

创新药（化学药）Ⅲ期临床试验药学研究信息指南

二〇一八年四月

创新药（化学药）Ⅲ期临床试验 药学研究信息指南

创新药药学研究随着研发进展的不断深入，在不同阶段有着不同的研究目的。在创新药临床研究期间，提供的药学研究信息应重点关注临床试验中与受试者安全性相关的部分，研究的深度和广度以及提供信息量的多少需要综合考虑多种因素，包括药物自身特点、剂型和给药途径、研发阶段、目标人群、疾病的特点和严重程度、临床试验周期等。一般而言，Ⅲ期临床的研究周期较长、受试者较多、临床样品需求量较大，同时伴随研究进展所获得的药学信息也逐渐丰富，这决定了进入Ⅲ期临床试验所需提供的药学研究信息不同于Ⅰ/Ⅱ期临床试验。

由于药品的复杂多样性，本指南旨在阐述支持创新药（化学药）进入Ⅲ期临床试验药学研究信息的一般性要求。如临床样品采用非常规生产工艺制备，可能需提供更详细的研究信息。

原料药

S.1 基本信息

S.1.1 药品名称

提供原料药命名的相关信息：INN（如已拟定）、中文通用名（如已拟定）、中英文化学名、代号、其他名称等。

S.1.2 结构

提供已阐明的原料药结构信息，如结构式（应包括成盐和溶剂合物比例、手性/立体化学）、分子式、分子量。

S.1.3 基本性质

列明原料药关键的理化性质及生物药剂学性质，如溶解度、渗透性、BCS分类（如已确定）、引湿性、解离常数（pka）、分配系数（LogP/LogD）、晶型、等电点等。

S.2 生产

S.2.1 生产商

列明原料药生产中（包括生产、检验放行）涉及的所有厂商名称和完整地址。如涉及多个生产厂，还需列明各生产厂的具体职责。

S.2.2 生产工艺和过程控制

提供合成路线、工艺流程图以及工艺描述。工艺描述建议包括：（1）批量（范围）；（2）各物料投料比例、合成操作和后处理操作，注明操作条件/参数（如时间、温度）和过程控制（简要描述分析方法），列明用到的溶剂、试剂、催化剂等。

如原料药制备过程包含发酵工艺、提取工艺、多肽合成工艺、小分子核酸制备工艺等，需提供证明工艺稳定、可控的详细信息。

对于无菌原料药，需提供灭菌工艺和无菌保证措施。

S.2.3 物料控制

按照工艺流程图中的工序，列表说明生产中用到的所有物料（如起始原料、反应试剂、溶剂、催化剂等），说明其质控信息、使用步骤。对于由所用物料引入终产品的杂质，包括异构体（如

适用)、毒性有机溶剂/催化剂、潜在遗传毒性杂质和生物外源性物质(如适用)等,需进行控制或结合后续步骤的转化、清除情况进行说明。

建议对起始原料选择的合理性进行说明,提供起始原料供应商、制备路线和简要工艺描述以及控制标准(包括检查项目、分析方法描述和暂定限度)。对于发酵来源原料或天然提取物作为起始原料,还需提供详细资料证明潜在的引起安全性担忧的其他外源性物质(如TSE/BSE及其他病毒、细菌、支原体、真菌和致敏性物质等)得到控制或在后续工艺步骤中被清除。

S.2.4 关键步骤和中间体的控制

如已确定生产的关键步骤,需列出关键步骤及其工艺参数控制范围。

提供已分离的中间体的控制标准(包括检查项目、分析方法简要描述和暂定限度)。必要时,需提供分析方法的初步验证信息。

S.2.5 工艺验证和评价

不适用。

S.2.6 生产工艺的开发

提供相对于I/II期临床样品可能影响到药物质量的重大工艺变更,提供具体变更内容和变更前后的相关研究信息以及必要的安全性风险评估。

对于无菌原料药,如原料药无菌生产工艺发生变更,需详细描述变更原因、变更内容,提供变更研究信息并对变更的合理性进行说明。

S.3 特性鉴定

S.3.1 结构及其他特性

提供确证原料药结构的研究信息，例如元素分析、高分辨质谱、红外、核磁、紫外、质谱、单晶X衍射（如适用）等。对于多肽类药物/核酸类药物，需提供序列测定、氨基酸/核酸比例、高级结构确定等信息。需提供结构确证用样品信息，具体数据、图谱以及解析过程。

