

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局(药品监督管理局)：

为完善注册管理法规体系，规范中药、天然药物的注册管理，鼓励创新，国家食品药品监督管理局组织制定了《天然药物新药研究技术要求》，现予印发，请参照执行。

国家食品药品监督管理局
2013 年 1 月 18 日

天然药物新药研究技术要求

一、概述

本技术要求所指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。其来源包括植物、动物和矿物，一般不包括来源于基因修饰动植物的物质、经微生物发酵或经化学等修饰的物质。

天然药物的研发应关注以下几点：一是以现代医药理论指导临床试验方案设计与评价；二是活性成份的确定应有充分的依据；三是应有充分的试验数据说明处方合理性、非临床和临床的有效性以及安全性；四是保证资源的可持续利用。

天然药物研发和注册应遵循《药品注册管理办法》附件 1 的注册分类和相关要求。
本技术要求围绕天然药物本身的特点进行阐述，研究的具体内容和设计方法可参照相关的中药、天然药物或化学药物研究技术指导原则。

二、一般原则

天然药物的研制应当符合现代医药理论，注重试验研究证据，体现临床应用价值，保证药物的安全有效和质量稳定均一。

为保障资源的可持续利用及保护生态环境，天然药物一般不应以野生动植物为原材料，若确需使用非重点保护野生动植物为原材料的，应提供相关研究资料证明相应品种的生产不会对资源及生态环境产生不利影响，如可使用不影响其生长、繁殖的药用部位为原材料等。

应对天然药物进行系统的化学成份研究，明确所含大类成份的结构类型及主要成份的结构，并应研究确定活性成份。

药理毒理学试验、早期临床试验用样品均应在固定工艺后制备，如不能保证中试样品与生产规模的样品基本一致，应该使用生产规模的样品进行以上研

究。Ⅲ期临床试验用样品应采用生产规模的样品。应在申报资料中提供药理毒理试验所用受试物的配制、质量检查和贮存等相关资料。

天然药物复方制剂是由多个提取物组成的制剂，各提取物应为已上市单方制剂的原料药。应采用主要药效学试验或毒理研究证明组方的合理性，必要时应说明处方组成之间的相互作用。

天然药物新药非临床安全性研究应遵循药物非临床研究质量管理规范（GLP），并在通过国家食品药品监督管理局认证的药物非临床安全性评价研究机构进行。

天然药物应进行体内过程的探索研究，以主要活性成份进行体内吸收、分布、代谢和排泄研究，了解其药代动力学基本特点。

天然药物应提供充分的非临床有效性和安全性研究资料，并进行作用机理研究。天然药物临床有效性应当采用现代医学方法和标准进行评价，适应症应采用现代医学术语规范描述。天然药物临床试验应遵循药物临床试验质量管理规范（GCP），并在通过国家药物临床试验机构资格认证的机构进行。临床试验设计及评价标准需参照化学药品临床试验相关技术指导原则。

申请人申请天然药物临床试验时既可一次性申请进行临床试验并提供支持临床试验的药学和非临床试验资料，也可根据具体情况申请阶段性（Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期）临床试验，并可分阶段提供支持相应临床试验的非临床安全性试验资料和药学资料。阶段性临床试验完成后，可以按补充申请的方式申请下一阶段的临床试验。

三、药学研究

为保证上市后天然药物质量的稳定均一，应对天然药物的生产进行全过程质量控制。应研究明确天然药物所含活性成份，并建立全面反映天然药物质量的标准。

（一）原材料

本技术要求中的“原材料”是指制备制剂处方中提取物所用的起始原料。

1. 应明确植物性原材料的基原、药用部位、产地、采收期、产地加工等信息。包含多种基原的，应使用其中一种基原。

2. 应说明保证所用原材料质量符合要求的方法。采用栽培植物的药用部位入药的，应参照中药材生产质量管理规范（GAP）有关要求，说明保证原材料质量稳定的方法和条件。采用野生动植物的药用部位入药的，应说明保证资源可持续利用的措施，提供药品生产对药材资源、生态环境等影响的评估报告。

3. 应提供由具资质单位出具的原材料的鉴定证明，及相关研究资料。

4. 应建立原材料的质量标准。质量标准中的质控项目应能反映原材料的质量，并体现其特点。对于可能有掺杂、掺伪的药材应进行研究，并在质量标准中建立相应质控项目。

5. 应明确原材料的包装材料或容器、贮存条件及贮存期。

6. 原材料为源于动物的药用部位或矿物的，可参照上述植物原材料的相关要求。以动物性原材料入药的，应对相关病原微生物进行灭活等研究。

（二）提取物

本技术要求中的“提取物”是指天然药物制剂处方中直接供制备制剂用的原料药。

1. 应明确提取物制备前原材料的前处理方法及条件。应提供提取物中外源性有害物质的研究资料，包括重金属及其他有害元素、农药、真菌毒素等。

2. 应研究确定合理的制备工艺。以活性成份为指标进行生产工艺路线、方法及参数等研究，尽可能多地保留活性成份，减少杂质。研究明确生产全过程质量控制的方法，确定符合规模化生产要求的生产工艺。

