**化学药品非处方药上市注册**

**技术指导原则**

**（征求意见稿）**

**国家药品监督管理局**

**2020年7月**

目录

[一、概述 3](#_Toc44317881)

[二、总体考虑 4](#_Toc44317882)

[三、技术要求 4](#_Toc44317883)

[（一）药学研究 5](#_Toc44317884)

[（二）药理毒理学研究 5](#_Toc44317885)

[（三）临床药理学研究 5](#_Toc44317886)

[（四）临床研究 6](#_Toc44317887)

[附表： 7](#_Toc44317888)

[附则： 8](#_Toc44317889)

# 一、概述

非处方药是指由国家药品监督管理部门批准的，不需要凭执业医师和执业助理医师处方，消费者可以自行判断、购买和使用的药品。非处方药具有有效性明确，安全性范围广，误用和滥用风险低，适应症和用法用量确定，且易于人群自行判断、使用与管理的特点。除此之外，非处方药在剂型、规格、口味、颜色、气味、包装等方面能够更好的满足人群个性化的用药需求。

《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第27号）明确规定，处方药和非处方药实行分类注册和转换管理，符合以下情形之一的，可以直接提出非处方药上市许可申请：（一）境内已有相同活性成分、适应症（或者功能主治）、剂型、规格的非处方药上市的药品；（二）经国家药品监督管理局确定的非处方药改变剂型或者规格，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；（三）使用国家药品监督管理局确定的非处方药的活性成份组成的新的复方制剂；（四）其他直接申报非处方药上市许可的情形。

本指导原则基于我国非处方药注册申报特点，围绕以上四种情形，制定非处方药上市许可申请的技术要求。本指导原则着重阐述非处方药上市许可申请所涉及技术要求中的总体考虑，研发中的一般原则与标准，如药品生产质量管理规范（GMP）、药物临床试验质量管理规范（GCP）等，执行与处方药上市许可申请一致的原则。

通常，非处方药包括化学药品类，以及中药和天然药物类。本指导原则仅适用于化学药品类非处方药。

# 二、总体考虑

根据非处方药的特点，有如下总体考虑：

（一）认可在已上市的非处方药基础上，结合适应症和品种特点，开发适合我国人群喜好及用药习惯且质量可控的非处方药品种。

（二）非处方药临床价值（临床需求）的评估，以满足我国人群的个性化用药需求为考虑，不做优势性比较。

（三）长期广泛的境内外人用经验可以作为重要证据，用于评估非处方药在我国上市的获益风险，并根据评估结果，考虑适当简化或豁免上市注册相关临床研究。

（四）对于难以明确参比制剂的非处方药品种，在认可临床价值（临床需求）的前提下，可采用质量提升方式开展仿制药评价。

# 三、技术要求

按照《药品注册管理办法》第三十六条规定的可以直接提出非处方药上市许可申请的四种情形，分别从药学研究、药理毒理学研究、临床药理学研究和临床研究方面对相关技术要求提出建议，与四种情形相对应的具体研究要求详见附表。

## （一）药学研究

质量可控是支持药品注册上市的基本要求。对于非处方药的质量可控性要求与处方药一致。对于参比制剂已公示认可的品种，应开展与参比制剂的药学对比研究。考虑到部分非处方药上市时间较早，质量研究不充分，质量控制的部分指标或限度以现行技术要求为评价标准。对于难以明确参比制剂的非处方药品种，在认可临床价值（临床需求）的前提下，可采用质量提升方式开展仿制药评价。

## （二）药理毒理学研究

对于已有长期广泛人用基础或已有较高质量临床研究证据的非处方药品种，通常不再要求进行临床前药理毒理学研究。如无法提供充分证据支持人体安全性或药效可靠性，应考虑开展适当的临床前药理毒理学研究，提供非临床药效和安全性方面的证据，为后续进入人体试验或人体应用的获益风险评估提供支持。

## （三）临床药理学研究

针对非处方药的仿制开发，遵循与处方药一致的原则，通过适当的研究证明与参比制剂的生物等效性。对于外用局部起效的非处方仿制药，在确保药品质量和局部安全性与参比制剂基本一致的前提下，可以豁免生物等效性研究。

对于改剂型或改规格的非处方药品种，需要开展必要的生物等效性或生物利用度比较试验。对于采用已确定的非处方药活性成份组成的新复方，需要考虑开展与单方合用对比的生物等效性研究，以及必要的药物相互作用研究。

申报新的非处方药活性成分、改变给药途径或新增适应症（用药人群）的非处方药品种，应开展必要的临床药理学研究，考察其人体药代动力学特征，为可能涉及的剂量或给药方式变化提供支持证据。