如适用，提供盐型、立体构型、晶型、粒度及分布研究信息。

S.3.2 杂质

列表说明杂质分析情况，包括杂质名称和/或代号、结构、来源、是否订入标准、安全性支持限度等。对于结构尚未阐明的超过鉴定限度的杂质，也需提供相对保留时间、是否在标准中作为特定杂质控制、安全性支持限度等信息。

对于工艺中用到的溶剂/催化剂但未进行常规控制的，需进行分析说明。

对于潜在的遗传毒性杂质，需提供相关研究信息（如来源、结构、控制策略等）。

如原料药制备过程包含发酵或提取步骤，还需提供工艺中潜在的引起安全性担忧的其他外源性物质的分析鉴别、来源情况，如病毒（TSE/BSE等）、细菌、支原体、真菌和致敏性物质等。

S.4 质量控制

S.4.1 质量标准

以表格形式提供原料药的质量标准，包括检测项目、方法（可仅列明方法种类，如HPLC法）、暂定限度。

无菌工艺制剂所用的原料药需进行微生物控制。

S.4.2 分析方法

提供具体分析方法（如采用色谱方法，需明确色谱条件）。

S.4.3 分析方法的验证

以表格的形式总结方法学验证结果，需提供典型图谱。如选择药典方法，需提供药典方法适用性确认信息。

S.4.4 批分析

更新批分析汇总，包括非临床安全性研究批次、I/II期临床样品批次、稳定性批次以及可代表III期临床样品的批次。需注明批号、批量、生产工艺（可以代号表示）、生产地点、生产日期、用途、分析方法（可以编号或版本号表示）、控制限度以及实测结果。

提供可以代表III期临床样品批次的检验报告。

S.4.5 质量标准制定依据

说明质量标准中的项目设定以及关键项目（如杂质、可能影响制剂性能的质量特性）限度设定依据。

提供相对于I/II期临床样品质量标准，III期临床样品质量标准变更的内容。如涉及质量标准放宽（如删减检查项目、放宽限度要求），需提供变更原因以及变更依据。如涉及杂质分析方法的重大变更，需提供支持变更的研究信息，评估方法变更的合理性。必要时，采用变更前、后方法对安全性研究批次重新测定，评估杂质限度的合理性。

S.5 对照品

对于自制对照品建议提供来源、制备或纯化方法、必要的结构鉴定、标化方法和标化结果。对于外购对照品，需说明来

源并提供说明书和批号。

S.6 包装系统

提供现采用的包装材料和容器，与前期相比如有重大变更，需详细说明。

S.7 稳定性

以表格形式提供迄今获得的支持开展III期临床试验的稳定性研究结果，列明稳定性批次的批号、批量、生产地点、生产日期、所用工艺（可以代号表示），各稳定性研究使用的分析方法（可以编号或版本号表示）。提供关键项目（如有关物质等）的代表性图谱（如起点、已完成最长时间点、质量发生明显变化的时间点等）。

对稳定性数据进行总结，可结合强制降解试验对于可能的降解途径进行讨论。

基于稳定性研究结果，说明拟定的有效期/复验期和贮存条件。如未规定有效期/复验期，应承诺制剂生产前对原料药重新进行检验。

为确保NDA阶段获得足够稳定性数据，建议提供正式稳定性研究方案。

制剂

P.1 剂型及产品组成

以列表方式提供III期临床样品单位剂量的处方组成，明确辅料名称、用量、功能及其执行标准。如用到预混辅料需明确其组成，对于包衣材料和胶囊壳尽可能明确其组成。对于制剂中用到但最终去除的成分，也需列出。如附带专用溶剂，需按照上述要求提供其组成。

对于特殊制剂（比如用到特定给药装置的吸入制剂、鼻喷剂等），III期临床样品处方和给药装置应与商业化产品保持相似。

P.2 产品开发

简要描述剂型、规格、处方、工艺开发过程。

对于发生药包材相互作用风险高的制剂（如吸入制剂、注射剂、眼用制剂以及口服溶液等），需提供必要的相容性研究信息（如可提取物、浸出物等）。

对于需要临用现配制的产品，需提供相关的稀释配伍稳定性研究信息以及配制方法。

对于特定人群（如儿童）用药，药品成分、剂型和给药装置（如有）应安全，并适用于该特定人群。

与 I / II 期临床样品相比，如剂型、处方、规格发生了可能影响到产品质量特性（如引起杂质谱的改变、影响到体内行为等）的重大变更，需说明具体变更内容、变更原因，并注意评估风险，视风险程度对变更前后样品开展适当的体外和/或体内桥接研究。