3. 应在深入而系统的化学成份研究的基础上，建立天然药物提取物的质量标准。除应建立活性成份的质控项目，并规定合理的含量范围外，多成份天然药物提取物质量标准中还应采用适宜的方法（如指纹图谱等）全面反映所含成份的信息。

4. 应研究确定提取物的包装材料或容器、贮存条件、有效期等。

5. 应建立生产过程中所用材料（如大孔吸附树脂等）的质量标准，明确处理方法及条件等；应明确所用关键设备的工作原理、关键参数等。

（三）制剂

1. 应明确所用辅料的质量标准、来源、质量状况；如需精制，应明确精制的方法、条件及标准。

2. 天然药物制剂应以提取物投料。应明确保证批与批之间制剂质量稳定均一的措施和方法。应根据活性成份理化性质、体外释放特点及药代研究数据，进行制剂处方及成型工艺研究，确定合理的辅料种类、用量及制剂成型工艺。研究明确生产全过程质量控制的方法，确定符合规模化生产要求的生产工艺。

3. 应在充分研究的基础上，研究建立天然药物制剂的质量标准。应建立全面反映制剂质量的检测项目，反映不同批次之间制剂质量的稳定均一。质量标准中除应建立活性成份的质控项目，并规定合理的含量范围外，多成份天然药物制剂质量标准中还应采用适宜的方法（如指纹图谱等）全面反映所含成份的信息。质量标准中相关要求的确定应以Ⅲ期临床试验用样品的质量为主要依据。必要时还应采用能够反映制剂质量的生物学方法。

4. 应研究确定制剂的包装、贮存条件、有效期等。应明确直接接触药品的包装材料或容器的质量标准及选用依据，必要时进行包装材料与药物的相容性研究。

5. 应明确生产过程中所用材料的质量标准、处理方法及条件等；明确所用关键设备的工作原理、关键参数等。

（四）分阶段申请临床试验的药学要求

天然药物新药的研究可根据探索性研究的需要分阶段申请临床试验，并参照以下各阶段的要求完成相应的药学研究。一次性申请全部临床试验的，可参照Ⅲ期临床试验的要求。

1. 申请进行Ⅰ期临床试验：应固定原材料的基原、产地、采收期等；明确提取物的生产工艺路线，固定关键参数；提供剂型选择的依据；完成中试研

究；建立原材料、提取物、制剂的质量标准草案。若含毒性成份应建立其质量控制方法。

2. 申请进行Ⅱ期临床试验：应建立初步的全过程质量控制体系，能够基本保证不同批次临床试验用样品质量的稳定均一。除可根据规模化生产的需要对成型工艺等进行调整、为满足临床试验的需要对规格进行研究外，其余工艺应固定。应建立原材料、提取物、制剂的质量标准，以及辅料、生产过程所用材料、直接接触药品的包装材料等的质量标准草案；完成提取物及制剂的初步稳定性考察，有效期满足临床试验的需要。

3. 申请进行Ⅲ期临床试验：应建立全过程质量控制体系。建立较完善的原材料质量控制方法；提取物及制剂的生产工艺稳定，并符合规模化生产的需要，明确详细的提取物及制剂“生产工艺”；建立较完整的质量标准体系，能够采用适当的指标和方法全面反映原材料、提取物及制剂的质量。应保证所用辅料、生产过程所用材料、直接接触药品的包装材料等的质量稳定；制剂的有效期满足临床试验的需要。

（五）上市前的药学要求

1. 应建立完善的全过程质量控制体系，基本保证上市后不同批次药品质量的稳定均一。

应建立完善原材料质量控制方法。保证原材料质量的相对稳定和资源的可持续利用。

提取物及制剂的生产工艺成熟、稳定，相关质量控制方法、要求及关键设备等明确。明确详细的提取物及制剂“生产工艺”。

应建立完整的质量标准体系，在原材料、提取物及制剂质量标准中建立活性成份的检测方法，采用适当的指标和方法全面反映原材料、提取物及制剂的质量。应保证所用辅料、生产过程所用材料、直接接触药品的包装材料等的质量稳定。