## （四）临床研究

对于已有较充分证据支持非处方药途径使用的安全性和有效性的品种，应尽可能利用已获得的数据支持注册，避免不必要的临床研究及简化必要的临床研究。

对于已在境外上市的非处方药，需结合其上市批准时间、上市前研究基础、上市后应用情况，综合考虑临床价值（临床需求）及我国上市注册研究要求。对于境外上市基础较好的非处方药，可以参考《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》，符合要求的品种，可以豁免临床研究，或仅开展疗效验证性研究。

对于改剂型或改规格的非处方药品种，以及采用已确定的非处方药活性成份组成的新复方，在临床价值（临床需求）明确且不增加安全性风险的前提下，无需证明临床优势。

仅改变口味、颜色、气味、清凉度、稠度、硬度、包装规格等，且变更事项不影响药品质量和疗效特征的非处方药仿制品种，除开展仿制所必须的研究之外，无需进行额外临床研究。

对于一些在剂型、给药装置、给药操作方法等方面具有特殊性的非处方药品种，应额外提供其是否符合我国人群用药习惯及便利性的相关依据。

# 附表：

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **申报类别** | **情形描述** | | | | **研究要求** | | | |
| **药学研究** | **药理毒理学研究** | **临床药理学研究** | **临床研究** |
| （一）境内已有相同活性成分、适应症、剂型、规格的非处方药上市的药品 | 1.仿制境内上市的非处方药 | | 1.1.所有特征一致 | | 同处方药要求 | 豁免 | 豁免/BE | 豁免 |
| 1.2.仅改变口味、颜色、气味、清凉度、稠度、硬度、包装规格等，且变更事项不影响药品质量和疗效特征 | | 同1.1.的技术要求 | | | |
| （二）经国家药品监督管理局确定的非处方药改变剂型或者规格，但不改变适应症、给药剂量以及给药途径的药品 | 1.在境内上市的非处方药基础上，改变剂型 | | 1.1.相同释药行为的新剂型 | | 同处方药要求 | 豁免 | 豁免/BE | 豁免 |
| 1.2.改变释药行为的新剂型 | | 同处方药要求 | 豁免/必要的毒理毒代研究 | 豁免/BE或BA | 豁免/必要的桥接研究 |
| 2.在境内已上市的非处方药基础上，改变规格 | | | | 同处方药要求 | 豁免 | 豁免/BE或BA | 豁免 |
| （三）使用国家药品监督管理局确定的非处方药的活性成份组成的新的复方制剂 | 1.境内上市的非处方药活性成分组成的新复方 | | | | 同处方药要求 | 豁免/必要的毒理毒代研究 | 必要的BE和药物相互作用研究 | 豁免/必要的桥接研究 |
| （四）其他直接申报非处方药上市许可的情形 | 1.境外上市的非处方药 | 1.1.上市基础良好 | | | 同处方药要求 | 豁免 | 豁免 | 豁免/必要的桥接研究 |
| 1.2.上市基础较好，但需按照我国注册要求补充部分研究内容 | | | 同处方药要求 | 豁免/必要的毒理毒代研究 | 豁免/必要的临床药理学研究 | 豁免/必要的桥接研究 |
| 1.3.上市基础较差，无法通过补充研究达到我国注册要求 | | | 不建议申报 | | | |
| 2.仿制境外上市但境内未上市的非处方药 | 2.1.所有特征一致 | | 2.1.1.被仿品境外上市基础良好 | 同处方药要求 | 豁免 | BE | 豁免/必要的桥接研究 |
| 2.1.2.被仿品境外上市基础较好，但需按照我国注册要求补充部分研究内容 | 同处方药要求 | 豁免/必要的毒理毒代研究 | BE及必要的临床药理学研究 | 豁免/必要的桥接研究 |
| 2.1.3.被仿品境外上市基础较差，无法通过补充研究达到我国注册要求 | 不建议申报 | | | |
| 2.2.在被仿品基础上，仅改变口味、颜色、气味、清凉度、稠度、硬度、包装规格等，且变更事项不影响药品质量和疗效特征 | | | 同2.1.1.和2.1.2.的技术要求 | | | |
| 3. 境内已上市的非处方药，新增适应症/用药人群 | | | | 同处方药要求 | 必要的毒理毒代研究 | 必要的临床药理学研究 | 必要的疗效验证或确证研究 |
| 4. 境内已上市的非处方药，新增给药途径 | | | | 同处方药要求 | 必要的毒理毒代研究 | 必要的临床药理学研究 | 必要的疗效验证或确证研究 |
| 5.新活性成分的非处方药 | | | | 同处方药要求 | 必要的毒理毒代研究 | 必要的临床药理学研究 | 必要的疗效验证或确证研究 |

# 附则：

本指导原则由国家药品监督管理局负责解释。

本指导原则自《药品注册管理办法》实施后执行。