与 I / II 期临床样品相比，如生产工艺发生了可能影响到产品质量特性的重大变更，需说明具体变更内容、变更原因，并注意评估风险，视风险程度对变更前后样品开展适当的体外和/或体内桥接研究。

对于无菌制剂，如灭菌工艺发生变更，需对变更的合理性进行说明。

P.3 生产

P.3.1 生产商

列明所有与III期临床样品生产(包括生产、包装、检验放行)相关的厂商名称及完整地址。如涉及多个生产厂,还需列明各生产厂的职责。

P.3.2 批处方

提供III期临床样品批处方(如可能,注明批量或批量范围),列明各成分名称、用量。如有过量加入的情况需给予说明。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也需列出。

P.3.3 生产工艺和过程控制

提供III期临床样品的生产工艺流程图和生产工艺描述,以及相关的过程控制。

如采用了非常规生产工艺,需详细描述。

对于无菌制剂,需提供较为详细的灭菌工艺及过程控制。

P.3.4 关键步骤和中间体的控制

如已确定生产的关键步骤,需提供关键步骤的工艺参数控制范围;如已对制剂中间体进行控制,需提供其标准。

对于制剂中间体,如需贮存,需明确贮存条件和可贮存时间,必要时提供支持性研究结果。

P.3.5 工艺验证/评价

通常不需要提供工艺验证信息。如采用非常规生产工艺,需提供足够的信息评估工艺的稳定性和可控性。其中,如采用非常规灭菌工艺,需提供足够的信息评估产品的无菌保证水平。

P.4 辅料控制

如所用辅料执行药典标准,需列明生产商、基本信息(如

型号、来源、组分等)、具体执行的药典标准(比如中国药典Ch.P、美国药典USP, 欧洲药典Ph.Eur, 日本药典JP等)。如所用辅料执行其他行业标准或者企业标准, 需列明具体标准, 描述主要项目采用的方法。

对于国内外制剂中尚未使用过的全新辅料, 应按照关联申报要求提供相关信息或者进行关联申报。

对于人源/动物源性辅料, 应声明无安全性风险(如TSE/BSE及其他病毒等)。

P.5 质量控制

P.5.1 质量标准

以表格形式提供制剂的放行标准及货架期标准(如适用), 包括检测项目、方法(可仅列明方法种类, 如HPLC法)、暂定限度。

通常, 检测项目至少应包含鉴别、降解产物和含量测定。此外, 还应包含针对剂型的特定检查项目和限度要求(如口服固体制剂的溶出度/崩解时限, 含量均匀度检查等; 注射剂的pH值、细菌内毒素和无菌检查等)。

如附带专用溶剂, 需提供专用溶剂的质量标准。

P.5.2 分析方法

提供具体分析方法(如采用色谱方法, 需明确色谱条件)。

P.5.3 分析方法的验证

以表格的形式总结方法学验证结果, 需提供典型图谱。如选择药典方法, 需提供药典方法适用性确认信息。

P.5.4 批分析

更新批分析汇总，包括非临床安全性研究批次（必要时）、I/II期临床样品批次、稳定性批次以及可代表III期临床样品的批次。需注明批号、批量、处方工艺（可以代号形式提供）、生产地点、生产日期、用途、分析方法（可以编号或版本号形式提供）、控制限度以及实测结果。

提供可代表III期临床样品批次的检验报告。

P.5.5 杂质

提供制剂中存在但未涵盖在S.3.2项下的杂质信息，包括杂质名称和/或代号、结构、降解途径、安全性支持限度等。对于结构尚未阐明的超过鉴定限度的杂质，也需提供相对保留时间、是否在标准中作为特定杂质控制、安全性支持限度等信息。

P.5.6 质量标准制定依据

说明可能影响有效性和安全性的检测项目和可接受限度的设定依据。

如不制定针对剂型的常规检查项目，需说明其合理性。

说明相对于I/II期临床标准，III期临床质量标准变更的内容。如涉及质量标准放宽（比如删减检查项目、放宽限度要求），需提供变更原因以及变更依据。如研究进程中涉及方法重大变更，需提供变更前后必要的支持性研究信息。