2. 明确原材料、提取物及制剂的包装材料、贮存条件及有效期（贮存期）。

3. 完成临床试验用样品与拟上市产品之间的质量对比研究和分析，能够保证上市后药品的质量与临床试验用样品一致。

四、药理毒理学研究

天然药物新药的药理毒理申报资料包括主要药效学、毒理学、药代动力学研究资料。此外，还包括活性成份筛选、确认等支持立题依据的药理毒理研究资料。

（一）非临床有效性研究

应重视天然药物活性成份筛选、确认阶段的药效学研究，为天然药物立题提供支持依据。

应关注天然药物非临床有效性研究的剂量探索。药效学试验受试物所采用的剂量应在预试验的基础上确定。对于主要药效学试验的关键指标，应进行量效关系的研究。必要时，还应与阳性对照药进行量效关系的比较研究。

应进行天然药物作用机制和作用特点的研究，为临床试验合理设计提供必要的信息。

（二）非临床安全性研究

非临床安全性评价的项目及内容应符合相关安全性研究技术指导原则的要求。

天然药物的非临床安全性评价主要包括急性毒性、长期毒性、安全药理学、生殖毒性、遗传毒性试验，必要时还需进行致癌性等试验研究；根据天然药物给药途径、制剂特点等，可能需进行相应的制剂安全性试验（过敏性试验、溶血性试验、局部刺激性试验）、依赖性试验等。

对于单一有效成份制成的天然药物，应当提供全套的毒理学研究资料，并在毒理学试验中伴随毒代动力学研究。成份相对明确的多成份制成的天然药物，鼓励进行毒代动力学探索研究。必要时，天然药物还应进行毒性机理的探索研究。

一般情况下，安全药理学、急性毒性、长期毒性和遗传毒性试验资料或文献资料应在申请临床试验时提供。临床试验前应采用两种哺乳动物（其中一种为非啮齿类）进行长期毒性试验。生殖毒性试验资料可根据临床试验的用药人群分别在分阶段申请临床或申请生产时提供。

毒理学试验中动物给药时限的确定应考虑拟申请的适应症、拟定的临床疗程以及上市后的实际用药情况（如长期或反复用药）。一般情况下，给药途径应与临床拟给药途径相一致。若为特殊给药途径，也可考虑采用能更充分暴露毒性的其他给药途径。

（三）非临床药代动力学研究

有效成份制成的天然药物应进行非临床药代动力学研究。可参考《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》。同时，应当充分考虑天然药物不同于化学药物的一些药代动力学特点，对天然药物体内过程适宜性评价应当充分结合药物的作用特点，开展活性代谢产物的跟踪研究。鼓励在天然药物研发的早期进行体内过程的评价研究，为给药途径的确定及后续研发提供参考数据。

多成份天然药物，在尽可能多地了解所含成份体内暴露程度的基础上，鼓励选择其中能反映主要药效的主要活性成份进行非临床药代动力学探索性研究。

进行非临床药代动力学研究时，应在不同给药剂量下考察天然药物主要活性成份的机体暴露情况，研究剂量与暴露的相关性，以解释药效学和毒理学试验结果。非临床药代动力学研究的首选动物应尽可能与药效学和/或毒理学试验所用动物一致，并尽可能在清醒状态下试验，最好对同一动物选择合适的采样点多次采样来进行测定。一般情况下，受试动物应采用雌雄各半，若发现药代动力学特征存在明显性别差异，则应增加动物数量以识别性别差异。

若临床试验中涉及到天然药物拟与其他药物联合应用的试验内容，应当对该天然药物与拟联合用药的已上市药品的相互作用进行研究，包括通过体外和体内药物代谢研究来评价药物间可能存在的相互作用。

（四）复方制剂

天然药物复方制剂除按照上述非临床有效性、安全性研究等内容进行研究之外，还应关注立项阶段的组方合理性研究，提供充分的试验数据，以支持其复方立题的合理性。

一般情况下，天然药物复方制剂应明确处方中已上市各提取物的药理作用特点，说明其在该复方制剂中所起的药效学作用。应开展配伍有效性研究，证明配伍的科学性、合理性；应进行复方配比研究，证明配伍的最佳配比。天然药物复方制剂的配伍配比研究，应以探索并确定其药物特点及临床优势为目标，针对其组方目的（如增效、减毒等），结合拟申请适应症，选择合适的主要药效模型进行研究。必要时，还需提供支持其处方组成的相互作用的药代动力学研究依据。对于以减毒为目的组成的复方制剂，应提供与含毒性成份的提取物比较的长期毒性试验资料，探索减毒的可能机制，或选择其他合适的毒性试验进行比较研究，为其处方合理性提供支持依据。

