境保护等方面具有明显优势，且该优势是原剂型通过改变工艺等不能达到的。

### 三、立题依据

改剂型的申报应提供体现临床应用方面优势的立题依据。立题依据的提出应基于原剂型与新剂型的比较，应符合上述基本原则。立题依据应从临床用药、药物性质等角度，对改变剂型可能带来的益处和可能引发的安全性问题进行全面评价，提供改变剂型合理性的充分依据。试验数据或相关依据与改剂型的目的之间应具有明显的逻辑关系。

缓释、控释制剂应根据普通制剂的人体药代动力学参数及临床实际需要作为其立题依据。

### 四、剂型选择

新剂型的选择应在深入了解原剂型的临床使用情况及有效性、安全性、药物成分、作用等的基础上进行，并符合《中药、天然药物制剂研究技术指导原则》中有关剂型选择的要求。

剂型选择中，需要特别注意以下问题：

（一）临床应用优势：新剂型的选择和确定，应围绕临床应用优势从药物的理化性质及生物学性质、临床治疗需要、患者用药的顺应

性等方面考虑。应充分考虑原剂型在临床应用上的缺陷与不足，并注意加以改进，通过研究，证明与已有制剂相比新剂型具有明显的优势。

（二）制剂原料的性质与用量：在选择剂型时，应考虑制剂原料的性质是否符合所选剂型的特点，了解其与辅料的相互作用，必要时还应了解其生物学性质，综合考虑不同剂型的载药量、需要加入的辅料种类与用量、临床用药剂量、患者的顺应性等来选用适宜的剂型。

## 五、药学研究

改剂型的药学研究应符合相关法规的要求，参照相关技术指导原则，并结合改剂型研究的特点开展研究工作。基于中药制剂的特点，改剂型药学研究应符合以下要求：

### （一）原辅料

1. 处方药味应与原剂型一致，应根据质量控制的要求，完善其质量标准，必要时增加相关质量控制项目。所用药材一般应固定基原、药用部位、产地、采收期及详细的加工炮制方法。无法定标准的原料，应研究建立质量标准，附于制剂质量标准后，并提供确证资料说明与原剂型所用原料的一致性。

2. 所用辅料应符合药用辅料管理的相关规定和要求，一般应具有法定药用辅料标准。如使用新辅料应提供相关研究资料，并按新辅料申报要求，随制剂一起申请注册。

### （二）制备工艺

选择的制备工艺应具有充分的合理性，并考虑工艺对药品安全

性、有效性及质量可控性的影响。制备工艺步骤及条件均应明确，并提供充分的研究资料及工艺验证资料，说明其合理性。应注意以下几个方面：

1. 在改剂型的工艺研究中，对于可能导致物质基础较原剂型发生改变的工艺，需要进一步从有效性与安全性的角度，阐述工艺选择的合理性。

2. 对所用原料或中间体的理化性质应进行充分的研究，为制剂处方设计提供依据。所用辅料的种类、规格及用量等的确定应有充分的合理性。制剂处方设计还应结合制备工艺、稳定性影响因素等研究，对制剂处方进行优选。

3. 应进行合适的中试以上规模的工艺验证研究，以保证确定的工艺与实际大生产的工艺相一致。

### （三）质量研究与质量标准研究

1. 质量研究工作中，应进行新剂型与原剂型的质量比较研究。对于可能发生药物成分变化的，应进行药物成分方面的比较研究，为工艺评价与工艺控制、制定质量标准、临床用药评价提供参考。

2. 质量标准应符合新剂型的特点，并能体现控制产品安全性、有效性及质量的均一性、稳定性方面的要求。质量标准应达到目前中药新药质量控制要求。

### （四）稳定性研究

稳定性研究应根据处方、工艺及其所含成分的理化性质、剂型的特点和质量控制的要求等选择能灵敏反映药品稳定性的指标进行，必要时应进行新剂型与原剂型的稳定性比较研究。

## **六、非临床有效性、安全性试验研究**

应根据药学研究结果，依据相关法规要求，参照相关技术指导原则，开展改剂型的非临床试验研究。

改剂型的非临床有效性、安全性试验应根据立题依据进行合理的设计。如果是通过剂型因素影响药物的吸收、利用，则应采用制剂选择合适的动物进行相关的试验，以说明立题依据是否合理。如果是通过改剂型达到减少药物不良反应，则应通过非临床安全性试验说明是否初步达到了减少药物不良反应的目的。

在进行比较研究时，应注意选择合适的试验项目及检测指标，在预试验的基础上，原剂型及新剂型均应选择合适的剂量组进行比较。最终应根据非临床有效性及安全性试验结果，综合判断其可能的临床意义。

## **七、临床试验研究**

改剂型的临床试验研究应在药学研究与非临床有效性、安全性试验研究后，并初步评估了剂型改变对药物成分及其吸收利用与有效性、安全性的影响基础上，根据相关法规要求，参照相关技术指导原

则，开展临床试验研究，以证明改剂型的合理性和必要性，以及临床应用方面的优势。

具体临床试验研究的设计应根据改剂型的立题目的和依据进行，如定位于提高临床疗效，临床试验研究应采用优效性设计，临床试验研究的病例数应同时符合统计学要求和法规规定最低病例数要求。

新剂型的功能主治或适应症原则上应与原剂型相同，其中无法通过临床试验验证的，应提供相应的资料。

临床试验需根据试验目的、科学合理性、可行性等原则选择对照药物，改剂型研究一般需选择原剂型作为对照药。