P.6 对照品

对于自制对照品建议提供来源、制备或纯化方法、必要的结构鉴定、标化方法和标化结果。对于外购对照品，需说明来源并提供说明书和批号。如S.5中已涵盖，可不重复提供。

P.7 包装系统

提供III期临床样品采用的包装系统（包括直接接触药品的内包装以及具有功能性的外包装）以及执行标准。

对于高风险制剂（如吸入制剂、注射剂及眼用制剂等）采用的包装系统，需提供所有组件的生产商、执行标准。

对于新材料、新结构、新用途的药包材，需按照关联申报要求提供相关研究信息或进行关联申报。

P.8 稳定性

以表格形式提供迄今获得的支持开展III期临床试验的稳定性研究结果，列明稳定性批次的批号、批量、生产地点、生产日期、处方工艺（可以代号表示），各稳定性研究使用的分析方法（可以编号表示）。提供关键项目（如有关物质等）的代表性图谱（如起点、已完成最长时间点、质量发生明显变化的时间点等）。

基于药物特点，可能需要提供高温、高湿、光照、氧化以及低温/冻融试验条件下的稳定性信息。

基于以上研究结果，提出临床样品的贮存条件、拟定的有效期和有效期延长计划。

对于临床中需稀释配伍使用的产品，需提供稀释配伍稳定性研究信息；对于多剂量包装（口服固体制剂除外），需提供必要的包装开启后稳定性研究信息。此部分信息应能支持临床方案中的用法。

为确保NDA阶段获得足够稳定性数据，建议提供正式稳定性研究方案。

安慰剂

如临床试验方案中涉及使用安慰剂，需按以上要求提供安慰剂的生产厂、处方、生产工艺（需关注同临床试验样品制备的差别）、质量控制（质量标准中至少应包括一项可明确区别临床试验药品和安慰剂的检测项目）、包装系统以及必要的稳定性研究信息。提出安慰剂的贮存条件、有效期和有效期延长计划（如适用）。

直接采用上市产品作为安慰剂的（如0.9%氯化钠注射液），无需提供额外信息。

对照药

如临床试验方案中涉及使用对照药，根据临床方案要求需对上市产品进一步处理的（如再包装），需提供必要的处理信息、质量研究及稳定性信息，原则上应保证处理对产品质量无负面影响。直接采用上市产品作为对照药的，无需提供额外信息。

名词解释

1.重大变更：研究进程中发生的可能影响到安全性或体内行为的变更，示例如下：

(1) 原料药生产方式的改变，比如从发酵提取变为化学合成。

(2) 对于化学合成药物，原料药合成路线或关键纯化工艺的改变（如涉及成键反应的物料变化、最后一步反应及/或结晶步骤所用溶剂的改变、导致杂质谱变化的变更）

(3) 对于发酵和提取工艺制备药物，可能影响到原料药质量的发酵工艺和提取工艺的变更，比如菌种改变、影响到杂质清除的改变。

- (4) 原料药或制剂灭菌方法的改变。
- (5) 影响到制剂质量的制剂工艺变化，比如干法制粒变为湿法制粒。
- (6) 影响到制剂质量的处方变化。
- (7) 剂型改变。
- (8) 质量标准限度放宽、检查项目删减、关键质控项目分析方法显著改变等。
- (9) 影响到制剂质量（比如定量准确性、递送剂量）的包装系统的改变。

2.非常规生产工艺：应结合原料药的性质、制剂的性质以及工艺自身特性等来确定是否为非常规生产工艺。示例如下：

- (1) 特殊制剂的生产，比如：①定量吸入至肺部的气雾剂和粉雾剂；②非均相无菌制剂；③缓释制剂；④载药量低于2%的固体制剂。
- (2) 在常规工艺中引入某些新技术。
- (3) 特殊工艺和复杂工艺，比如微片制备、干压包衣。
- (4) 非常规灭菌工艺，比如：①采用非药典收载的湿热终端灭菌条件；②采用辐射剂量低于25 KGy的辐射终端灭菌。

参考文献

1. EMA, 2016, Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (draft) .
2. FDA, 2003, Guidance for Industry INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies Chemistry, Manufacturing, and Controls Information.

3. FDA, 1995, Guidance for Industry Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products.

4. FDA, 2008, Guidance for Industry CGMP for Phase 1 Investigational Drugs.

5. EMA, 2014, Guideline on process validation for finished products information and data to be provided in regulatory submissions.

6. ICH, 2014, M7 Assessment and Control Of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk

7.国家食品药品监督管理总局, 化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则(修订), 2015年第3号通告

8.国家食品药品监督管理总局, 《关于发布药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告》(2016年第134号)

9.国家食品药品监督管理总局, 《关于发布药包材药用辅料申报资料要求(试行)的通告》(2016年第155号)