（五）申请不同阶段临床试验的非临床安全性要求

为降低研发风险，申请人可以申请不同阶段临床试验。对申请进行早期临床试验的品种，其非临床安全性评价资料有不同要求。

长期毒性试验的给药期限通常与拟申请临床试验的期限、临床适应症有关。申请不同临床阶段所需的长期毒性试验给药期限有所不同，具体期限可参照《药物重复给药毒性研究技术指导原则》。需要进行遗传毒性试验的天然药物，一般应在临床试验前完成标准组合的遗传毒性试验。若标准组合试验出现可疑或阳性试验结果，应追加进行其他相关试验，并根据具体情况来确定所需进行试验的内容及完成的时间。

需要进行生殖毒性试验的天然药物，如有效成份制成的天然药物等，一般应在临床试验前完成生育力与早期胚胎发育毒性试验（Ⅰ段生殖毒性试验）、胚胎-胎仔发育毒性试验（Ⅱ段生殖毒性试验）和围产期毒性试验（Ⅲ段生殖毒性试验）。根据具体情况，第二种动物的Ⅱ段生殖毒性试验及Ⅲ段生殖毒性试验也可考虑在不同临床阶段或上市申请前完成。用于某些特殊适应症的天然药物，若临床试验中明确不用于育龄人群、妊娠期或哺乳期等特殊人群，根据具体情况，生殖毒性试验也可在临床试验期间或上市申请前完成。

此外，以下情况的天然药物也应考虑进行生殖毒性试验，如用于育龄人群的生育调节药物（如避孕药、促精子生成药和治疗性功能障碍药等）、保胎药、可能对生殖系统产生影响的药物（如性激素或具有激素样活性的药物）、遗传毒性阳性药物和细胞毒性药物、长毒试验中发现对生殖系统有明显影响的药物，应根据具体情况提供相应的生殖毒性试验资料，此类天然药物应在申请临床试验前完成相应的生殖毒性试验。

需要进行致癌试验的天然药物一般可在临床试验期间或上市前完成。天然药物是否应进行致癌试验及进行致癌试验的时间安排，可参照《药物致癌试验必要性的技术指导原则》。

五、临床研究

（一）一般要求

1. 进行天然药物临床试验的医师及其他相关人员应接受临床研究培训，具备相应的资格和能力。

2. 天然药物临床试验应当科学合理设计，应遵循随机、盲法和对照的设计原则。在符合伦理原则的前提下，应采用安慰剂对照；当安慰剂对照设计不符合伦理原则时，可以采用有确切治疗效果的阳性药对照。对于安慰剂对照，研

研究者可以有多种设计方法，如使用“加载（add-on）”设计、剂量-效应设计等，必要时，建议在安慰剂对照的同时加入阳性对照（如三臂试验）。

3. 天然药物临床试验的有效性评价，包括受试者选择、主要疗效指标和次要疗效指标设计、给药方案、评价标准和方法等，需参照化学药品临床试验相关技术指导原则。

4. 天然药物临床试验应特别注重安全性评价，安全性指标设计应尽可能完善、合理，对已知的不良反应，包括文献、临床应用经验和毒理研究中的安全性提示，都应在临床试验设计中具体体现。对于慢性病或需要长期反复用药的情况，应在有效性试验结束后继续观察，并提供长期用药的安全性数据。

5. 天然药物的临床试验必须采取适当的措施以保护受试者，在知情同意书中要清楚地说明受试药物的特点。

（二）临床试验分期和要求

天然药物新药上市前应进行 I、II、III 期临床试验。

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。应在动物药代研究的基础上，进行人体药代动力学试验，其所得出的结果为后续临床试验方案的制定提供依据。耐受性试验旨在观察天然药物首次进行人体试验时的反应和剂量耐受关系。

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。此阶段的研究设计应根据具体研究目的，设计多个临床试验，采用合理的设计方法进行研究。II 期临床试验中需进行剂量效应研究，并对适用人群、给药方案、疗程、药物相互作用等进行探索性研究，为 III 期临床试验的方案设计和给药剂量方案的确定提供依据，以及为准确撰写说明书提供信息。

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，评价获益与风险关系，最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。天然药物 III 期临床试验应为具有足够样本量的随机对照试验。一般应采用两个确证性试验数据来说明其有效性。用于长期治疗不危及生命疾病的药物（如连续治疗 6 个月或以上，或者间断治疗的累计时间大于 6 个月），需提供长期给药的安全性数据，包括暴露 6 个月的受试者 300 至 600 例和暴露至少 1 年的受试者 100 例的数据。药物延长的暴露试验可以从 III 期临床试验开始。